

УДК 616.71-08:61819-006.6:615.2(574)

УДК 616.71-08:616.65-006.6:615.2(574)

К.Р. БЕКТУР, А.Е. ГУЛЯЕВ, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА, Г.Т. АБУОВА, Т.С. НУРГОЖИН

ЧУ «Центр наук о жизни» Назарбаев Университета, г. Астана

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕНОЗУМАБА В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЛИ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСТАНЕ

Костная патология, связанная с онкологическим заболеванием, является результатом множественных взаимосвязанных факторов, таких как прямое и побочное воздействие опухолевых клеток, эффективностью терапий, применяемых для лечения злокачественных новообразований, включая химиотерапию, кортикостероиды, ингибиторы ароматазы и антиандрогенную терапию. В статье проведена фармакоэкономическая оценка денозумаба в сравнении с препаратом золедроновой кислоты при лечении костной патологии у пациентов с раком молочной железы или раком предстательной железы в Казахстане. Данное исследование одним из первых сравнило затрато-эффективность денозумаба с брендовым и/или генерическим препаратами золедроновой кислоты в предотвращении скелетных событий у пациентов с РМЖ и РПЖ Республики Казахстан. Таким образом, денозумаб является доминирующей альтернативой по затрато-эффективности в сравнении с брендовым препаратом золедроновой кислоты, так как денозумаб при одинаковой затратно-эффективности (разница менее 0,06% в год для РМЖ и 4,5% в год для РПЖ) предотвращает на 56% и 33% больше скелетных событий у пациентов с РМЖ и с РПЖ, соответственно.

Ключевые слова: затрато-эффективность, денозумаб, золедроновая кислота, рак молочной железы, рак предстательной железы.

Онкологическое заболевание является одним из главных факторов общей и локализованной потери костной массы и патологических переломов: показатели минеральной плотности кости, определяющие потерю костной массы, существенно ниже у онкологических больных, чем у общего населения, вне зависимости от типа рака [1]. Костная патология, связанная с онкологическим заболеванием, является результатом множественных взаимосвязанных факторов, таких как прямое и побочное воздействие опухолевых клеток, эффективностью терапий, применяемых для лечения злокачественных новообразований, включая химиотерапию, кортикостероиды, ингибиторы ароматазы и антиандрогенную терапию [2]. Более того, скелет является наиболее частым очагом метастатического заболевания, так как опухолевые клетки, растущие внутри кости, побуждают остеобласты и остеокласты вырабатывать различные факторы, которые, в свою очередь, стимулируют рост опухоли [3]. Таким образом, оптимальное наблюдение и поддержка здоровья скелета становятся все более важным аспектом ведения онкологических больных.

Рак молочной железы и рак предстательной железы входят в число самых часто диагностируемых злокачественных новообразований в мире [5, 6]. Раку простаты, также называемому раком предстательной железы (РПЖ), подвержены мужчины старше среднего возраста, составляя около 30% всех случаев злокачественных новообразований и 13% всех смертей, связанных с раком [7]. Заболеваемость РПЖ в Казахстане занимает четвертое место в структуре онкопатологии в 2011 г. среди мужчин по рангам, составив 6% от всех зарегистрированных случаев злокачественных образований [8]. Рак молочной железы (РМЖ), в свою очередь, составляет 25% диагностирования новых случаев рака и 15% всех смертей, связанных с раком [6, 9]. В Казахстане первое место в структуре всех онкологических заболеваний в 2012 г. по рангам занимает заболеваемость РМЖ, составив 12,3% от всех зарегистрированных

случаев злокачественных новообразований и 22,3% от зарегистрированных случаев злокачественных новообразований у женщин [10].

Кость является наиболее частым очагом метастаз при РМЖ и РПЖ (более 70%) [11]. Несмотря на то, что метастазы в кости могут быть асимптоматичными на протяжении долгого времени, происшествие скелетного события, которое определяется как скелетное осложнение, включая патологические переломы, необходимость в хирургическом вмешательстве, необходимость в облучении кости и компрессии спинного мозга, имеет негативное влияние на уровень и качество жизни и, в целом, плохие прогнозы по выживаемости [12, 13]. Костные события напрямую связаны с хронической болью, снижением подвижности и производительности, а также инвалидностью и недееспособностью [14]. Более того, скелетные события налагают значительное экономическое бремя, так как являются причиной госпитализации и увеличения расходов на здравоохранение [15].

На данный момент существуют различные фармакологические варианты лечения потери костной массы в общей популяции пациентов. Однако, только бисфосфонаты и денозумаб широко применяются для лечения потери костной массы, связанной со злокачественными новообразованиями [4], так как прочие фармакологические терапии остеопороза, включая экзогенный эстроген и терипаратид, имеют негативное влияние на лечение рака. Препарат золедроновой кислоты – сильнодействующий азотосодержащий бисфосфонат, который подавляет остеокластическую резорбцию костей, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2002 году для лечения гиперкальцемии при злокачественных новообразованиях, множественной миеломы и костных метастазов солидных опухолей. Препарат золедроновой кислоты часто используется в профилактике костных событий при РМЖ [16]. Денозумаб – человеческое моноклональное антитело предотвращает резорбцию костной ткани и, соответственно, патологические скелетные

события посредством прикрепления к цитокину RANKL, который, в свою очередь, является ключевым фактором дифференцировки и активизации остеокластов [17]. Денозумаб был одобрен FDA в 2010 году для профилактики симптомов, связанных с патологией костной ткани (патологические переломы, облучение костей, компрессия спинного мозга, хирургическое вмешательство на костях), у пациентов с метастазами солидных опухолей в костную ткань [18].

Хотя превосходство применения денозумаба над терапией препаратом золедроновой кислоты в предотвращении скелетных событий у онкологических больных доказано в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [19, 20], затратно-эффективность денозумаба остается спорным вопросом, так как денозумаб является новым, относительно дорогостоящим препаратом, в то время как в 2013 году вышли генерические аналоги золедроновой кислоты. Данное исследование нацелено на определение затратно-эффективности денозумаба в сравнении с брендовым и/или генерическим вариантами золедроновой кислоты с точки зрения Министерства здравоохранения Республики Казахстан для пациентов с РМЖ и РПЖ.

2. Методы

2.1. Дизайн анализа (*Design and Analysis Perspective*)

Анализ «затраты–эффективность» был проведен с использованием модели Маркова для расчета предположительных затрат на лечение и эффектов применения денозумаба или препарата золедроновой кислоты при лечении пациентов с раком молочной железы или раком простаты на протяжении 10 лет. Министерство здравоохранения Республики Казахстан является основным плательщиком медицинских затрат в рамках ГОБМП, в том числе затрат на онкологическую службу. В РКИ 3 фазы частоты возникновения скелетного события часто является первичной конечной точкой [19, 20], поэтому в нашем исследовании использование показателя общего увеличения затрат на одно предотвращенное скелетное событие (*total incremental cost per SRE avoided*) будет целесообразным при измерении исходов, что согласуется с параметрами затратно-эффективности в ранее опубликованных экономических анализах предотвращения скелетных событий у онкологических больных [21, 22, 23, 24, 25, 26].

2.2. Популяция исследования (*Study population*)

Исследование рассматривает гипотетические когорты больных раком молочной железы и раком простаты отдельно с проецированием на 10 лет от момента начала терапии. Расчет когорты для данного исследования основан на официальных демографических данных Агентства статистики РК [27, 28] и данных по эпидемиологии в разрезе демографических показателей Национального Института Рака США [29], что составило 76 случаев рака простаты и 159 случаев рака молочной железы на 100 000 населения.

2.3. Стратегии лечения (*Treatment strategies*) и эффективность терапии (*treatment effectiveness*)

Стратегии лечения, использованные в данном исследовании, были взяты из последних рекомендаций [14, 30, 31], согласно которым терапия денозумабом проводится в дозировке 60 мг раз в 6 месяцев, а терапия золедроновой кислотой в дозировке 4 мг/5 мл 1 раз в год.

Цель терапии – это достижение улучшения качества жизни онкологических пациентов, которые проходят или прошли лучевую или химиотерапию, посредством снижения рисков скелетных событий или скелетных осложнений, таких как патологические переломы, хирургическая операция на кость, облучение кости, компрессия спинного мозга и, в некоторых случаях, гиперкальциемия.

Показатели эффективности стратегий лечения (табл. 1) были взяты из РКИ 3 фазы [19, 20] и адаптированы по методике ранее опубликованных источников [21, 22, 23, 24, 25, 26].

2.4. Расчет затрат

Затраты в данном анализе выражены в тенге (тг) по курсу на 2014 год. Следует отметить, что были учтены только прямые затраты, так как данное исследование представляет точку зрения Министерства здравоохранения РК. В частности, были рассчитаны затраты (табл. 1) на лечение денозумабом или одним из аналогов золедроновой кислоты и затраты, связанные с прогрессированием болезни, т.е. случаями скелетных событий, с учетом проявления нежелательных явлений (такие как диагностические тесты, прием специалистов, госпитализация и прочие). В нашем исследовании не учитывались затраты на лечение при прогрессировании рака и лечение терминального состояния пациента, так как денозумаб и препарат золедроновой кислоты показали схожие показатели по прогрессированию заболевания и общей выживаемости у пациентов в РКИ 3 фазы [19, 20], а также в связи с тем, что нет единой методики расчета затрат на онкологические хосписы в Республике Казахстан.

Цены на препараты были рассчитаны на основании коммерческого предложения от MedService (www.medservice.kz). Затраты, связанные с прогрессированием заболевания, были рассчитаны согласно официальной государственной методике расчета тарифов [32]. Будущие затраты и годы жизни были дисконтированы на 3% за каждый год, согласно рекомендациям ВОЗ [33].

2.4.1. Затраты на терапию

Затраты на терапию денозумабом и препаратом золедроновой кислоты включают стоимость дозы препарата, прием врача, а также мониторинг состояния в случае применения препарата золедроновой кислоты. Таким образом, четырехнедельная стоимость терапии препаратом золедроновой кислоты составила 7019,39 тг и 1935,89 тг, для брендового препарата (Зомета®) и генерического препарата (Зобон™), соответственно. В то время как затраты на терапию денозумабом (Пролиа™) составили 8778,35 тг за четырехнедельный период. Следует отметить, что мониторинг состояния пациента (анализ мочи), принимающего препарат золедроновой кислоты, необходим для определения креатинина в плазме перед терапией, согласно рекомендациям применения [23].

2.4.2. Затраты на лечение скелетных событий

Затраты на лечение скелетных событий были рассчитаны в соответствии с действующими протоколами МЗ РК для каждого типа скелетного события. Прямые недисконтированные затраты на один случай патологического перелома составили 178 603,5 тг, на хирургическое вмешательство на кость 154 465,12 тг, на облучение кости 177 506,1 тг, на лечение компрессии спинного мозга 178 603,5 тг. В связи с тем, что структура скелетных событий варьируется между денозумабом и препаратом золедроновой кислоты, а также между раком простаты и раком молочной железы, согласно данным РКИ 3 фазы [19, 20], средняя стоимость скелетного события была рассчитана для каждой терапии в отдельно взятом онкологическом заболевании. Таким образом, прямые недисконтированные затраты на одно скелетное событие при лечении пациентов с раком простаты денозумабом и препаратом золедроновой кислоты составили 154 608,33 тг и 156 247,15 тг, соответственно. В то время как прямые недисконтированные затраты на одно скелетное событие при лечении пациентов с раком молочной железы денозумабом и препаратом

золедроновой кислоты составили 138 411,26 тг и 140 571,83 тг, соответственно.

2.5.3. Затраты на побочные эффекты

Предположительные затраты на лечение или снижение симптомов нежелательных явлений, вызванных терапией денозумабом или препаратом золедроновой кислоты, основаны на показателях РКИ 3 фазы [19, 20] и протоколах лечения Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO).

2.6. Модель Маркова

Для анализа была построена модель Маркова в программе Tree-Age Pro 2013 (Tree-Age Software Inc., Бостон, Массачусетс, США) для проектирования исходов, связанных с состоянием здоровья, а также для расчета предполагаемых затрат и скелетных событий. Структура модели основана на ранее опубликованных экономических моделях [21, 22, 23, 24, 25, 26].

2.6.1. Клинические вводные данные

Модель состоит из пяти стадий, определяемых происшествием скелетного события, историей скелетного события и смертью. Один цикл Маркова составляет 4 недели, с расчетом на то, что у одного пациента за время одного цикла может произойти только одно скелетное событие. Гипотетическая когорта онкологических пациентов входит в первый цикл, с отсутствием скелетного события или истории скелетных событий, связанных с онкологическим заболеванием. Вероятности перехода между стадиями были рассчитаны на основании данных из ранее опубликованных источников. Кумулятивные прямые затраты и итоговое количество скелетных событий были рассчитаны для каждого варианта лечения на протяжении 10 лет.

2.6.2. Вероятности перехода

Вероятности перехода от одной стадии к другой были взяты из ранее опубликованных источников (табл. 1). Как отображено на модели, пациент может умереть на любой стадии заболевания, вероятность такой смерти была взята также из данных РКИ 3 фазы.

2.7. Результаты модели

Анализ «затраты-эффективность» выражен в относительном показателе общих затрат на одно предотвращенное скелетное событие. Рубеж затрато-эффективности в данном исследовании: менее 1 800 000 тг – очень затрато-эффективно, менее 5 400 000 тг – затрато-эффективно, более 5 400 000 тг – не затрато-эффективно, в соответствии с рекомендациями ВОЗ [33].

2.8. Анализ чувствительности

Односторонний анализ чувствительности был проведен для оценки влияния вариаций среди ключевых вводных данных модели на

результаты модели. На затраты на терапию допускалась вариация $\pm 25\%$, в то время как остальные вводные данные были дифференцированы в соответствии с 95% доверительным интервалом.

3. Результаты

3.1. Рак простаты

За десятилетний период кумулятивные затраты на терапию гипотетической когорты с раком простаты препаратом золедроновой кислоты составили 163 013 261 тг для брендового препарата Зомета™ и 119 386 101 тг для генерического препарата Зобон™. Кумулятивные затраты на терапию гипотетической когорты с раком простаты денозумабом составили 170 848 185 тг за десятилетний период.

Таким образом, на 1 пациента с раком простаты дисконтированные затраты на лечение брендовым аналогом препарата золедроновой кислоты составили 214 491 тг в год (157 087 тг/год для генерического аналога), с учетом возможных затрат на побочные эффекты и скелетные события. В случае лечения денозумабом дисконтированные затраты на 1 пациента с раком простаты

Таблица 1 – Вводные данные для модели Маркова анализа затрато-эффективности денозумаба в сравнении с препаратом золедроновой кислоты при лечении скелетных событий у онкологических больных с точки зрения МЗ РК

Параметры	Вводные данные по раку простаты			Вводные данные по раку молочной железы			Источ- ник
	дено- зумаб	золедроновая кислота		дено- зумаб	золедроновая кислота		
		бренд	гене- рик		бренд	генерик	
Эффективность (вероятность перехода от стадии к стадии за один цикл)							
Вероятность первого костного события	0,027	0,033		0,017	0,02		[19, 20]
Вероятность последую- щего костного события	0,033	0,06		0,018	0,033		[19, 20]
Вероятность смерти	0,023			0,0141			[19, 20]
Прямые дисконтированные затраты на одного больного раком за один цикл (тг)							
Затраты на терапию и побочные эффекты	18435	16605	11521	144167	138026	8719	[32]
Затраты на лечение костного события	133504	134919		250044	253947		[32]

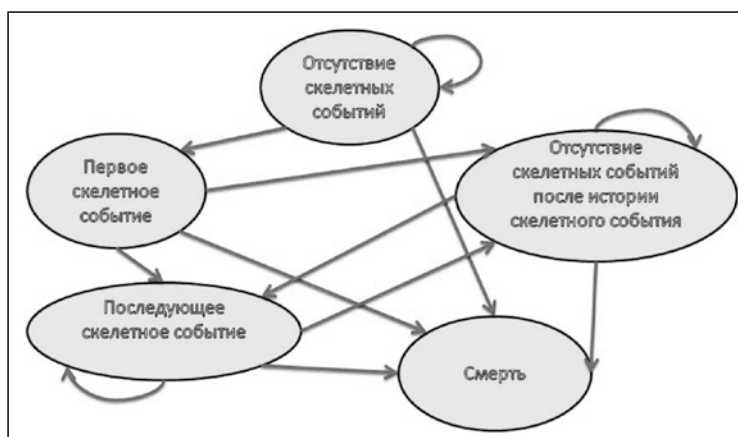


Рисунок 1 – Схематическая диаграмма модели для данного исследования затрато-эффективности денозумаба в сравнении с препаратом золедроновой кислоты при лечении скелетных событий у онкологических больных с точки зрения МЗ РК. Пациент находится на одной стадии в течение одного цикла (4 недели) и перемещается от стадии к стадии в соответствии с вероятностями перехода

в год составили 224 800 тг. Относительная затратоемкость лечения денозумабом составила 10 309 тг/год на одного пациента в сравнении с брендовым препаратом золедроновой кислоты и 67 713 тг/год в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты.

Кумулятивное количество костных событий за десятилетний период составило 135,29 при терапии гипотетической когорты с раком простаты в группе препарата золедроновой кислоты и 91,14 – в группе денозумаба. Следует отметить, что 80 из 135 костных событий в группе денозумаба произошли за первые 6 лет из 10, в то время как на той же отметке в группе золедроновой кислоты было 119 костных событий. Относительная эффективность терапии денозумаба за 10 лет составляет –44,15 костного события, другими словами, терапия денозумаба за 10 лет предотвратила бы 44,15 костного события, если бы была выбрана вместо препарата золедроновой кислоты.

Терапия денозумабом более эффективна, чем терапия препаратом золедроновой кислоты (в 0,67 раза меньше костных событий), существенно дороже (на 43%) терапии генерическим препаратом золедроновой кислоты. Однако, в сравнении с терапией препаратом золедроновой кислоты терапия денозумабом дороже на 4,5% в год, что является недостоверной разницей. Относительный показатель общих затрат на одно предотвращенное скелетное событие (incremental total cost per SRE avoided) составил 1 165 472 тг для денозумаба в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты. В отношении брендовой альтернативы препарата золедроновой кислоты данный показатель составил 177 439 тг на одно предотвращенное скелетное событие.

3.2. Рак молочной железы

За десятилетний период лечения гипотетической популяции с раком молочной железы кумулятивные затраты на терапию денозумабом составили 276 673 221 тг. В свою очередь, кумулятивные затраты на терапию гипотетической когорты с раком молочной железы препаратом золедроновой кислоты составили 276 839 206 тг для брендового препарата Зомета™ и 186 272 549 тг для генерического препарата Зобон™ за десятилетний период.

Следовательно, на 1 пациента с раком молочной железы дисконтированные затраты на лечение денозумабом составили 174 008 тг в год с учетом возможных затрат на нежелательные явления и скелетные события.

В случае лечения препаратом золедроновой кислоты дисконтированные затраты на 1 пациента с раком молочной железы в год составили 174 113 тг/год для брендового аналога и 117 153 тг/год для генерического аналога. Относительная затратоемкость лечения денозумабом составила 56 856 тг/год на одного пациента в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты (–104 тг/год для брендового варианта).

За десятилетний период терапии гипотетической когорты пациентов с раком молочной железы кумулятивное количество скелетных событий составило 367,55 в группе препарата золедроновой кислоты и 163,52 в группе денозумаба. Следует отметить, что 130 из 164 костных событий в группе денозумаба произошли за первые 6 лет из 10, в то время как на той же отметке в группе золедроновой кислоты было уже 231 костное событие. Относительная эффективность терапии денозумаба за 10 лет составляет –204,03 костных события, другими словами, терапия денозумаба за 10 лет предотвратила бы 204,03 костных события, если бы была выбрана вместо препарата золедроновой кислоты.

Аналогично ситуации с раком простаты, терапия денозумабом более эффективная для пациентов с раком молочной железы, чем терапия препаратом золедроновой кислоты (в 0,44 раза меньше костных событий), дороже на 48,5% в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты и практически одинаковой по затратам с брендовым препаратом золедроновой кислоты (разница менее 0,06%). Относительный показатель общих затрат на одно предотвращенное скелетное событие (incremental total cost per SRE avoided) составил 443 072 тг для денозумаба в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты. В отношении брендовой альтернативы золедроновой кислоты денозумаб является одинаковым по стоимости, но в 2,25 раза более эффективным препаратом.

3.3. Анализ чувствительности

Односторонний анализ чувствительности показал, что относительный показатель общих затрат на одно предотвращенное скелетное событие варьируется в зависимости от $\pm 25\%$ разницы на затраты на терапию.

4. Обсуждение

Здоровье скелета и поддержание целостности костной ткани являются важными компонентами лечения рака, особенно у женщин и мужчин, проходящих терапию абляции гормонов при лечении злокачественных новообразований молочной железы и простаты. Бисфосфонаты

Таблица 2 – Результаты анализа затрато-эффективности денозумаба в сравнении с препаратами золедроновой кислоты при лечении скелетных событий у онкологических больных РМЖ и РПЖ с точки зрения МЗ РК. Затраты в тенге (тг)

Параметры	Вводные данные по раку простаты			Вводные данные по раку молочной железы		
	денозумаб	золедроновая кислота		денозумаб	золедроновая кислота	
		бренд	генерик		бренд	генерик
Главные исходы модели Маркова						
Кумулятивные дисконтированные затраты на терапию	170 848 185	163 013 261	119 386 101	276 673 221	276 839 206	186 272 549
Дисконтированные затраты на 1 пациента в год	224 800	214 491	157 087	174 008	174 113	117 153
Кумулятивное количество скелетных событий	91,14	135,29	135,29	163,52	367,55	367,55
Относительный показатель общих затрат на одно предотвращенное скелетное событие (total incremental cost per SRE avoided)						
Денозумаб vs. Препарат золедроновой кислоты	-	177 439	1 165 472	-	-814	443 072

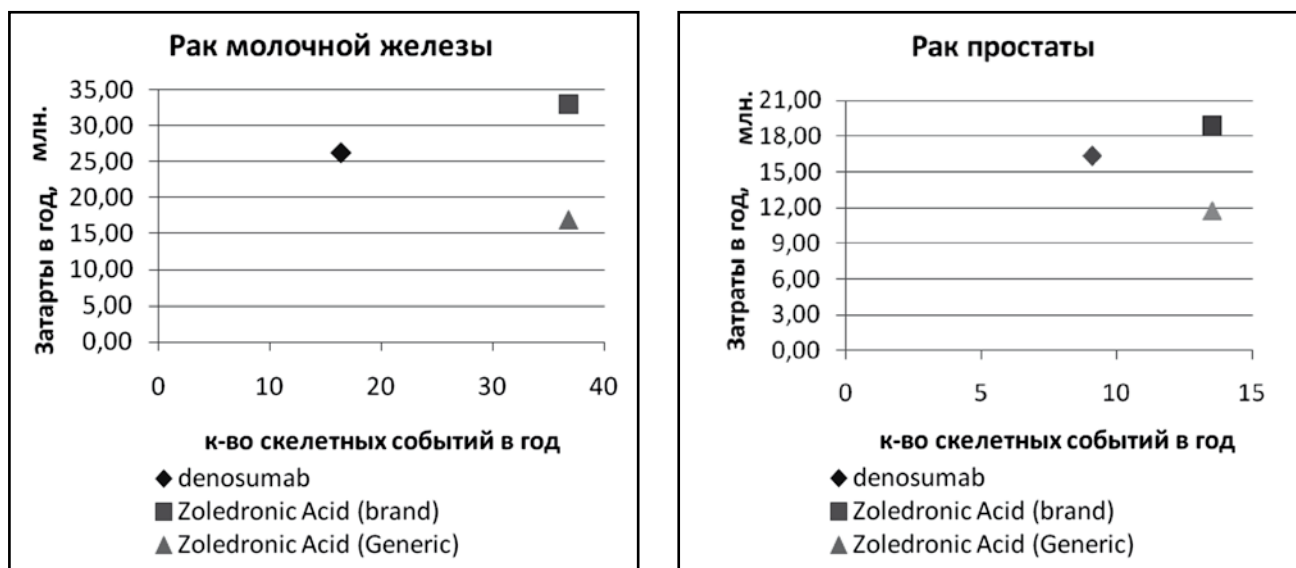


Рисунок 2 – Графики затратно-эффективности. Абсолютные дисконтированные затраты и количество скелетных событий на гипотетическую когорту пациентов за десятилетний период

являются наиболее частым выбором при терапии потери костной массы у таких пациентов. В то время как деносу-маб, как правило, назначается в тех случаях, когда пациент не отвечает на терапию или имеет непереносимость к бисфосфонатам, имеет почечную недостаточность или нуждается в менее нефротоксичных медикаментах [4]. Однако, бисфосфонаты остаются в структуре кости на продолжительное время, декады, и на данный момент долгосрочные эффекты, особенно у молодых пациентов, не известны. Следует отметить, что токсикологический профиль деносу-маба на долгосрочную перспективу также неполный, однако, деносу-маб имеет более короткий период полураспада, и реверсивность является располагающим фактором для использования в долгосрочном лечении. В свете того, что новые варианты лечения РМЖ и РПЖ увеличивают продолжительность жизни, предотвращение скелетных событий является одним из главных вызовов в оптимизации ухода за раковыми больными.

В данном исследовании использовалась модель Маркова для определения предположительных затрат и эффективности деносу-маба в сравнении с брендовым и/или генерическим вариантами золедроновой кислоты с точки зрения Министерства здравоохранения. На данный момент опубликовано несколько анализов «затратно-эффективности» деносу-маба в сравнении с брендовым препаратом золедроновой кислоты, и ни одного в сравнении с генерическим аналогом. Результаты данного исследования немного отличаются от ранее опубликованных зарубежных аналогов, в первую очередь, в связи с различием затрат (соотношение стоимости деносу-маб/брендовый препарат золедроновой кислоты = 1,32).

Несмотря на то, что предположения, в целом, являются основой экономических исследований, в нашем исследовании были приложены максимальные усилия для уменьшения количества и выбора предположений, наиболее реалистично отражающих настоящую ситуацию. Тем не менее, определенные недостатки (ограничения – limitations) имеются в данном исследовании. Во-первых, главное предположение заключается в том, что только 1 скелетное событие может произойти за четырехнедельный цикл. Во-вторых, приверженность лечению была взята за 100%, так как деносу-маб недавно

вышел на рынок, данных по влиянию приверженности на эффективность нет. В-третьих, все показатели переменных были взяты из зарубежных источников, соответственно существует вероятность различия данных показателей с настоящей ситуацией в РК.

5. Заключение

Данное исследование одним из первых сравнило затратно-эффективность деносу-маба с брендовым и/или генерическим препаратами золедроновой кислоты в предотвращении скелетных событий у пациентов с РМЖ и РПЖ с точки зрения Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Таким образом, деносу-маб является доминирующей альтернативой по затратно-эффективности в сравнении с брендовым препаратом золедроновой кислоты, так как деносу-маб при одинаковой затратоемкости (разница менее 0,06% в год для РМЖ, и 4,5% в год для РПЖ) предотвращает на 56% и 33% больше скелетных событий у пациентов с РМЖ и с РПЖ, соответственно. Относительный показатель общих затрат на одно предотвращенное скелетное событие (incremental total cost per SRE avoided) для деносу-маба в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты составил 1 165 472 тг и 443 073 тг для РПЖ и РМЖ, соответственно. Другими словами, деносу-маб более эффективен и одинаково затратен в сравнении с брендовым препаратом золедроновой кислоты, более эффективен и более затратен (в пределах затратоемкости ВОЗ) в сравнении с генерическим препаратом золедроновой кислоты. Данные результаты могут быть основанием для принятия решений в области здравоохранения для оптимизации затрат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Reuss-Borst M, Hartmann U, Scheede C, Weiss J. 2012. Prevalence of osteoporosis among cancer patients in Germany: prospective data from an oncological rehabilitation clinic. *Osteoporos Int.* 23 (4):1437–44. Prospective study of patients with multiple types of cancer demonstrating that DXA-determined osteoporosis rates are significantly higher in cancer patients compared to the general population
- 2 Drake, M.T. 2013. Osteoporosis and Cancer. *Curr Osteoporos Rep* 11: 163-170

- 3 Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350 (16):1655–64
- 4 Brown-Gleberman, U., Stopeck, A.T. 2013. Impact of denosumab on bone mass in cancer patients. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*;5, 117-129
- 5 Smith, M.R.Egerdie, B., Toriz, N.H., et.al. 2009. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N.Engl.J.Med.*361(8):745-755
- 6 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. (2010) GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <<http://globocan.iarc.fr>>
- 7 Stavridi F., Karapanagiotou E.M., Syrigos K.N. (2010). Targeted therapeutic approaches for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer treatment reviews* 36: 122-130
- 8 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). КазНИИ онкологии и радиологии. Министерство здравоохранения РК. Алматы, 2012
- 9 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49
- 10 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год (статистические материалы). КазНИИ онкологии и радиологии. Министерство здравоохранения РК. Алматы, 2013
- 11 Drooger, J.C., van der Padt, A., Sleifer, S., Jager, A. 2013. Denosumab in breast cancer treatment. *European Journal of Pharmacology*. 717: 12-19.
- 12 Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584–593
- 13 Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165–176
- 14 Центр опухолей костей и мягких тканей. 2014. Методические рекомендации: Поддержание здоровья костей у онкологических пациентов. КазНИИОнР, Алматы
- 15 Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, Jun S. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *Am J Manag Care* 2008;14:317–322
- 16 US Food and Drug Administration. Zoledronic acid (Zometa, Novartis) approval for the treatment of patients with documented bone metastases from solid tumors 2002. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/21223s3ltr.pdf. Accessed: March 8, 2014.
- 17 Miller PD. Denosumab: anti-RANKL antibody. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7:18-22
- 18 US Food and Drug Administration. Denosumab (Xgeva, Amgen) approval for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors 2010; Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/125320s007ltr.pdf. Accessed: March 8, 2014.
- 19 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5132–5139
- 20 Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22
- 21 Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Urol* 2004; 171:1537-42
- 22 Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, et al. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:72-9
- 23 Xie J, Namjoshi M, Wu EQ, et al. Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *J Manag Care Pharm* 2011; 17:621-34
- 24 Xie J., Diener, M., Sorg, R., Wu, E.Q., Namjoshi, M. 2012. Cost-Effectiveness of Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Patients With Breast Cancer and Bone Metastases. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 12, No. 4, 247-58
- 25 Snedecor, S.J., Carter, J.A., Kaura, S., Botteman, M.F. 2012. Cost-Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Management of Skeletal Metastases Secondary to Breast Cancer *Clin Ther*. 2012;34:1334–1349
- 26 National Institute for Health and Clinical Excellence of the United Kingdom. 2012. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. NICE technology appraisal guidance 265. Available at: nice.org.uk
- 27 Демографический ежегодник Казахстана / Статистический сборник/на казахском и русском языках / Агентство Республики Казахстан по статистике Astana 2013 available at: stat.gov.kz
- 28 Этнодемографический ежегодник Казахстана / Статистический сборник/ на казахском и русском языках / Агентство Республики Казахстан по статистике, Astana, 2013 Available at: www.stat.gov.kz
- 29 U.S. Department of Health & Human Services. National Cancer Institute. SEER. Age-Specific (Crude) SEER Incidence Rates <http://seer.cancer.gov/>
- 30 Williams, S., Chiong, E., Lojanapiwat, B., et.al. 2013. Management of prostate cancer in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *Lancet Oncol* 2013; 14: e524–34
- 31 Gralow, J.R., Biermann, J.S., Farooki, A., Fornier, M.N., et.al. 2013.NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:S-1-S-50
- 32 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2013 года №11 «Об утверждении для медицинских организаций, финансируемых из республиканского бюджета тарифов на медицинские, коммунальные и прочие расходы, поправочных коэффициентов, коэффициентов затратоемкости и стоимости медицинских услуг для стационарной и стационарозамещающей помощи» (с изменениями от 13.02.2013 г.)
- 33 World Health Organization (2003). Making Choices in Health: WHO guide to cost-effectiveness analysis/ edited by T.Tan-Torres Edejer, et.al. WHO Press. Geneva

ТҰЖЫРЫМ

К.Р. БЕКТУР, А.Е. ГУЛЯЕВ, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА,
Г.Т. АБУОВА, Т.С. НУРГОЖИН

«Өмір туралы ғылымдар орталығы» ЖМ,
Назарбаев Университеті, Астана қ.

ҚАЗАҚСТАНДА СҮТ БЕЗІНІҢ ОБЫРЫ НЕМЕСЕ ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ ОБЫРЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ СҮЙЕК ПАТОЛОГИЯСЫН ЕМДЕУДЕ ЗОЛЕДРОН ҚЫШҚЫЛЫ ПРЕПАРАТЫМЕН САЛЫСТЫРҒАНДА ДЕНОЗУМАБТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ

Онкологиялық сырқаттармен байланысты сүйек патологиясы ісік жасушаларының тікелей және жанама ықпалы, қатерлі жаңадан пайда болған түйіндерді емдеуге қолданылатын терапияның тиімділігі, оның ішінде химиоте-

рапия, кортикостероидтар, ароматаза ингибиторлары және анти-андрогинді терапия сияқты көптеген өзара байланысты факторлардың нәтижесі болып табылады. Мақалада «Қазақстанда сүт безінің обыры және қуықасты безінің обыры бар пациенттердегі сүйек патологиясын емдеуде золедрон қышқылы препараттарымен салыстырғанда денозумабты фармакоэкономикалық бағалау» келтірілген. Осы зерттеуде алғашқылардың қатарында Қазақстан Республикасында СБО және ҚБО бар пациенттердегі қаңқа өзгерістерін болдырмауда бренді және/немесе генериялық золедрон қышқылы препараттары мен денозумабтың шығыны-тиімділігіне салыстыру жүргізілді. Осылайша, денозумаб золедрон қышқылының бренді препаратымен салыстырғанда шығыны-тиімділігі бойынша басымдығы жоғары балама болып табылады, өйткені денозумабтың шығыны бірдей бола тұра (айырмашылығы СБО үшін жылына 0,06% және ҚБО үшін жылына 4,5%) СБО және ҚБО бар пациенттердегі қаңқа өзгерістерін тиісінше 56% және 33% көбірек болдырмайды.

Негізгі сөздер: шығыны-тиімділігі, денозумаб, золедрон қышқылы, сүт безінің обыры, қуықасты безінің обыры.

SUMMARY

K.R. BEKTUR, A.E. GULYAYEV,
B.A. YERMEKBAYEVA, G.T. ABUOVA,
T.S. NURGOZHIN

Private Enterprise "Center for Life Sciences",
Nazarbayev University, Astana c.

THE PHARMACOLOGICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF DENOSUMAB IN COMPARISON TO ZOLEDRONIC ACID PREPARATION IN TREATMENT OF BONE PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MAMMARY GLAND CANCER OR PROSTATE GLAND CANCER IN KAZAKHSTAN

The bone pathology related to an oncologic disease is a result of multiple interconnected factors, such as direct and indirect influence of tumour cells, efficiency of the therapies used for treatment of malignant neoplasms, including chemotherapy, corticosteroids, aromatase inhibitors, and anti-androgynous therapy. The article contains «The pharmacological and economic evaluation of Denosumab in comparison to the zoledronic acid preparation in treatment of bone pathology in patients with mammary gland cancer or prostate gland cancer in Kazakhstan». The present study was one of the first to compare the cost efficiency of Denosumab to the brand and/or generic drugs of zoledronic acid in prevention of skeleton events in patients with mammary gland or prostate gland cancer in the Republic of Kazakhstan. Thus, Denosumab is a dominating alternative according to cost efficiency in comparison to a brand zoledronic acid drug, since with equal cost capacity (the difference is less than 0.06% per year for mammary gland cancer, and 4.5% per year for prostate gland cancer) Denosumab prevents 56% and 33% more skeleton events in patients with mammary gland cancer and prostate gland cancer, correspondingly.

Key words: cost efficiency, Denosumab, zoledronic acid, mammary gland cancer, prostate gland cancer.

УДК 618.19/.6-006-036.

Х.М. ЗАЙТОВА, А.Н. БИРЖАНОВА, Е.Н. ТУФУМИНОВ, И.Н. МАХПИРШАЕВ,
Д.М. ЗИЯБЕКОВ, М.И. САКТАГАНОВ, Г.Б. УМУТБАЕВА

Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Важнейшим аспектом современных исследований является стремление изучить влияние тех или иных факторов на заболеваемость раком молочной железы. В этой статье нами был проведен сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза 200 женщин, которые были разделены на 2 группы по следующему принципу: в первую группу вошли женщины с новообразованиями молочной железы, а во вторую – без патологии со стороны молочных желез. Во время работы было установлено увеличение числа искусственных аборт и количества нерожавших женщин, отличавшихся в контрольной группе.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, аборт, выкидыш, роды.

Рак молочной железы занимает первое место среди онкологической патологии у женщин. Ежегодно в Казахстане выявляется около 4 тысяч новых случаев рака молочной железы [1].

Актуальность данной проблемы в РК на сегодняшний день состоит в том, что в основном онкологической патологией страдают женщины социально-активного и репродуктивного возраста. Поэтому, наряду с ранним выявлением, диагностикой и лечением, важную роль играет изучение факторов риска, которые влияют на развитие рака молочной железы.

На данный момент на диспансерном учете состоит более 150 тысяч онкологических больных. С каждым годом заболеваемость увеличивается на 700-1200 человек. Возможно, это связано с увеличением продолжительности жизни, ухудшением экологической обстановки в стране, с одной стороны, а с другой стороны – с повышением выявляемости благодаря внедрению государственных

скрининговых программ и улучшением информированности населения.

Сегодня рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости. Во время проведения скрининга по раку молочной железы за 2013 год было осмотрено около 380 тысяч женщин. Результаты показали, что у 45 тысяч женщин имеются доброкачественные опухоли и у 616 женщин – злокачественные новообразования [1].

Международные исследования показали, что наиболее часто встречающимися факторами риска возникновения рака молочной железы являются [2, 4]:

- возраст женщин
- наследственность
- аборты, выкидыши
- менархе до 12 лет
- менопауза после 55 лет
- гормональная и лучевая терапия (в анамнезе)