

УДК 618.11-006.6:615.277

К.Р. БЕКТУР¹, А.Е. ГУЛЯЕВ¹, З.Т. ШУЛЬГАУ¹, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², Т.С. НУРГОЖИН¹¹Центр наук о жизни АОО «Назарбаев Университет», г. Астана, Казахстан²Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан

(Т.С. Нургожин, директор департамента трансляционной медицины, качественного долголетия и глобального здоровья, Центр наук жизни АОО «Назарбаев Университет», д.м.н., профессор, г. Астана, Казахстан)

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАБЕКТЕДИНА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ



Гуляев А.Е.



Ермекбаева Б.А.



Нургожин Т.С.

В настоящее время рак яичников рассматривается как группа различных заболеваний, объединенных одним анатомическим расположением, но требующих различных терапевтических подходов, которые должны осуществляться с учетом индивидуального подтипа. Более того, в случае рецидива рак яичников различается по степени чувствительности к платиносодержащим агентам, которая определяется временной точкой рецидива после завершения химиотерапии: чем больше интервал, тем больше вероятность ответа на повторное лечение платиной.

Данная работа представляет собой резюме главных фармакоэкономических аспектов трабектедина при лечении рецидивирующего рака яичников (РРЯ) на основе литературного обзора.

Авторы заключили, что трабектедин в дозировке 1,1 мг/м² является оптимальным лечением для тяжелых случаев РРЯ, для которых снижение и контроль симптомов, сохранение качества жизни являются главными целями терапии. Также комбинация трабектедина плюс ПЛД может представлять приемлемую альтернативу неплатинового, нетаксанового лечения для платиночувствительного рецидива, особенно для пациенток с частичной чувствительностью, для которых крайне важна задержка платинового лечения, или для пациенток, кто получил более двух химиотерапий на основе платины, или имеет гиперчувствительность и страдает от избыточной токсичности после химиотерапии.

Ключевые слова: трабектедин, рецидивирующий рак яичников, платиночувствительность, бесплатиновый интервал.

1. Введение

Рак яичников (РЯ) – трудноизлечимая злокачественная опухоль, которая характеризуется отсутствием патогномичной симптоматики и высоким потенциалом к рецидивированию [1]. Согласно статистическим расчетам [2, 3], ежегодно в мире диагностируется около 220 000 новых случаев рака яичников, и около 140 000 женщин в год умирает от данного заболевания. Более того, приблизительно 75% пациенток имеют тяжелую стадию заболевания, которая требует хирургического вмешательства наряду с плати-

носодержащей химиотерапией [3, 4]. Частота ответа на подобную стандартную терапию составляет порядка 40-60%, однако в более 90% случаях наблюдается рецидив по истечении 18 месяцев [5]. Согласно данным КазНИИОиР [6], на конец 2012 г. заболеваемость раком яичников в Казахстане составила 31 человек на 100 000 населения с 10% летальностью наблюдаемого контингента, из которых более половины (54,8%) живут более 5 лет, в то время как мировой показатель пятилетней выживаемости составляет около 30% [19, 20]. В целом, в Казахстане рак яичника делит четвертое место в структуре злокачественных новообразований среди женщин по рангам, и ежегодно в онкологических организациях РК регистрируется около 1000 впервые в жизни выявленных пациенток с раком яичников [6].

Несмотря на то, что широко принятым методом лечения распространенного рака яичников являются циторедукционная хирургическая операция и комбинация цитотоксических химиотерапий, состоящая из таксанов и платины [7, 8, 9, 10, 11], единогласия относительно лечения случаев рецидива среди онкологов нет [12, 13], так как большинство альтернатив не имеют достоверных преимуществ в общей выживаемости [14]. Наиболее многообещающими стратегиями на данный момент являются терапии с применением ингибиторов ангиогенеза или ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [5]. Другие методы направлены на aberrантные пути рака яичников, такие как сеть PI3K/Akt/mTOR, рецептор эпидермального фактора роста, тирозинкиназы Wee1 и альфа-рецептор фолиевой кислоты [5]. Согласно последним морфологическим и молекулярно-генетическим исследованиям, рак яичников является гетерогенным заболеванием с различными вариантами происхождения, что обуславливает отличие подтипов в биологии и клинике заболевания [15, 16]. Таким образом, в настоящее время рак яичников рассматривается как группа различных заболеваний, объединенных одним анатомическим расположением, но требующих различных терапевтических подходов, которые должны осуществляться с учетом индивидуального подтипа [5]. Более того, в случае рецидива рак яичников различается по степени чувствительности к платиносодержащим агентам [20], которая определяется временной точкой рецидива после завершения химиотерапии: чем больше интервал, тем больше вероятность ответа на повторное лечение платиной [12, 20]. Таким образом, в случае рецидива после 12 или более месяцев с завершения платиносодержащей химиотерапии, на которую наблюдался

соответствующий ответ, рак рассматривается как платино-чувствительный [12, 20]. Соответственно, в случае рецидива в промежутке от 6 до 12 месяцев после первичного лечения платиносодержащей химиотерапией рак яичников рассматривается как частично платино-чувствительный [12, 20]. В случае рецидива в течение первых 6 месяцев после завершения химиотерапии, рак яичников считается платинорезистентным [12, 20]. Рак яичников считается платинорезистентным в случае отсутствия ответа на первую линию терапии или прогресса во время нее [12, 20].

Трабектедин (ET743, Yondelis® – Йонделис) представляет собой противоопухолевый натуральный агент, первоначально изолированный из оболочки представителя морской фауны *Ecteinascidia turbinata*, а в настоящий момент получаемый синтетически [17]. Трабектедин, являясь тетрагидроизохинолин-алкалоидом, прикрепляется к малой бороздке ДНК, изменяет ее, взаимодействует с белками репарации ДНК, ингибируя транскрипцию. Данный препарат показал перспективные свойства как агент монотерапии ранее леченых пациенток с саркомой мягких тканей, с раками яичников и груди, также сочетание с различными другими химиотерапевтическими препаратами представляется возможным [20]. Кроме блокирования клеточного цикла, инициирования p53-независимого апоптоза и препятствования путям регуляции транскрипции, трабектедин, предположительно, имеет свойства модификатора опухолевой микросреды, так как на мышиных моделях была отмечена избирательная активность препарата в отношении опухолеассоциированных макрофагов (рис.1) [22]. Трабектедин был впервые одобрен в Европе в 2007 году для лечения пациентов с саркомой мягких тканей, после неудачных терапий антрациклинами и/или фосфамидами или неподходящих для их получения [21]. В 2009 году – для лечения релаксирующих пациенток с платиночувствительным раком яичников в комбинации с пегилированным липонным доксорубицином [21].

Данная работа представляет собой резюме главных фармакоэкономических аспектов трабектедина при лечении рецидивирующего рака яичников (РРЯ) на основе литературного обзора.

2. Эффективность

2.1. Трабектедин как моноагент

Как моноагент для рецидивного рака яичников, трабектедин был проанализирован в трех клинических исследованиях II фазы [23, 24, 25], которые показали сте-

Таблица 1 – Степени объективного ответа в исследованиях I-II фаз трабектедина и других неплатиновыми альтернатив для платино-чувствительного рака [26]

Альтернативы	Степень объективного ответа в исследованиях I-II фаз
Bevacizumab	21%
Docetaxel	31-33%
Etoposide	12-34,1%
gemcitabine	17,9-45,5%
ifosfamide	10,5-20%
olaparib	46,2%
pacitaxel	37-41%
PLD – pegylated liposomal doxorubicin	17-26%
tropotecan	22-27%
trabectedin	41-42%
vinorelbine	29,2%

пень ответа от 29 до 43,5% в частично-чувствительной и чувствительной к платине группе по сравнению с 6,5-7,0% ответом в платино-резистентной группе. Наиболее часто встречающиеся побочные эффектами были тошнота (69%), усталость (51%), рвота (49%), переходная нейтропения и повышение трансаминазы [23, 24, 25].

В недавно проведенном ретроспективном анализе 295 пациенток с РРЯ на предмет эффективности и безопасности препарата в зависимости от дозировки [26] было отмечено, что трехчасовая внутривенная монотерапия трабектедином каждые три недели является более эффективным и безопасным методом в сравнении с 24-часовым введением препарата каждые три недели, а также трехчасовым введением препарата каждую неделю с последующей неделей отдыха: общая выживаемость составила 18,1 месяца (95% CI 16.1-24.2, n=148), по группам 17,1, 20,4 и 13,7 месяца, соответственно, в то время как нейтропения ¾ степени наблюдалась в 39%, 54% и 8%, соответственно. Так же в анализе отмечается, что клинические показатели были практически в два раза лучше в когорте с платиночувствительным и частично чувствительным раком (объективная степень ответа – 37%, степень контроля заболевания – 68%, выживаемость без прогрессии – 6 месяцев, общая выживаемость – 20,4 месяца), нежели в когорте с платинорезистентным раком (объективная степень ответа

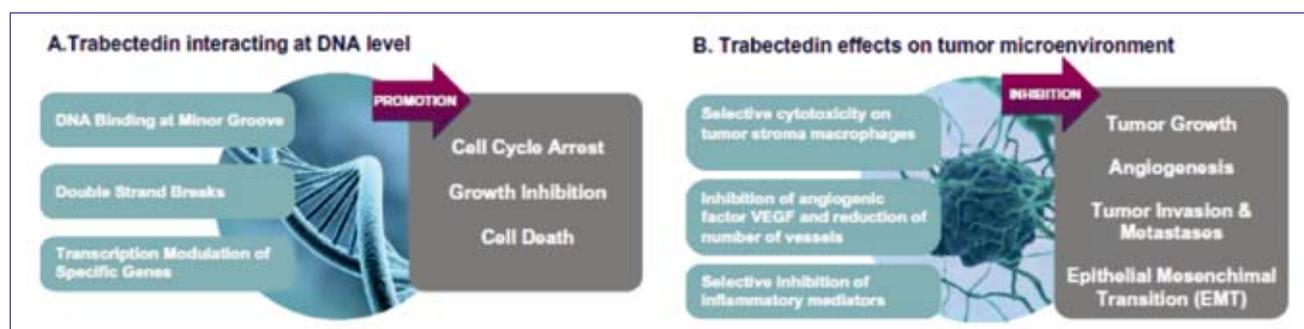


Рисунок 1 – Механизм действия трабектедина [28]

– 7%, степень контроля заболевания – 34%, выживаемость без прогрессии – 2 месяцев, общая выживаемость – 11,1 месяца). Более того, авторы проводят сравнение с другими неплатиновыми альтернативами для лечения РРЯ, отмечая преимущество трабектедина (табл. 1). Таким образом, авторы заключили, что трабектедин является эффективной монотерапией платиночувствительного и частично чувствительного РРЯ с контролируемыми и некумулятивными побочными эффектами.

В другом ретроспективном исследовании [21], в котором участвовали 98 пациенток с РРЯ (средний возраст – 53 года), предлеченных более двух раз, отмечается существенная разница в объективной степени ответа на терапию между группами с разной чувствительностью к платиносодержащим препаратам (34,3% в платиночувствительной и частично чувствительной группе, 12,9% в платинорезистентной группе, *p* value = 0,030), одновременно, не было найдено статистически значимой разницы в ответе между группами по гистологическим признакам (различные стадии рака), а также между группами по количеству предшествующих химиотерапий, по разнице в дозировке. В целом, медиана выживаемости без прогрессии составила 5 месяцев (95% CI = 4-6 месяцев), медиана общей выживаемости составила 13 месяцев (95% CI = 10-18 месяцев). Авторы заключили, что трабектедин в дозировке 1,1 мг/м² является оптимальным лечением для тяжелых случаев РРЯ, для которых снижение и контроль симптомов, сохранение качества жизни являются главными целями терапии.

В целом, доступные литературные источники дают основание заключить, что трабектедин эффективен как моноагент в терапии пациенток с платиночувствительным и частично чувствительным РРЯ. Однако, показатели в лечении платинорезистентного РРЯ ниже среди других альтернатив.

2.2. Трабектедин в комбинированной терапии

Открытое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование III фазы с участием 672 пациенток в 21 стране OVA301 резюмировало [27], что комбинированная терапия трабектедином с пегилированным липосомным доxorubicином (ПЛД) имеет ряд преимуществ над монотерапией ПЛД: медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 7,3 месяца и 5,8 месяца, соответственно (*p* value = 0,019), медиана общей выживаемости (ОВ) составила 27,6% и 18,8%, соответственно (*p* value = 0,008). В дополнение было обнаружено влияние степени чувствительности к платине: в платиночувствительной группе медиана ВБП составила 9,2 месяца и 7,4 месяца, соответственно. В последующем анализе выживаемости [17] рапортируются наблюдения по истечении 47,4 месяца после завершения OVA301: медиана общей выживаемости составила 22,2 месяца для комбинированной и 18,9 месяца для монотерапии (*hazard ratio* = 0,86, 95% CI = 0.72-1.02, *p* value = 0,0835), другими словами, наблюдается 14% снижение риска смерти для пациенток, рандомизированных на введение комбинированной терапии. Однако, в том же исследовании был обнаружен значительный дисбаланс в показателях ВБП между альтернативами в пользу монотерапии ПЛД (средняя ВБП: трабектедин плюс ПЛД = 10,6 месяца; ПЛД = 13,3 месяца, *p* value = 0,009).

Final analysis of overall survival (OVA-301 study).

Final overall survival analysis Cut-off date: 12 November 2010	Median OS (months) (95%CI)		Kaplan-Meier unstratified log-rank analysis	
	Trabectedin plus PLD	PLD	Hazard ratio ^a Median (95% CI)	<i>p</i> Value
All population (N = 672; 522 events/150 censored)	22.2 (19.3–25.0)	18.9 (17.1– 21.5)	0.86 (0.72– 1.02)	0.0835
Resistant (PFI <6 months) (N = 242; 206 events/36 censored)	14.2 (11.1–16.8)	12.4 (10.6– 14.8)	0.92 (0.70– 1.21)	0.5452
Sensitive ^b (PFI ≥6 months) (N = 430; 316 events/114 censored)	27.0 (24.1–31.4)	24.1 (20.9– 25.9)	0.83 (0.67– 1.04)	0.1056
PPS ^c (PFI 6–12 months) (N = 214; 177 events/37 censored)	22.4 (20.3–27.7)	16.4 (14.1– 19.4)	0.64 (0.47– 0.86)	0.0027
Very sensitive ^c (PFI ≥12 months) (N = 217; 140 events/77 censored)	36.5 (26.3–42.3)	31.7 (25.9– 39.7)	0.83 (0.59– 1.16)	0.2750

^a Over PLD alone.
^b Sensitive population: PFI ≥6 months as determined at randomization by the study investigators.
^c PFI categories are based on PFI data calculated from case report form. CI, confidence interval; PFI, platinum-free interval; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PPS, partially platinum-sensitive; OS, overall survival.

Рисунок 2 – Результаты OVA301 Источник [28]

Интересно, что в отличие от монотерапии трабектедином, комбинирование трабектедина с ПЛД дает различные результаты в зависимости от истории химиотерапии: максимум три линии рецидива являются наиболее полезными для пациенток с РРЯ [28].

В случае частичной чувствительности к платиносодержащей химиотерапии наблюдается 35% снижение риска прогрессии болезни, 36% снижение риска смерти и улучшение на 6 месяцев в медиане общей выживаемости в пользу комбинированного лечения трабектедином плюс ПЛД [17, 28].

На данный момент продолжается исследование IN-OVA-T-YON, где тестируется гипотеза, что трабектедин плюс ПЛД увеличивает бесплатиновый интервал, в связи с чем улучшается общая выживаемость.

Несмотря на то, что однозначных сравнительных исследований трабектедина плюс ПЛД с цитотоксическими комбинациями по-прежнему не хватает, клиническая активность трабектедина плюс ПЛД документально сопоставима с активностью комбинаций с платиносодержащими агентами среди платиночувствительных и частично чувствительных пациенток [28].

В дополнение, продление бесплатинового интервала уменьшает кумулятивные долгосрочные токсичности, вызванные химиотерапией на основе платины, которые повышаются с ростом количества химиотерапий, и может предотвращать их использование при последующих рецидивах, а также обеспечить некоторое дополнительное время для пациенток, чтобы оправиться от токсичных эффектов, вызванных платиной, позволяя будущие варианты лечения. Таким образом, комбинация трабектедин плюс ПЛД может представлять приемлемую альтернативу неплатинового, нетаксанового лечения для платиночувстви-

тельного рецидива, особенно для пациенток с частичной чувствительностью, для которых крайне важна задержка платинового лечения, или для пациенток, кто получил более двух химиотерапий на основе платины или имеет гиперчувствительность и страдает от избыточной токсичности после химиотерапии. Тем не менее, в свете отсутствия рандомизированных исследований не является возможным достоверно показать превосходство трабектедина плюс ПЛД над стандартной химиотерапией на основе платины (\pm бевацизумаб) в условиях платиночувствительного рака яичников.

3. Экономические аспекты

На данный момент доступно несколько публикаций с фармакоэкономическим анализом трабектедина в комбинации с ПЛД. В относительно недавно опубликованном исследовании [29] приведен анализ «затраты-эффективность» трабектедина плюс ПЛД для лечения женщин с платиночувствительным РРЯ в Великобритании на основе финальных данных испытания OVA301. Исследование резюмирует, что при моделировании на продолжительность жизни, трабектедин плюс ПЛД увеличил ВБП на 3 месяца и ОВ на 9,7 месяца. Дополнительные затраты и QALY лечения с трабектедином составили £18 476 и 0,49, что дает в результате ICER £38 026/ QALY. Следует отметить, что ранее трабектедин в дополнение к пегилированному липосомному гидрохлориду доксорубина не был рекомендован NICE для лечения женщин с рецидивом платиночувствительным раком яичников [18]. Одним из важных оснований для отказа в рекомендации трабектедина плюс ПЛД было то, что исследование OVA301 не было слепым, а также отсутствие финального анализа данных по общей выживаемости на момент составления рекомендаций (2011 г). В свете новых данных, возможно, следует ожидать изменения решения NICE. Новые данные ICER значительно меньше заявленных ранее для ОМТ NICE, однако также превышают официальные рамки затрато-эффективности (от £20,000 до £30,000). Тем не менее, возможно рассмотрение трабектедина в особой категории, для которой существуют особые критерии «end-of-life».

По состоянию на 2014 г. трабектедин включен в прайс-лист единого дистрибьютора при МЗ РК – «СК-Фармация», однако согласно протоколу лечения рака яичников [2], трабектедин упоминается только как альтернатива для лечения платинорезистентного рака.

Выводы

На настоящий момент существуют основания для рекомендации трабектедина в комбинации с ПЛД для лечения РРЯ платиночувствительного и частично чувствительного типа. Однако следует отметить, что экономические исследования для Казахстанского рынка не проводились, а также отсутствуют клинические испытания трабектедина плюс ПЛД в сравнении со стандартной химиотерапией на основе платины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students / Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. – 972 p.
- 2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin

DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN. 2008 // *Int J Cancer*. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–917

3 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2008. – Vol. 58 (March–April (2)). – P. 71–96

4 Dinh P, Harnett P, Piccart-Gebhart MJ, Awada A. New therapies for ovarian cancer: cytotoxics and molecularly targeted agents // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2008. – V. 67(August (2)):103–12

5 Schmid, B.C., Oeheler, M.K. New perspectives in ovarian cancer treatment // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 77. – P. 128–136

6 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год (статистические материалы). Министерство здравоохранения РК, КазНИИОиР. Алматы, 2013

7 McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer // *N Engl J Med*. – 1996. – Vol. 334. – P. 1–6

8 Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351. – P. 2489–97

9 Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynaecologic Oncology Group study // *J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 21. – P. 3194–200

10 Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 34–43

11 Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // *N Engl J Med* 2010. – Vol. 363/– P. 943–53

12 Aebi S, Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. – 2009. – Vol. 20(Suppl. 4). – P. 21–3

13 Morgan Jr RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, et al. Ovarian cancer. Clinical practice guidelines in oncology // *J Natl Compr Cancer Netw*. – 2008. – Vol. 6. – P. 766–94

14 Cannistra SA. Evaluating new regimens in recurrent ovarian cancer: how much evidence is good enough? // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28. – P. 3101–3

15 Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2010. – Vol. 34(March (3)). – P. 433–43

16 Ricciardelli C, Oehler MK. Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 62(March (3)). – P. 270–5

17 Monk, B.J., Herzog, T.J., Kaye, S.B., Krasner, C.N., Vermorken, J.B., Muggia, F.M., et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: Overall survival analysis // *European Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 8. – P. 2361–2368

18 NICE technology appraisal guidance 222. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. Available at: www.nice.org.uk/guidance/TA222

19 Harter P, Hilpert F, Mahner S, Heitz F, Pfisterer J, du Bois A. Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: Current treatment options and new drugs // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2010. – Vol. 10. – P. 81–88

20 Cassier, P.A., Duret, A., Tredan, O., Carrabin, N., Meeus, P., Treilleux, I., Guastalla, J., Ray-Coguard, I. New Developments in treatment of ovarian carcinoma: focus on trabectedin // *Cancer Management and Research.* – 2010. – Vol. 2. – P. 233-242

21 Ferrandina G, Salutati V, Vincenzi B, Marinaccio, M. et al. Trabectedin as single agent in the salvage treatment of heavily treated ovarian cancer patients: A retrospective, multicenter study // *Gynecologic oncology.* – 2013. – Vol. 130. – P. 505- 510

22 Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, Anselmo A, Pesce S, Liguori M, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of Trabectedin // *Cancer Cell.* – 2013. – Vol. 23. – P. 249–62

23 Sessa C, Cresta S, Noberasco C, Capri G, Gallerani E, De Braud F, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of trabectedin and cisplatin in solid tumours // *Eur J Cancer.* – 2009. – Vol. 45(12). – P. 2116–22

24 Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, Braly PS, Renshaw FG, Muggia FM, et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens // *Br J Cancer.* – 2007. – Vol. 97(12). – P. 1618–24

25 Del Campo JM, Roszak A, Bidzinski M, Ciuleanu TE, Hogberg T, Wojtukiewicz MZ, et al. Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 h or 1.3 mg/m² 3 h) to patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer // *Ann Oncol.* – 2009. – Vol. 20(11). – P. 1794–802

26 Del Campo JM, Sessa C, Krasner CN, Vermorken JB, Colombo N, Kaye S, et al. Trabectedin as single agent in relapsed advanced ovarian cancer: results from a retrospective pooled analysis of three phase II trials // *Med Oncol.* – 2013. – Vol. 30(1). – P. 435

27 Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3107–14

28 Poveda, A. Ray-Cowward, I., Romero, I., Lopez-Guerro, J.A., Colombo, N. Emerging treatment strategies in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: Focus on trabectedin // *Cancer Treatment Reviews.* – 2014. – Vol. 40. – P. 366-375

29 Fisher, M., Gore, M. Cost-Effectiveness of Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of Women with Relapsed Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in the UK: Analysis Based on the Final Survival Data of the OVA-301 Trial // *Value in Health.* – 2013. – Vol. 16. – P. 507-516

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**К.Р. БЕКТУР¹, А.Е. ГУЛЯЕВ¹, З.Т. ШУЛЬГАУ¹,
Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², Т.С. НУРГОЖИН¹**

¹Өмір туралы ғылымдар орталығы АББҰ «Назарбаев Университеті», Астана қ., Қазақстан

²Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтикалық академиясы, Шымкент қ., Қазақстан

АНАЛЫҚ БЕЗДІҢ РЕЦИДИВТЕЛУШІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ЕМДЕУДЕ ТРАБЕКТЕДИННІҢ ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Қазіргі уақытта аналық бездерінің қатерлі ісігі анатомиялық орналасқан жері біріккен әр түрлі аурулардың тобы ретінде қарастырылады, бірақ ісіктің дара түрін есепке ала отырып терапевтикалық тәсілдерді қолдануды талап етеді. Тіпті, аналық бездерінің қатерлі ісігінің рецидив жағдайында рецидив уақыт нүктесімен химиотерапияның аяқтауынан кейінгі уақытпен анықталатын уәкілдерде платинаға сезгіштік дәрежесімен ажыратылады: ұзағырақ уақыт аралығы, платиналы емге ісіктің жауап беру ықтималдығы артығырақ.

Бұл жұмыс әдеби шолу негізінде құрылған рецидивті аналық бездерінің қатерлі ісігін (РАБҚІ) трабектединмен емдеудің фармакоэкономикалық аспектілерінің резюмесі болып келеді. Авторлар симптомдарды төмендету және бақылау, өмір сапасын сақтау басты мақсаты болып келетін РАБҚІ науқастары үшін трабектедин 1,1 мг/м² мөлшерінде оңтайлы ем. Трабектедин мен ПЛД тіркесімі платинаға сезімтал РАБҚІ науқастарын емдеуде платинасыз, таксансыз дәрілерге қолайлы альтернатива бола алады, әсіресе платина емін аялдау маңызды болатын платинаға жартылай сезімтал науқастар үшін, немесе платинаның негізінде екі химиотерапиядан астам алған науқастар үшін, немесе жоғарғы сезгіштікке ие және химиотерапиядан кейін артық улылықтан азап шегетін науқастар үшін.

Негізгі сөздер: трабектедин, аналық бездің рецидивтелуші қатерлі ісігі, платиносезімталдылық, платинасыз интервал.

S U M M A R Y

**K.P. BEKTUR¹, A.E. GULYAYEV¹, Z.T. SHULGAU¹,
B.A. ERMEKBAEVA¹, G.T. ABUOVA², T.S. NURGOZHIN¹**

¹Center for Life Sciences AEO «Nazarbayev University»,
Astana c., Kazakhstan

²South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy,
Shymkent c., Kazakhstan

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF TRABECTEDIN IN THE TREATMENT OF RECURRENT OVARIAN CANCER

Currently, ovarian cancer is considered as a group of different diseases, united by the same anatomical location, but requiring different therapeutic approaches, which must take into account the individual subtypes. Moreover, in the case of a relapse of ovarian cancer varies according to the degree of sensitivity to platinum-agents that time point is determined relapse after chemotherapy: the longer interval, the greater probability of response to retreatment with platinum.

This article is a summary of the main aspects of pharmacoeconomic trabectedin in the treatment of recurrent ovarian cancer (ROC) based on the literature review.

The authors concluded that trabectedin at a dosage of 1.1 mg/m² is the optimal treatment for severe cases ROC for which the reduction and control of symptoms, preservation of quality of life are the main goals of therapy. A combination of trabectedin plus PLD may be an acceptable alternative for non-platinum, non-taxane treatment of platinum sensitive relapses, especially for patients with partial sensitivity, which is critical delay platinum treatment, or for patients who have received more than two platinum-based chemotherapy or a hypersensitivity and suffers from excessive toxicity following chemotherapy.

Key words: trabectedin, recurrent ovarian cancer, sensitivity to platinum, platinum-free interval.