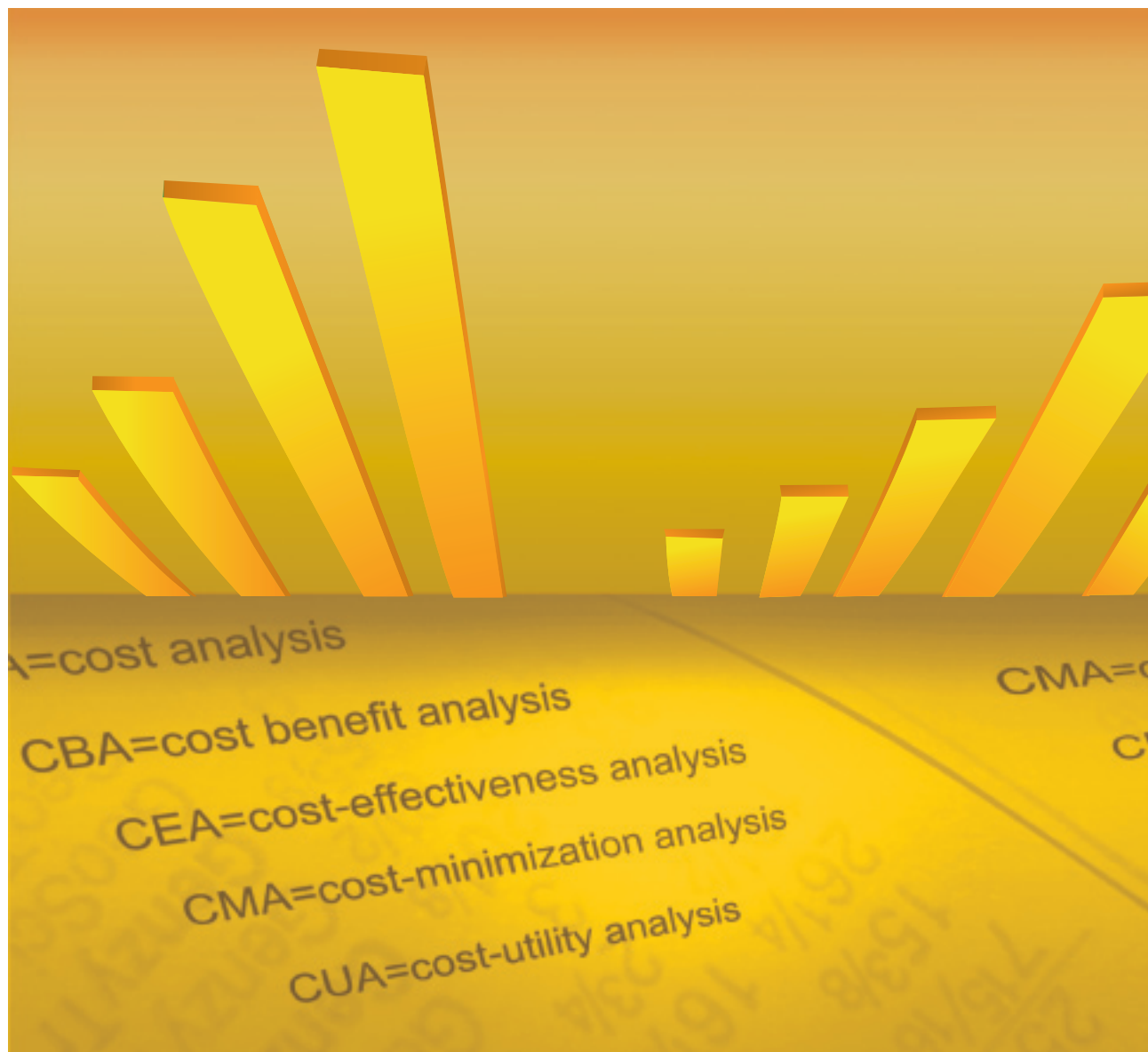


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

w w w . p h a r m a c o o n o m i c s . r u



- Репортаж с III конгресса «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ»
- Результаты российских и зарубежных исследований
- Новое в теории: „совместный анализ”
- Прогноз фармацевтического рынка России на 2009 - 2010 гг.

№2 Том 2
2009

Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований применения Герцептина при лечении рака молочной железы

Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.

Кафедра организации лекарственного обеспечения с курсом фармакоэкономики, лаборатория фармакоэкономики, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра фармакологии, Москва

Герцептин представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Было доказано что, Герцептин эффективен и безопасен при лечении HER2-положительного рака молочной железы, как на ранних стадиях, так и метастатической стадии в составе различных схем лечения (адъювантной, неоадъювантной терапии, комбинированной терапии и монотерапии при метастатической стадии заболевания). Фармакоэкономический анализ применения Герцептина при лечении HER2-положительного рака молочной железы на ранних стадиях и метастатической стадии, проведенный с использованием различных методов, позволяет сделать вывод об экономической эффективности данного препарата, которая сопоставима или превосходит другие широко используемые методы лечения рака молочной железы, а также других заболеваний.

Ключевые слова: Герцептин, HER2-положительный рак молочной железы, рак молочной железы на ранних стадиях, метастатическая стадия рака молочной железы, инкрементальный анализ «затраты-эффективность», добавленный год качественной жизни, сохраненный год жизни.

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой злокачественных заболеваний у женщин во всем мире, включая Россию. По данным Всемирной Организации Здравоохранения в мире ежегодно диагностируется более 1 млн. случаев впервые выявленного РМЖ и около 400 000 женщин умирает от этого заболевания. Причем, гиперэкспрессия HER2 встречается у 20-30% больных раком молочной железы [81]. При HER2-положительном РМЖ на поверхности опухолевых клеток обнаружено повышенное количество HER2 белка, который активирует рост и размножение этих клеток и, таким образом, ускоряет процесс формирования опухоли. Поэтому одним из способов остановить или замедлить такой рост клеток опухоли — это блокировать HER2 рецепторы. Таким действием обладает Герцептин. Герцептин представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые связываются и блокируют HER2-рецепторы опухолевых клеток, в результате чего они не могут получать необходимый для их роста сигнал. Кроме того, Герцептин помогает иммунной системе распознавать опухолевые клетки и уничтожать их.

Клиническая эффективность и безопасность Герцептина при ле-

чении HER2-положительного РМЖ на ранних стадиях и метастатического РМЖ (мРМЖ) с использованием различных схем лечения доказаны в большом количестве исследований (более 650 опубликованных статей). Терапия Герцептином позволила вылечить более 500 000 пациентов на сегодняшний день [81].

Для оценки клинической эффективности Герцептина в качестве адъювантной терапии при лечении РМЖ на ранних стадиях использовали следующие критерии клинической эффективности: выживаемость без признаков заболевания, общая выживаемость и время до развития отдаленных метастазов. Было установлено, что Герцептин значительно увеличивает все три критерия при комбинации его со стандартной химиотерапией [55, 63, 65] или при последовательном режиме применения стандартной терапии и Герцептина [58, 68]. Причем, риск рецидива уменьшается на 36%, а риск летального исхода приблизительно на одну треть. [63, 65, 68].

В исследовании неоадъювантной терапии HER2-положительного РМЖ на ранних стадиях (исследование NOAH) было показано, что при комбинации Герцептина с химиотерапией полная эрадикация опухоли (полная морфологическая ремиссия) наблюдается в 2 раза чаще, чем при применении только химиотерапии (39% по сравнению с 20%; $p=0,002$) [3, 21].

У больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER2 клиническая эффективность Герцептина изучалась с различными схемами лечения: в комбинации с широко применяемыми химиотерапевтическими препаратами (таксанами [44, 67, 69], винорелбином [2, 4, 6, 8-10, 15, 16, 26, 36], гемцитабином [7, 11, 51, 54] и капецитабином [78]); с антрациклинами (эпирубицином, липосомальным доксорубицином (TLC D-99) [13, 75]); в составе трехкомпонентной комбинации (капецитабин, доцетаксел и Герцептин) [80]; в качестве монотерапии 2-/3-й линии [12]. При этом, критериями клинической эффективности являлись общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания, частота объективного эффекта, время до прогрессирования заболевания, а также изучался профиль безопасности. Во всех опубликованных зарубежных исследованиях было доказано, что все эти критерии улучшились по сравнению с соответствующей стандартной терапией. Кроме того, у пациенток, получавших монотерапию Герцептином, наблюдалось улучшение качества жизни и уменьшение усталости при измерении с помощью опросника EORTC QLQ-C30 BR-23 (модуль РМЖ) [77].

Кроме существенных преимуществ в терапевтическом плане, анализ результатов подтвердил благоприятный долгосрочный про-

филь безопасности Герцептина. Комбинированные исследования и ретроспективный анализ более 25 000 пациентов с мРМЖ, получавших Герцептин, показали что, наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами являются реакции, связанные с инфузией [14, 44, 67], которые редко встречаются и легко корректируются стандартным лечением [67]. Были выявлены некоторые нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при использовании комбинации с антрациклинами [64]. Однако, частота этих нежелательных реакций находилась на допустимом уровне [55, 62, 65, 68,], и они были обратимыми [14, 30, 57, 65, 68, 72, 73], легко корректируемыми [5, 14, 24, 44, 56, 72] и не вызывали летальных исходов [14, 24, 56].

Результаты фармакоэкономических исследований свидетельствуют о том, что использование Герцептина в виде адъювантной терапии, неоадъювантной терапии, комбинированной терапии и монотерапии HER2-положительного РМЖ как на ранних стадиях, так и метастатической стадии является экономически эффективным. Причем экономическая эффективность Герцептина сопоставима или даже превосходит другие широко используемые методы лечения данного заболевания. Данные свидетельствуют о том, что

одногодичная адъювантная терапия с применением Герцептина, является более экономически эффективной, чем соответствующая терапия без использования Герцептина [38, 45].

Анализ экономической эффективности Герцептина проводился методами анализа «затраты - полезность», «затраты - эффективность» и с использованием моделей Маркова, в которых результатами расчета являлись соотношения приращения затрат на каждый год качественной жизни (IC/ QALY), приращения затрат на каждый год сохраненной жизни (IC/ LYG), и соотношение приращения затрат на эффективность (ICER). Приращение затрат представляет собой разницу между затратами на схемы лечения с Герцептином и без Герцептина.

В таб.1 приведены исследования, проведенные с использованием метода анализа «затраты - полезность», в котором критерием оценки полезности являлись годы качественной жизни (QALY). Данные свидетельствуют о том, что стоимость года качественной жизни (IC/QALY) при терапии Герцептином колеблется от 3400€ до 27,000€ [19, 25, 28, 38, 40, 46, 79] при рассмотрении общей продолжительности жизни и от 19,176€ до 44,934€ [46, 50] при рассмотрении временного отрезка в 15-20 лет.

Исследование	С чьей позиции проводилось	Исследуемые затраты, период времени	Сравнение терапии		IC/QALY
			С Герцептином	Без Герцептина	
Kurian et al 200738	Система здравоохранения США	Прямые (US\$ 2005)	Одногодичная адъювантная терапия+ стандартная ХТ	Стандартная терапия	\$39,982
Wardley et al (in preparation)	Система здравоохранения Великобритании	Прямые (£2005) 15 лет	Одногодичная терапия	Стандартная терапия	£2396
Lidgren 200841	Шведская социальная система	Прямые и не прямые (€2005)	Одногодичная адъювантная терапия + химиотерапия	Химиотерапия	€36,000 (больные РМЖ с ИГХ2+, ИГХ3+, подтвержденным FISH+) €41,500 (пациенты FISH+)
Norum et al 200750	Норвежская социальная система	Прямые и не прямые (€2006) 20 лет	Терапия с Герцептином	Терапия без Герцептина	Только прямые медицинские затраты: • 20% увеличения в ОБ: €19,176 • 10% увеличения в ОБ: €44,934 Прямые и не прямые затраты: • 20% увеличения в ОБ: €10,185 10% увеличения в ОБ: €37,862
Fagani et al 200625	Система здравоохранения Франции	Прямые (€2005) 45 лет			€14,854
PVAC 200659	Система здравоохранения Австралии	Прямые (AUS\$) 40 лет			AUS\$ 15,000-45,000
Orlewska et al 200652	Система здравоохранения Польши	Прямые (ПЛН 2006) 45 лет			ПЛН66,746 или €17,565 (1€= ПЛН3,8)
Liberato et al 200740	Система здравоохранения Италии и США	Прямые (\$ и €) 15 лет	Герцептин	Контроль	Италия: €14,861 США: \$18,970
Garrison et al 200728	Американский налогоплательщик и социальная система	На протяжении жизни и 20 лет	Герцептин+ химиотерапия	Химиотерапия	С позиции налогоплательщика : • на протяжении жизни : \$26,417 • 20 лет: \$34,201 С позиции налогоплательщика, включается время и транспортные затраты а не не прямые выгоды, на протяжении жизни: \$27,637

SMC 200664	Система здравоохранения Шотландии	Прямые На протяжении жизни	Модель Roche	£3,000
NICE 200646	Система здравоохранения Великобритании	Прямые (£2007) 15 лет	Упрощенная модель Wardley et al	£18,000

Таб.1. Обзор фармакоэкономических исследований Герцептина методом анализа «затрат - полезность».

Исследование	С чьей позиции проводилось	Исследуемые затраты, период времени	Популяция	Соотношение приращения затрат -эффективности (ICER)
Chao et al 200717	Система здравоохранения Тайвань	Прямые 45 лет	Женщины 50 лет	НТД \$152,620 или €3451
Van Vlaenderen et al 200776	Система здравоохранения Бельгии	Прямые (€2005) На протяжении жизни	Больные РМЖ с ИГХ2+, ИГХ3+, с подтверждением положительного статуса методом FISH	Среднее значение ICER €10,163 Женщины <50 лет: €6478 Женщины 50-59 лет: €8131 Женщины 60-69 лет: €11,868 Женщины 70-79 лет: €25,755 Женщины > 79 лет: €100,356
Correa et al 200718	Система здравоохранения Бразилии	Прямые (R\$2006) На протяжении жизни		R\$ 22,737 или €8603 (1€=2,64R\$, 21.11.07)
Essers et al 200823	Система здравоохранения и социальной защиты Нидерландов	На протяжении жизни		Система здравоохранения: €5828 Социальная защита: ICER доминантное
Macedo et al 200843	Система здравоохранения социальной защиты Португалии	Прямые 45 лет		Система здравоохранения: €7789 Социальная защита: €10,595
Polanco et al 200860	Система здравоохранения Испании	10 лет		€16,834
AlOmar et al 20081	Система здравоохранения и социальной защиты Саудовской Аравии	Прямые и непрямые (SR2007) На протяжении жизни		US\$5821 или €4520 (1€=1,29\$, 24.11.08)
Stander et al 200870	Система здравоохранения Южной Африки	Данные затрат в 2007. На протяжении жизни		US\$14,352

Таб.2. Обзор фармакоэкономических исследований адъювантной терапии Герцептином методом Марковского моделирования с использованием соотношения «затраты – эффективность».

Исследование	С чьей позиции проводилось	Исследуемые затраты, период времени	Метод анализа	IC/LYG
Sundhedsstyrelsen 200571	Система здравоохранения Дании	Прямые		DKK78,475 или €10,526 (1.10.07 1€= DKK7,45)
Shiroiwa et al 200866	Система здравоохранения Японии	Прямые (JPY) 50 лет	Герцептин vs Контроль	JPY2,600,000 или €17,000 для пациентов с массой 50-60 кг
KCE 200635	Система здравоохранения Бельгии	Прямые На протяжении жизни	Больные РМЖ 50-69 лет, с ИГХ2+, ИГХ3+, с подтверждением положительного статуса методом FISH Марковское моделирование	Марковское моделирование, основанное на HERA: €11,026
Dedes et al 200719	Система здравоохранения Швейцарии	Прямые (€2006)	Данные HERA	Данные HERA: • В 10 лет: €40,505 • В 15 лет: €19,673
Neyt et al 200848	Система здравоохранения Бельгии	Прямые На протяжении жизни	Модель, основанная на исследовании HERA Герцептин+стандартная терапия vs Стандартная терапия	Фаза I: €34,999 Фаза II: €16,026 Фаза III: €5994

Таб.3. Обзор фармакоэкономических анализов Герцептина методом анализа «затраты – эффективность» и метода Марковского моделирования с измерением эффективности в единицах числа лет сохраненной жизни.

Исследования методом Марковского моделирования адъювантной терапии Герцептином больных РМЖ на ранних стадиях показали, что соотношение приращения затрат к эффективности колеблется в диапазоне от 4520€ до 10,163€ [1, 18, 23, 70, 76] на протяжении жизни в зависимости от исследуемой популяции и от 3451€ до 16,834€ [17, 43, 60] при рассмотрении временного отрезка 10-45 лет. (таб.2)

Приращение затрат на каждый сохраненный год жизни при сравнении схем лечения с использованием Герцептина и без него

в зарубежных исследованиях варьируют от 5994€ до 40,505€ в зависимости от популяции пациентов и стадии заболевания [19, 35, 48, 66, 71]. (таб.3)

При лечении пациентов с HER2-положительным мРМЖ использование Герцептина также считается экономически эффективным, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими стандартными схемами лечения, о чем свидетельствуют исследования, приведенные в таб.4.

С чьей позиции проводилось	Популяция	Сравнение терапии	ICER/LYG	ICER/QALY
Система здравоохранения Европа ³³	Женщины с HER2+ мРМЖ, ИГХ3+	Герцептин+паклитаксел vs Паклитаксел	€29,335	
Система здравоохранения Европа ⁶¹	Открытое, контролируемое исследование, в котором участвовали 45 пациентов, проведенное во Франции	Герцептин+паклитаксел vs Доцетаксел+эпирубицин или только доцетаксел	€15,370	
Система здравоохранения Великобритании ³⁴	Женщины с HER2+ мРМЖ, ИГХ3+	Герцептин+паклитаксел vs Паклитаксел	£22,497	£37,535
Система здравоохранения Великобритании ³⁷	Женщины с HER2+ мРМЖ, ИГХ3+ Модель, основанная на анализе распределения выживаемости N0648g исследования	Герцептин+паклитаксел vs Паклитаксел	£21,300	£37,000
Система здравоохранения Великобритании ³⁹	Женщины с HER2+ мРМЖ, ИГХ3+ Модель, основанная на анализе распределения выживаемости N0648g исследования	Герцептин+паклитаксел vs Паклитаксел	£14,069	£29,448
Швейцарская социальная система ⁴²	Пациенты с мРМЖ с ИГХ2+, ИГХ3+, с подтверждением положительного статуса методом FISH	Герцептин+химиотерапия vs химиотерапия		€48,966
	Пациенты с мРМЖ, с FISH+			€56,644
Система здравоохранения Великобритании ⁴⁷	Данные экстраполируются из исследования монотерапии Герцептином N0649g и рандомизированного контролируемого исследования винорелбина vs мелфалана	Монотерапия Герцептином vs винорелбин	£7,500	£19,000

Таб.4.

Обзор фармакоэкономических исследований Герцептина при лечении пациентов с HER2-положительным мРМЖ.

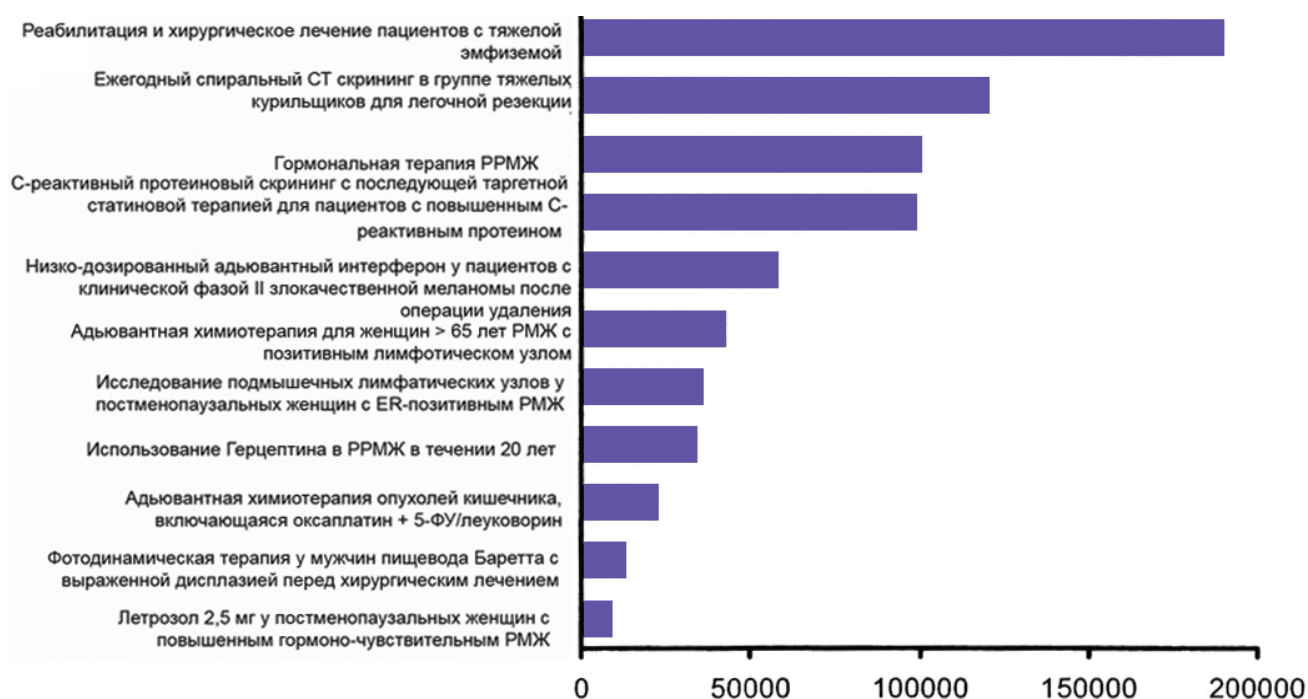


Рис.1. Примеры ICER вмешательств.

Таким образом, терапия Герцептином доказала экономическую эффективность в качестве адъювантной терапии HER2-положительного РМЖ на ранних стадиях; в качестве монотерапии и в комбинации с другими стандартными схемами лечения HER2-положительного мРМЖ.

Терапия Герцептином является экономически эффективной не только при сравнении с другими видами терапии онкологических заболеваний, но и при сравнении с лечением других не онкологических заболеваний. Это подтверждается исследованиями адъювантной терапии Герцептином у женщин с HER2-положительным РМЖ с поражением лимфатических узлов в США и в большинстве западных стран [32]. (Рис.1)

Затраты/QALY (\$US)

При оценке экономической эффективности введения Герцептина в стандартную терапию важно учитывать не только влияние на эффективность и стоимость лечения пациентов, но и влияние терапии Герцептином на общество (снижение производительности труда за счет отсутствия пациентов на работе и увеличение производительности на фоне лечения, а также за счет увеличения выживаемости и качества жизни пациента). Причем, по сравнению с терапией мРМЖ, адъювантная терапия Герцептином РМЖ на ранних стадиях больше влияет на производительность труда и тем самым больше приносит выгоды для общества, так как при этом увеличивается выживаемость и предупреждается развитие метастатической стадии заболевания. В исследовании De Lima Lopes & Gluck (2007) [20], основанном на анализах Liberato et al [40] и Kurian et al [38], для оценки экономической значимости терапии Герцептином для общества, использовали валовой национальный доход на душу населения в качестве меры индивидуальной производительности. Было доказано, что адъювантная терапия Герцептином в сочетании с химиотерапией более экономически эффективна, чем применение только химиотерапии, при этом выгода для общества составляет 10,834\$ (США, ДИ=95%) и 1288\$ (Италия, ДИ=95%). В анализе затраты-эффективность, проведенного Norum and colleagues (2007) [50] также рассматривались не прямые затраты, связанные со снижением производительности, и выгоды, связанные с повышением производительности. Было доказано, что химиотерапия по схеме FEC (5-ФУ, эпирубин и циклофосфамид) с последующей терапией Герцептином более экономически эффективна, чем та же схема, но без использования Герцептина. При этом затраты на каждый QALY различались в зависимости от количества пациентов, у которых увеличилась выживаемость (19,176€ при увеличении выживаемости у 20% пациентов и 44,934€ при увеличении выживаемости у 10% пациентов).

Вышеперечисленные исследования доказали, что Герцептин экономически эффективен в качестве адъювантной терапии и при лечении мРМЖ, что позволяет прогнозировать увеличение количества больных РМЖ на ранних стадиях, получающих Герцептин в качестве адъювантной терапии с целью предотвращения развития метастазов. Это приведет к уменьшению количества пациентов с мРМЖ, нуждающихся в Герцептине. Вследствие чего, при рассмотрении экономической эффективности Герцептина в его цикле жизни, был сделан прогноз о том что, терапевтическая польза от терапии Герцептином будет больше и затраты общества в виде потерь производительности будут меньше, если пациенты будут получать Герцептин на ранней стадии заболевания.

Для оценки общей экономической эффективности Герцептина в комбинации с химиотерапией при лечении HER2-положительного РМЖ на ранних стадиях и мРМЖ европейские и американские исследователи создали динамическую модель цикла жизни препарата, в которой учитывались следующие параметры: соотношение приращения затрат на эффективность и достигаемый QALY при одногодичной терапии [49] Герцептином (для РМЖ на ранних

стадиях) или при терапии до прогрессирования [22] (для мРМЖ) в перспективном режиме в течение 20 лет (2000-2020) [27, 29]. При этом, в качестве затрат учитывались затраты на диагностику (HER2 тест методом ИГХ и/или FISH), на лекарственные препараты, административные расходы, затраты на коррекцию побочных эффектов (мониторинг сердечно-сосудистой системы, лечение кардиологических осложнений) и дополнительные затраты на лечение рецидива (только для РМЖ на ранних стадиях). В качестве выгоды рассматривались выживаемость, вероятность рецидива, частота кардиологических осложнений. Количество больных РМЖ на ранних стадиях и мРМЖ, которое будет нуждаться в Герцептине в течение 20 лет, прогнозировалось на основании количества пациентов зарегистрированных во Франции, Италии, Испании и Великобритании с 2000 до 2002 годы (с использованием базы данных Globocan 2002), а также на основании эпидемиологических данных ежегодной заболеваемости, данных Организации Объединенных Наций о возрастнo-специфической популяции. С применением этой модели было прогнозировано, что в периоде 20 лет (2000-2020) 530 750 женщин с HER2-положительным РМЖ будут получать адъювантную терапию Герцептином для лечения РМЖ на ранних стадиях и 175 920 – терапию Герцептином по поводу метастатической стадии заболевания [27]. (Рис.2)



Рис.2
Прогноз ежегодного количества больных РМЖ на ранних стадиях и мРМЖ, нуждающихся в Герцептине в течение 20 лет (2000-2020) [27].

Таким образом, доказано, что Герцептин является не только клинически эффективным и безопасным лекарственным средством для лечения HER2-положительного РМЖ, но также показана его экономическая эффективность вне зависимости от стадии заболевания.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 EORTC QLQ-C30 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire
 ИГХ- иммуногистохимия
 FISH- fluorescence in situ hybridisation
 LYG - годы сохраненной жизни
 мРМЖ – метастатический рак молочной железы
 NOAH- NeOAdjuvant Herceptin
 HERA – HERceptin Adjuvant
 РМЖ - Рак молочной железы
 QALY - годы качественной жизни
 ICER - соотношение приращения затрат на эффективность
 IC/ LYG – соотношение приращения затрат на каждый год сохраненной жизни
 IC/ QALY - соотношение приращения затрат на каждый год качественной жизни

TLC D-99 – liposome-encapsulated doxorubicin

Литература:

1. AlOmar H, Zazaa AS, Alfayyadh M, Ray JA. Cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab for treatment of HER2-positive early breast cancer in the Saudi Arabian setting. Poster PCN20 presented at the ISPOR 11th Annual European Congress. 8-11 November, Athens, Greece, 2008.
2. Aogi K, Toi M, Iwata H, Ito Y, Sano M, Sato Y, Saeki T, Takashima S. Multicenter Phase I/II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 9): ix75-ix76, 165P (abstract).
3. Baselga J, Semiglazov V, Manikhas GM, Eiermann W, Lluch A, Tjulandin S, Feyereislova A, Vanhauwere B, Valagussa P, Gianni L. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) Phase III trial. *EJC Suppl* 2007; 5: 193, O#2030 (abstract).
4. Bayo-Calero JL, Mayordomo-Camara JL, Sanchez-Rovira P, Perez-Carrion R, Illaramendi JJ, Garcia-Bueno JM, Gonzalez-Flores E, Crespo C, Ramos-Vazquez M, Garcia-Palomo A. A multicenter study with trastuzumab and vinorelbine as first and 2nd line treatment in patients (pts) with Her2 positive metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 82 (Suppl 1): 5069 (abstract).
5. Bell R, Verma S, Untch M, Cameron D, Smith I. Maximizing clinical benefit with trastuzumab. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 10): 35-44.
6. Bernardo G, Palumbo R, Bernardo A, Poggi G, Delmonte A, Teragni C, Frascaroli M, Jedrychowska I, Canto AM, Strada MR. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemonaive patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended Phase II trial. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 9): ix76, 168P (abstract).
7. Brufsky A, Fox K, Orlando M, Abraham J, Tan-Chiu E, Haney L, Wang Y. Phase II study of gemcitabine (Gem) and trastuzumab (T) combination therapy in first line metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with HER2 overexpression. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 575s, 10591 (abstract).
8. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron A, Hart R, Lambert-Falls R, Marcom PK, Gelman R, Winer EP. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2+ metastatic breast cancer: The TRAVIOTA study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 40s, 650 (abstract).
9. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, Friedlander Jr RJ, Gargiulo J, Strenger R, Vogel CL, Ryan PD, Ellis MJ, Nunes RA, Bunnell CA, Campos SM, Hallor M, Gelman R, Winer EP. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889-2895.
10. Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, Wojtukiewicz M, Kellokumpu-Lehtinen P, Sommer HL, Georgoulas V, Battelli N, Pawlicki M, Aubert D, Bourlard T, Gasmi J, Villanova G, Petruzella L, on behalf of the Navelbine® Herceptin® Project. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 788-793.
11. Christodoulou C, Fountzilas G, Razi E, Tsavdaridis D, Karina M, Lambropoulos S, Skarlos DV. Gemcitabine and trastuzumab combination as salvage treatment in patients with HER 2-positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 42, 166 (abstract).
12. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-2648.
13. Cortes J, Climent M, Lluch A, Hornedo J, Gascon P, Mayordomo J, Gil M, Benavides M, Reguero P, Trigo J, Baselga J. Updated results of a phase II study (M77035) of Myocet® combined with weekly Herceptin® and paclitaxel in patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (LABC/MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Suppl 1): 3041 (abstract).
14. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin® immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 (Suppl 2): 58-66.
15. De Maio E, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, Labonia V, Landi G, Nuzzo F, Rossi E, Silvestro P, Botti G, Di Bonito M, Curcio MP, Formichelli F, La Vecchia F, Staiano M, Maurea N, D'Aiuto G, D'Aiuto M, Thomas R et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 2007; 7: 50.
16. de Wit M, Becker K, Thomssen C, Harbeck N, Hoffmann R, Villena C, Schutte M, Hossfeld DK. Vinorelbine and trastuzumab as first line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer - interim analysis of a prospective, open-label, multicentre phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 3): 37, 138P (abstract).
17. Chao TY, Chen SC, Chang KJ, Chen DR, Hou MF, Hsieh RK, Huang WT, Tseng LM, Wang HC, Yang L, Cirrincione A. Cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab for HER-2 positive early breast cancer in Taiwan. Poster PCN16 presented at the ISPOR 10th Annual European Congress, Dublin Ireland 20-23 October, 2007.
18. Correa M, Perdicaris M, Vernagla PRW, da Cunha FM, Saggia MG, Santos EA, Nasciben V. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab therapy in patients with early HER-2 positive breast cancer in Brazil. Poster PCN17 presented at the ISPOR 10th Annual European Congress, Dublin, Ireland, 20-23 October, 2007.
19. Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, Fink D. Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a model-based analysis of the HERA and FinHer trial. *Ann Onco* 2007; 18:1493-1499.
20. de Lima Lopes G, Jr., Gluck S. Health economics in the Journal of Clinical Oncology and an evaluation of the indirect costs and benefits associated with adjuvant trastuzumab [letter]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3382-3383.
21. Eiermann W, Baselga J, Semiglazov V, Byakhov M, Ciruelos E, Ojeda B, Feyereislova A, Zambetti M, Valagussa P, Gianni L. Hormone-receptor status and likelihood of predicting pathological complete response in the NOAH trial of neoadjuvant trastuzumab (Herceptin®) in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. Poster 228 presented at the EBCC 6, Berlin, Germany, 15-19 April, 2008.
22. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 854-863.
23. Essers BA, Tjan-Heijnen VC, Severens JL, Novak A, Oron U, Pompen M, Joore MA. Economic evaluation of trastuzumab for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer in the Netherlands. Poster PCN41 presented at the ISPOR 11th Annual European Congress, 8-11 November, Athens, Greece, 2008.
24. Ewer MS, Perez EA, Baselga J, Bell R, Brutsaert D, Marty M, Pienkowski T, Suter TM. Cardiac safety guidelines for the adjuvant use of trastuzumab (Herceptin®) in HER2-positive early breast cancer. Poster 176 presented at the St Gallen Primary Therapy of Early Breast Cancer 10th International Conference, St Gallen, Switzerland, 14-17 March, 2007.
25. Fagnani F, Colin X, Arveux P, Coudray-Omnes C. Cost-utility analysis in a French setting of adjuvant therapy with Herceptin in patients with HER-2 positive breast cancer. Poster PCN39 presented at the ISPOR 9th Annual European Congress, Copenhagen, Denmark, 28-31 October 2006.
26. Franquesa RM, Centelles M, Villadiego K, Jan riz J, Arcusa A, Cirera L, Segui M, Saigi E. A multicenter study of trastuzumab (H) and vinorelbine (N) as first and second line therapy for patients (pts) with HER2- positive metastatic breast cancer (HER2+ MBC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 94s, 868 (abstract).
27. Garrison LP, Cirrincione A, Weisgerber-Kriegel U, Veenstra DL. Estimating the potential economic value of trastuzumab in breast cancer from 2000-2020 in five European countries Poster 6611 presented at the 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA 30 May-3 June 2008.
28. Garrison LP, Jr., Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Perez EA. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer *Cancer* 2007; 110:489-498.
29. Garrison LP, Jr., Veenstra DL. The economic value of innovative treatments over the product life cycle: the case of trastuzumab. Poster presented at the ISPOR 9th Annual European Congress, Copenhagen, Denmark, 28-31 October, 2006.
30. Geyer Jr CE, Bryant JL, Romond EH, Ewer MS, Keefe DL, Shannon RP, Levine TB, Rastogi P, Swain SM, Wolmark N. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel (T) vs. AC-T with trastuzumab (H). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 23s, 581 (abstract).
31. Grusenmeyer PA, Wong Y-N. Interpreting the economic literature in oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 196-202.
32. Hillner BE, Smith TJ. Do the large benefits justify the large costs of adjuvant breast cancer trastuzumab? [editorial]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 611-613.
33. Hornberger J, Foutel V, Kerrigan M. Trastuzumab (Herceptin®) for treatment

of HER2-positive metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. Poster presented at the 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA 11-14 December 2002.

34. Hornberger J, Kerrigan M, Foutel V. Cost-effectiveness of trastuzumab (Herceptin®) for treatment of metastatic breast cancer. Poster presented at the 27th ESMO Congress, Nice, France, 18-22 October, 2002.

35. Huybrechts M, Hulstaert F, Neyt M, Vrijens F, Ramaekers D. Trastuzumab in early stage breast cancer. KCE reports vol. 34C. 2006. Available at: http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&SGREF=5211&CREF=7198.

36. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ, Klein P, Sabir T, Kronish L. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7: 410-417.

37. Kerrigan M. Cost-utility analysis of Herceptin plus paclitaxel vs. paclitaxel alone in the first line treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. Final report of cost-effectiveness modelling conducted by PBSE. 2002; 1-25.

38. Kurian AW, Thompson RN, Gaw AF, Arai S, Ortiz R, Garber AM. A cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab regimens in early HER2/neu-positive breast cancer *J Clin Oncol* 2007;25:634-641.

39. Lewis R, Bagnall A-M, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J, ter Riet G, Riemsma R. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of trastuzumab for breast cancer. 2002. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/trastuzumabassessmentreport.pdf>. Last updated 2001. Accessed 5 Nov 2008.

40. Liberato NL, Marchetti M, Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer *J Clin Oncol* 2007;25:625-633.

41. Lidgren M, Jonsson B, Rehnberg C, Wilking N, Bergh J. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 487-495.

42. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 1018-1028.

43. Macedo A, Monteiro I, Andrade S, Pereira C, Ciricione A, Ray J. Cost-effectiveness of treatment with trastuzumab in patients with early breast cancer in Portugal. Poster PCN40 presented at the ISPOR 11th Annual European Congress, 8-11 November, Athens, Greece, 2008.

44. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra J-M. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-4274.

45. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Trastuzumab: a pharmacoeconomic review of its use in early breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 699-719.

46. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance - no.107. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA107/?c=91496>.

47. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance - no.34. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Available at <http://www.nice.org.uk/guidance/TA34/?c=91496>. Last updated Mar 2002. Accessed 5 Nov 2008.

48. Neyt M, Huybrechts M, Hulstaert F, Vrijens F, Ramaekers D. Trastuzumab in early stage breast cancer, a cost-effectiveness analysis for Belgium Health Policy 2008; 87: 146-159.

49. Norum J. The cost-effectiveness issue of adjuvant trastuzumab in early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1617-1625.

50. Norum J, Olsen JA, Wist EA, Lonning PE. Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy. A model based cost-effectiveness analysis. *Acta Oncol* 2007;46:153-164.

51. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmell G, Ratnam S, Pippen JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 142-147.

52. Orlewski E, Pienkowski T, Drosik A, Aultman R, Gyldmark M, Szkutcka-

Debek M. Cost-effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer in Polish setting. Poster PCN7 presented at the ISPOR 12th Annual International Meeting, Arlington, Virginia, USA, 19-23 May 2007.

53. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, Pino MS, Carlini P, Di Cosimo S, Sacchi I, Sperduti I, Nardoni C, Cognetti F. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006; 17: 630-636.

54. Peacock NW, Bearden J, Schnell F, White M, Greco FA, Burris HA, Barton JH, Hainsworth JD, Spigel DR, Yardley DA. Phase II trial of gemcitabine plus trastuzumab in minimally pretreated HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2005; 23: 54s, 704 (abstract).

55. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, Martino S, Mamounas EP, Kauffman PA, Wolmark N. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2007; 25: 6s, 512 (abstract).

56. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-329.

57. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, Ingle JN, Rodeheffer RJ, Gersh BJ, Jaffe AS. Exploratory analysis from NCCTG N9831: do clinical characteristics predict cardiac toxicity of trastuzumab when administered as a component of adjuvant therapy? Poster 2038 presented at the 28th SABCS, San Antonio, TX, USA, 8-11 December, 2005.

58. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang C-S, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.

59. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Publication summary document Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 150 mg, Herceptin®. 2006. Available at [http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/C876BD009518915CCA2572110018BEC9/\\$File/Trastuzumab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/C876BD009518915CCA2572110018BEC9/$File/Trastuzumab.pdf).

60. Polanco C, Carulla M, Badia X, Ramirez-Arellano A. Cost-utility analysis in a Spanish setting of adjuvant therapy with trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2-positive breast cancer Poster 2008.

61. Poncet B, Bachelot T, Colin C, Ganne C, Jaisson-Hot I, Orfeuvre H, Peaud PY, Jacquin JP, Salles B, Tigaud JD, Mechin-Cretinon I, Marechal F, Fournel C, Lenoir VT. Use of the monoclonal antibody anti-HER2 trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 363-368.

62. Rastogi P, Jeong J, Geyer CE, Costantino JP, Romond EH, Ewer MS, Keefe DL, Levine T, Swain SM, Wolmark N. Five-year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel (T) compared to AC-T with trastuzumab (H). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2007; 25: 6s, LBA513 (abstract).

63. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr. CE, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.

64. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-1221.

65. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, Chan A, Smylie M, Liu M, Falkson C, Pinter T, Fornander T, Shifft T, Valero V, Mackey J, Tabah-Fisch I, Buyse M, Lindsay M, Riva A, Bee V et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. Abstract 52 presented at the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA, 14-17 December 2006. Available at <http://www.abstracts2view.com/sabcs06/search.php?search=do&intMaxHits=10&where%5B%5D=&andornot%5B%5D=&query=slam> on. Last updated 2006. Accessed 5 Nov 2008.

66. Shirowa T, Fukuda T, Shimozuma K, Ohashi Y, Tsutani K. The model-based

cost-effectiveness analysis of 1-year adjuvant trastuzumab treatment: based on 2-year follow-up HERA trial data. *Breast Cancer Res Treat* 2007; [Epub ahead of print].

67. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.

68. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Gol-dhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.

69. Smith IE. Efficacy and safety of Herceptin® in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs* 2001; 12 (Suppl 4): S3-S10.

70. Stander T, Shaw R, Marais C, Ruff P, Fourie S, Rapoport BL, King J, McAdams J, Pienaar R. Cost-effectiveness of the use of trastuzumab in the treatment of early breast cancer in an adjuvant setting in South Africa. Poster presented at the ISPOR South Africa 1st Annual Congress, 17-19 August, Midrand, 2008.

71. Sundhedsstyrelsen DACEHTA. This is a preliminary working paper for health technology assessment of trastuzumab (Herceptin) as adjuvant treatment of early breast cancer after surgical treatment. Health Technology Assessment of Cancer Drugs Volume 1 - No. 3. 2005. Available at: http://www.sst.dk/upload/ptanlaegning_ogj3ehandling/cemtv/mtv_af_nye_kr%C3%A6ftl%C3%A6gemidler/herceptin_en/herceptin_en.pdf

72. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004; 13: 173-183.

73. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Muehlbauer S, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Cardiac side effects in the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Poster 110 presented at the St Gallen Primary Therapy of Early Breast Cancer 10th International Conference, St Gallen, Switzerland, 14-17 March, 2007.

74. Untch M, Eidtmann H, du Bois A, Meerpohl HG, Thomssen Ch, Ebert A, Harbeck N, Jackisch C, Heilman V, Emons G, Wallwiener D, Wiese W, Blohmer J-U, Hoffken K, Kuhn W, Reichardt P, Muscholl M, Pauschinger M, Langer B, Luck HJ. Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer: results of a phase I trial. *Eur J Cancer* 2004;

40: 988-997.

75. Untch M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl H, Lichinitser M, Manikhas GM, Janicke F, Muscholl M, Pauschinger M, Lehle M. Cardiac safety of trastuzumab (Herceptin®) in combination with epirubicin/cyclophosphamide as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Poster 2108 presented at the ECCO 14, Barcelona, Spain, 23-27 September, 2007.

76. Van Vlaenderen I, Canon J, Cocquyt V, Jerusalem G, Machiels J, Neven P, Necheiput M, Delabaye I, Gyldmark M, Annermans L. Adjuvant trastuzumab treatment in early stage breast cancer: cost-effectiveness in the Belgian healthcare setting. Poster PCN44 presented at the ISPOR 10th Annual European Congress, Dublin Ireland, 20-23 October 2007.

77. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-726.

78. von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Andersson M, Stein R, Kaufmann M, Nekljudova V, Loibl S. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). Poster 1025 presented at the 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA, 30 May-3 June, 2008.

79. Wardley AM, Cameron DA, Bell R, Emy S, Cohen C, Geary U, Walzer S, Gyldmark M. Cost-effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab (Herceptin®) for early breast cancer. Poster 248PD presented at the 31st ESMO Congress, Istanbul, Turkey, 29 September-3 October 2006.

80. Wardley A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, Gau D, Otero Reyes D, Jassem J, Button P, Anton-Torres A. First-line trastuzumab plus docetaxel plus capecitabine produces a similar response rate and improved progression-free survival compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. In press.

81. www.rocche.com

PHARMACOECONOMIC REVIEW OF INTERNATIONAL STUDIES OF HERCEPTIN-BASED TREATMENT FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Yagudina R. I., Kulikov A. Y., Nguyen T.

Department of organization of medicinal provision with pharmacoeconomics course, laboratory of pharmacoeconomics Moscow medical academy named after I.M. Sechenov, department of pharmacology, Moscow

Herceptin is human monoclonal antibody, which selectively interacts with extracellular domain of human epidermal growth factor receptors 2 (HER2). Herceptin has been proven to be effective and safe in treatment for HER2-positive breast cancer in early and metastatic stages in different treatment strategies (adjuvant, neoadjuvant, combined therapy, monotherapy). Pharmacoeconomic analysis of Herceptin-based treatment for HER2-positive breast cancer in early and metastatic stages by using different methods supports making a conclusion of the cost-effectiveness of Herceptin, which is comparable with or better than other widely used cancer and non-cancer therapies.

Keywords: *quality-adjusted life-year, incremental cost-effectiveness ratio, life-year gained, Herceptin, HER2-positive, breast cancer in early and metastatic stages*