

# Pregled farmakoekonomskih analiza terapije HER 2 pozitivnog karcinoma dojke

---

Stojkov, Leda

Master's thesis / Diplomski rad

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:942276>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Leda Stojkov

**Pregled farmakoekonomskih analiza terapije  
HER 2 pozitivnog karcinoma dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakoekonomika, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na vremenu, savjetima i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog rada. Hvala svim prijateljima, kolegama i V7 na pruženim predivnim trenucima. Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i Hrvoju na velikoj potpori, pomoći i razumijevanju tijekom cijelog studija. Hvala svima koji su mi uljepšali ovaj dragi period života i bili potpora tijekom cijelog razdoblja.*

# SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>1.1. DEFINICIJA KARCINOMA DOJKE</b>	<b>2</b>
<b>1.2. ČIMBENICI RIZIKA</b>	<b>3</b>
<b>1.3. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE</b>	<b>5</b>
<b>1.4. PODJELA KARCINOMA DOJKE</b>	<b>7</b>
1.4.1. KARCINOMI DOJKE PREMA MJESTU NASTANKA	7
1.4.2. KARCINOM DOJKE PREMA PROŠIRENOSTI	7
1.4.3. KARCINOM DOJKE PREMA MOLEKULARNIM SPECIFIČNOSTIMA	9
1.4.4. PRETRAŽIVANJE (SCREENING) I DIJAGNOSTICIRANJE KARCINOMA DOJKE	9
1.4.5. TERAPIJA KARCINOMA DOJKE	11
<b>1.5. HER2 PODTIP KARCINOMA DOJKE</b>	<b>11</b>
1.5.1. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI ZA HER2	12
1.5.2. TERAPIJA PACIJENATA OBOLJELIH OD HER2 POZITIVNOG KARCINOMA DOJKE	14
1.5.2.1. Trastuzumab (Herceptin <sup>®</sup> , Herzuma <sup>®</sup> , Ontruzant <sup>®</sup> )	15
1.5.2.2. Trastuzumab emtansin (Kadcyla <sup>®</sup> )	17
1.5.2.3. Pertuzumab (Perjeta <sup>®</sup> )	18
1.5.2.4. Lapatinib (Tyverb <sup>®</sup> )	19
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b>	<b>21</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b>	<b>23</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>	<b>25</b>
<b>4.1. DEFINICIJA FARMAKOEKONOMIKE</b>	<b>26</b>
<b>4.2. VRSTE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA</b>	<b>27</b>
4.2.1. ANALIZA TROŠKA I UČINKOVITOSTI (ENGL. COST- EFFECTIVENESS ANALYSIS)	29
4.2.1.1. Analiza troška i učinkovitosti trastuzumaba	30
4.2.1.2. Analiza troška i učinkovitosti pertuzumaba	33
4.2.1.3. Analiza troška i učinkovitosti lapatiniba	35
4.2.2. ANALIZA ODNOSA TROŠKA I PROBITKA (ENGL. COST-UTILITY ANALYSIS)	37
4.2.2.1. Analiza odnosa troška i probitka za trastuzumab u kombinaciji s docetakselom	38
4.2.3. ANALIZA UTJECAJA NA PRORAČUN (ENGL. BUDGET IMPACT ANALYSIS -BIA)	40
4.2.3.1. Analiza utjecaja na proračun prve i druge linije liječenja HER2 pozitivnog karcinoma dojke	40
4.2.3.2. Analiza utjecaja na proračun trastuzumaba i biosimilara	43
<b>4.3. SISTEMSKI PREGLED FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA TERAPIJE KARCINOMA DOJKE</b>	<b>44</b>
<b>5. ZAKLJUČCI</b>	<b>46</b>
<b>6. LITERATURA</b>	<b>48</b>

**7. SAŽETAK/SUMMARY..... 53**

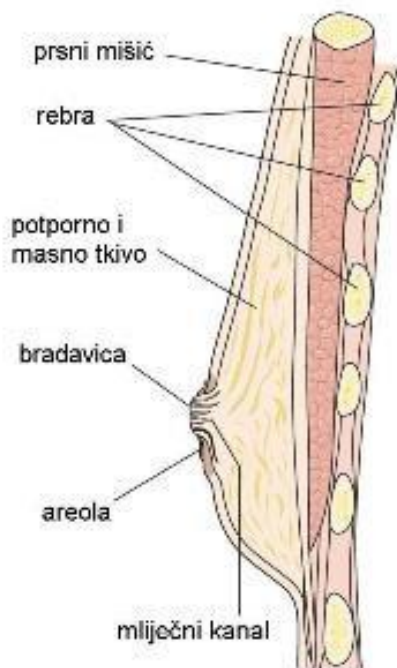
**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD**

# **1.UVOD**

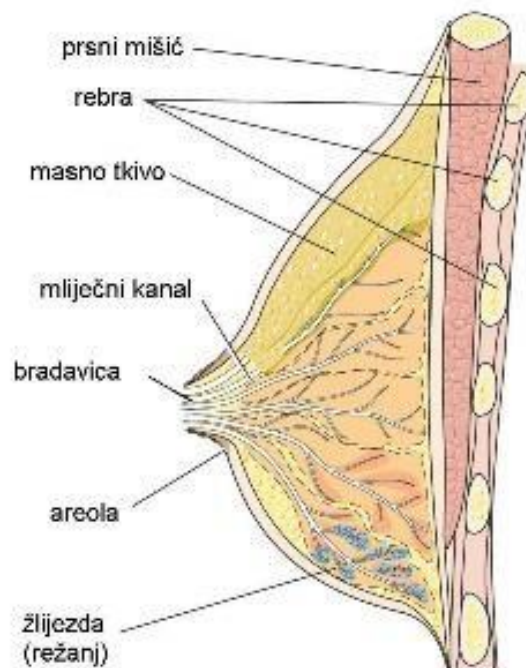
## 1.1. Definicija karcinoma dojke

Karcinom dojke je bolest kod koje se stvaraju maligne (kancerogene) stanice u tkivu dojke. Dojka je sastavljena od mliječnih žlijezda, raspoređenih u režnjeve (lobule), koji mogu proizvoditi mlijeko i tankih kanalića (duktusa) koji prenose mlijeko od lobula do bradavice. Svaka dojka ima 15 do 20 lobula koji su podijeljeni u manje dijelove nazvane režnjići. Režnjići završavaju sa nekoliko stotina sitnih lukovičastih stanica koji mogu proizvoditi mlijeko. Tkivo dojke još sadrži i masno tkivo, vezivno tkivo, krvne i limfne žile ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65973/#CDR0000257994\\_\\_5](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65973/#CDR0000257994__5), 2018). Slika 1. prikazuje anatomiju muške i ženske dojke.

### Muška dojka



### Ženska dojka



Slika 1. Anatomija muške i ženske dojke (preuzeto i prilagođeno prema [www.onkologija.hr](http://www.onkologija.hr))

Karcinom dojke može nastati na različitim mjestima u dojci. Najčešće zahvaća kanaliće (duktuse), no neki započinju razvoj u mliječnim žlijezdama (lobulima). Mali broj karcinoma, započinje u tkivu dojke i njih nazivamo sarkomi ili limfomi.

Iako mnogi tipovi karcinoma u kasnijim fazama uzrokuju izrasline na dojka što omogućuje sigurnu potvrdu karcinoma, mamografijom se u ranim fazama može dijagnosticirati karcinom dojke prije ikakvih fizikalnih promjena i simptoma. Važno je shvatiti da nisu sve fizikalne promjene znak karcinoma dojke, no bilo kakve kvržice i izrasline potrebno je dijagnostički obraditi kako bi se utvrdilo radi li se o benignoj ili malignoj promjeni.

Karcinom in situ, što u doslovnom smislu znači rak na mjestu, rani je oblik raka koji se nije proširio izvan mjesta nastanka. Invazivni rak dojke koji se može proširiti i zahvatiti druga tkiva može biti lokaliziran (ograničen na dojku) ili metastatski (proširen u druge dijelove tijela). Kod upalnog karcinoma dojke, dojka je crvena, natečena i topla jer karcinogene stanice blokiraju limfne žile u koži. Oko 80% invazivnih karcinoma su duktalni a oko 10% lobularni. Prognoza za duktalni i lobularni karcinom je slična.

Ostale, rjeđe vrste raka, poput medularnog karcinoma i tubularnog karcinoma (koji započinje u mliječnim žlijezdama), imaju nešto bolju prognozu ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)).

## **1.2. Čimbenici rizika**

Dio bojazni od raka dojke osniva se na lošoj obaviještenosti i krivom shvaćanju rizika. Izjava “Jedna od svakih osam žena dobiti će rak dojke”, npr., navodi na krivi zaključak. Ta se procjena odnosi na žene starosti od 0 do 95 godina života i više; ona znači da će, teoretski, jedna od osam žena razviti rak dojke. Opasnost je, međutim, puno manja za mlađe žene. Žena u dobi od 40 godina ima mogućnost od 1 naprama 1200 da tijekom slijedeće godine života dobije ovu bolest. Čak i ova brojka može navesti na krivi zaključak jer ona uključuje sve žene. Većina žena je čak i u manjoj opasnosti, ali neke su u većoj. Čimbenici rizika za dobivanje karcinoma dojke su brojni što je prikazano u Tablica 1..



Tablica 1. Čimbenici rizika za razvoj karcinoma dojke (preuzeto i prilagođeno prema [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65767/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65767/), 2018).

Čimbenik rizika	Objašnjenje
<b>Starija dob</b>	Veća životna dob je važan čimbenik rizika. Oko 60% raka dojke razvija se u žena iza 60 godina života. Opasnost je najveća nakon dobi od 75 godina.
<b>Prethodni rak dojke</b>	U najvećoj su opasnosti žene koje su imale rak in situ ili invazivni rak dojke. Nakon odstranjenja zahvaćene dojke, opasnost od razvoja raka u drugoj dojci je oko 0,5% do 1,0% za svaku slijedeću godinu.
<b>Nasljedni rizik raka dojke</b>	Žene sa obiteljskom poviješću karcinoma dojke kod bližih rođaka (majka, sestra ili kćer) imaju povećan rizik dobivanja karcinoma dojke. Nedavno su otkrivena dva odvojena gena za rak dojke u dvije odvojene male skupine žena, BRCA1 i BRCA2. Rizik razvoja karcinoma dojke kod žena koje imaju jedan od nasljeđenih gena ovisi o mutaciji, obiteljskoj povijesti karcinoma dojke i okolišnim faktorima.
<b>Zbijeno tkivo dojke</b>	Mamogram pokazuje koliko je zbijeno tkivo dojke i to je također jedan od čimbenika rizika nastanka. Žene sa jako zbijenim tkivom imaju veći rizik od žena sa manje zbijenim tkivom. Zbijeno tkivo dojke češće se javlja kod žena koje nemaju djecu, imale su kasno prvu trudnoću, uzimaju postmenopauzalne hormone ili konzumiraju velike količine alkohola.
<b>Dugotrajno uzimanje oralnih kontraceptiva ili nadomjesnog liječenja estrogenom</b>	Estrogen omogućuje tijelu razvitak ženskih karakteristika. Dugogodišnje izlaganje većim količinama estrogena može biti čimbenik rizika za razvoj karcinoma dojke.
<b>Postmenopauzalna nadomjesna terapija estrogenom</b>	Hormoni kao što su estrogen i progesteron mogu se uzimati kao nadomjesna terapija žena u postmenopauzi. Estrogen može nadoknaditi manjak poslije menopauze, no istraživanja pokazuju da hormonska nadomjesna terapija povećava rizik razvitka karcinoma dojke kao što prestanak nadomjesne terapije smanjuje rizik.
<b>Pretilost i alkohol</b>	Pretilost povećava rizik razvitka karcinoma dojke posebno kod postmenopauzalnih žena koje ne koriste hormonsku nadomjesnu terapiju. Rizik razvitka karcinoma dojke povećava se proporcionalno količini i vremenskom trajanju konzumiranja alkohola

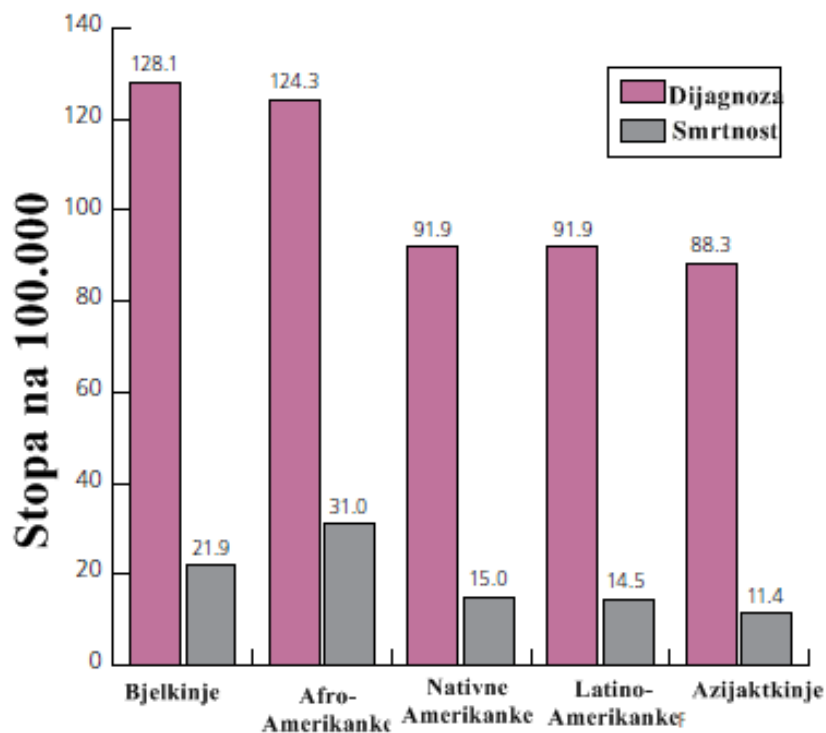
### **1.3. Epidemiologija karcinoma dojke**

U Sjedinjenim Američkim Državama, karcinom dojke je drugi najčešći karcinom dijagnosticiran kod žena, odmah nakon karcinoma kože. Može se javiti i kod muškaraca, no pojavnost je puno rjeđa. Svake godine dijagnosticira se 100 puta više novih slučajeva karcinoma dojke kod žena, nego kod muškaraca ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

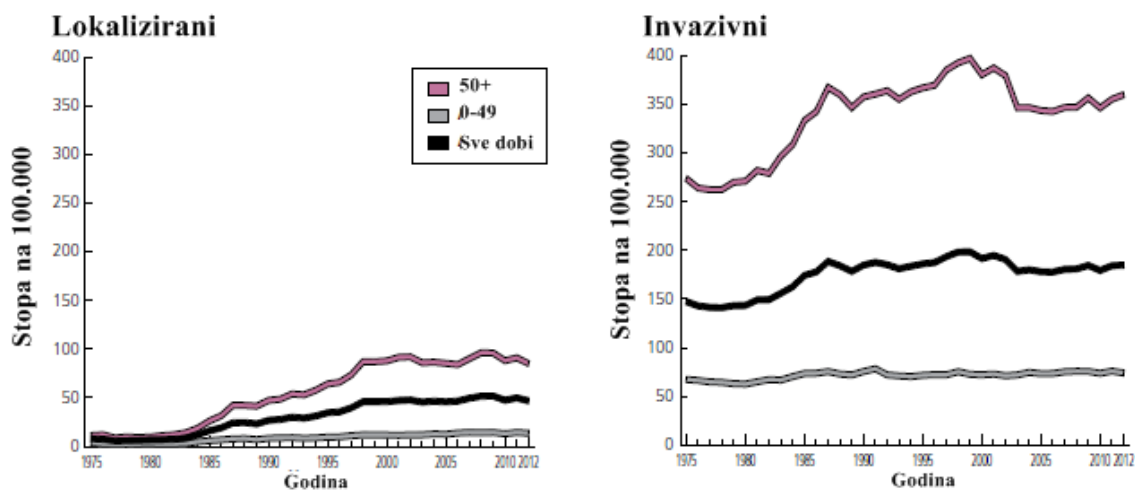
Prevalencija u Sjedinjenim Američkim Državama za invazivni oblik bila je 231 840 osoba i 40 290 smrti. Ulaganjem u prevenciju, česte preglede i bolju terapiju od 1989. godine smrtnost od karcinoma dojke smanjila se za 39%, Slika 2. i Slika 3. ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

U Ujedinjenom kraljevstvu karcinom dojke je treći uzrok smrti kod žena. 2015. godine bilo je 55 122 novih slučajeva invazivnih karcinoma dojke, 11 433 smrti, od kojih su 75 bili muškarci. Iako karcinom dojke u Ujedinjenom kraljevstvu ima visoku prevalenciju, statistike pokazuju da se od 1970. godine smrtnost smanjila za 30%, a u zadnjih 10 godina za 17% uz ulaganje u nove terapijske sustave i prevenciju bolesti ([www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)).

Prema statistici umrlih iz 2016. godine u Hrvatskoj, karcinom dojke je 9. uzrok smrti za sveukupno stanovništvo, dok je za žene 4. uzrok smrti. Prema podacima Registra za rak, Zavoda za javno zdravstvo Republike Hrvatske godišnje od raka dojke oboli preko 2500 žena. 2016-te godine od karcinoma dojke umrlo je 990 žena i 22 muškarca. Među državama Europske unije, Hrvatska i dalje ima jednu od najvećih stopa smrtnosti ([www.onkologija.hr](http://www.onkologija.hr); Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2016. godini).



Slika 2. Broj dijagnosticiranih karcinoma dojke kod žena i broj smrti od istog s obzirom na rasu, podaci za Sjedinjene Američke Države od 2008. do 2012. godine (preuzeto i prilagođeno prema [www.cancer.org](http://www.cancer.org)).



Slika 3. Kretanje stope lokaliziranog i invazivnog karcinoma dojke prema dobi, podaci za Sjedinjene Američke Države od 2008. do 2012. godine (preuzeto i prilagođeno prema [www.cancer.org](http://www.cancer.org)).

## **1.4. Podjela karcinoma dojke**

Postoji nekoliko podjela karcinoma dojke: prema mjestu nastanka, prema proširenosti i prema molekularnim specifičnostima (Prat i sur., 2015).

### **1.4.1. Karcinomi dojke prema mjestu nastanka**

Najčešći oblik karcinoma dojke je duktalni karcinom *in situ* koji započinje stvaranjem karcinogenih stanica u stijenci mliječnih kanalića. Ova se vrsta raka ponekad može napipati kao kvržica a na mamogramu se može vidjeti kao sitne točkice odlaganja kalcija (mikrokalcifikacija). Duktalni karcinom *in situ* često se otkriva mamografijom prije nego što je dovoljno velik da bi se napipao. Obično je ograničen na određeni dio dojke i može se kirurški u potpunosti odstraniti. Ako je uklonjen samo karcinom *in situ*, u oko 25% do 35% žena razvija se invazivni rak, obično unutar iste dojke.

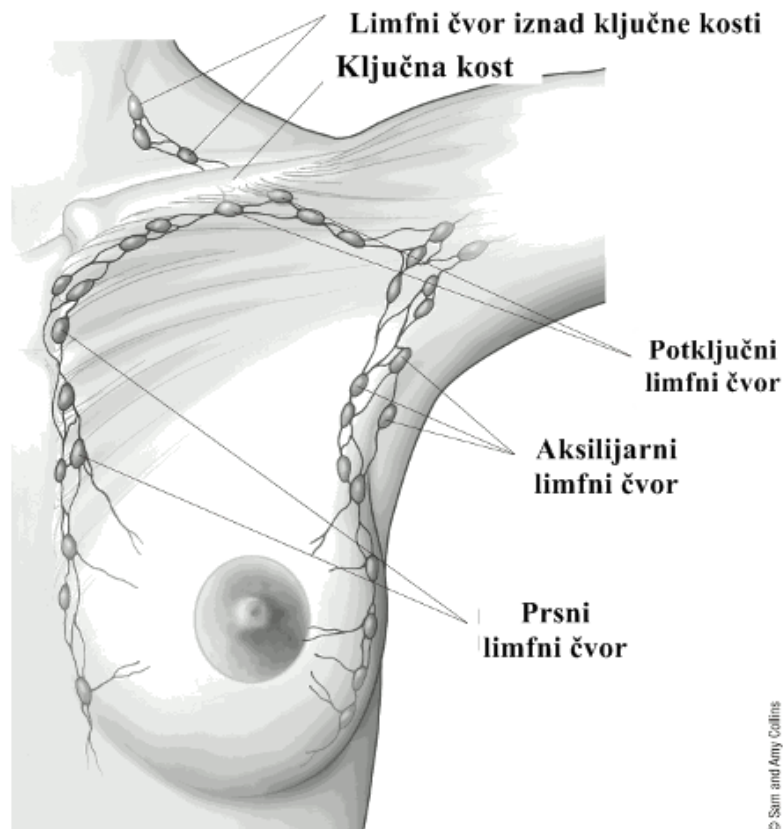
Lobularni karcinom *in situ* koji započinje unutar mliječnih žlijezda, obično se razvija prije menopauze. Ova vrsta raka, koja se ne može napipati niti vidjeti na mamogramima, obično se pronalazi slučajno, na mamografiji napravljenoj zbog kvržice ili neke druge nenormalnosti koja nije lobularni karcinom *in situ*. Između 25% i 30% žena koje ga imaju, konačno razvijaju invazivni rak dojke, ponekad čak i nakon 40 godina u istoj ili suprotnoj dojci ili u objema dojčkama. Oko 80% invazivnih karcinoma su duktalni a oko 10% lobularni. Prognoza za duktalni i lobularni karcinom je slična.

Ostale, rjeđe vrste raka, poput medularnog karcinoma i tubularnog karcinoma (koji započinje u mliječnim žlijezdama), imaju nešto bolju prognozu ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov); Anderson i sur., 2014).

### **1.4.2. Karcinom dojke prema proširenosti**

Invazivni rak dojke koji se može proširiti i zahvatiti druga tkiva može biti lokaliziran (ograničen na dojku) ili metastatski (proširen u druge dijelove tijela).

Stanice karcinoma dojke mogu se širiti krvožilnim ili limfnim sustavom po cijelom tijelu. Limfni sustav je mreža limfnih žila koje prolaze kroz limfne čvorove noseći limfu, tekućinu kojom se prenose štetne tvari, tkivne stanice i stanice imunskog sustava. Limfne žile prenose limfu iz dojke u limfne čvorove iz kojih se zatim može prenijeti u druge dijelove tijela. Najveći dio limfe iz dojke ide u aksilijarni limfni čvor, limfni čvor ispod ključne kosti i limfni čvor unutar prsa blizu prsne kosti, Slika 4. (www.cancer.org).



Slika 4. Limfni čvorovi oko dojke (preuzeto i prilagođeno prema www.cancer.org) .

### **1.4.3. Karcinom dojke prema molekularnim specifičnostima**

Prema molekularnim specifičnostima, karcinom dojke može se podijeliti u pet podtipova:

1. Luminal A karcinom dojke je najčešći i zahvaća 30-70 % žena oboljelih od raka dojke. On je estrogen ovisan i / ili progesteron ovisan, HER2 negativan sa niskim razinama KI-67 proteina, proteina koji omogućuje brži rast kancerogenih stanica. Luminal A je karcinom dojke sporog rasta koji kao podtip ima najbolju prognozu.
2. Luminal B karcinom dojke ima 10-20% žena oboljelih od karcinoma dojke. On je estrogen ovisan i / ili progesteron ovisan, HER2 negativan ili HER2 pozitivan sa visokim razinama KI-67 proteina. Luminal B ima brži rast stanica karcinom dojke i zamjetno lošiju prognozu.
3. TN (triple-negative)/ bazalni karcinom dojke ima 15-20% žena oboljelih od karcinoma dojke. On je hormon neovisan i HER2 neovisan karcinom. Češće se razvija kod žena sa BRCA1 mutiranim genom.
4. HER2 pozitivan karcinom dojke ima 5-15% žena oboljelih od karcinoma dojke. On je hormon neovisan karcinom. HER2 pozitivni karcinomi rastu brže nego luminalni i imaju mnogo goru prognozu, no često se uspješno liječe ciljanom imunoterapijom.
5. Normalni tip karcinoma dojke je sličan Luminal A tipu: estrogen ovisan i/ili progesteron ovisan, HER2 negativan i ima niske razine Ki-67 proteina, no iako imaju mnoge sličnosti, normalni tip ima lošiju prognozu ([www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org); Prat i sur., 2015).

### **1.4.4. Pretraživanje (screening) i dijagnosticiranje karcinoma dojke**

Pretraživanje je traženje karcinogenih stanica prije nego osoba pokaže simptome bolesti te omogućuje rano dijagnosticiranje i veću mogućnost liječenja s boljim ishodom. Znanstvenici su i dalje u potrazi za novim i boljim markerima bolesti, kako u području dijagnostike tako i u području liječenja ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/), 2017).

Ako se prilikom screeninga pronađu abnormalne stanice, poseže se za daljnjim ispitivanjima odnosno dijagnostičkim testovima. Postavljanje dijagnoze raka dojke se temelji na više dijagnostičkih metoda, što uključuje radiološki pregled i citološku punkciju i biopsiju.

Radiološki pregledi podrazumijevaju mamografiju, ultrazvuk i magnetsku rezonanciju. Mamografija je rendgenska pretraga dojki koja se koristi radi preciznijeg utvrđivanja različitih promjena u tkivu dojke te otkrivanja onih promjena koje se zbog svoje male veličine teško napipaju pri fizikalnom pregledu. Mamogramom se također može vidjeti duktalni karcinom in situ koji je važan za rano prepoznavanje jer kod nekih žena brzo može prijeći u invazivni karcinom dojke. Preporučuje se redovito obavljanje te pretrage i kada nema nikakvih promjena na dojka, između 45-65 godine života, jednom svake dvije godine ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/), 2017).

Ultrazvuk dojki primjenjuje se kod mlađih žena te kao nadopuna mamografiji u slučaju sumnjivog nalaza. Magnetska rezonanca je pregled koji se u prvom se redu koristi za pronalaženje i praćenje metastaza raka dojke. MR se često koristi kao dijagnostički test kod žena koje imaju genetske promjene kao što su promjene BRCA1 i BRCA2 gena, obiteljsku anamnezu karcinoma dojke ili određene genetske sindrome kao što su Li-Fraumeni ili Cowden sindrom.

Tkivo dojke s uočenim promjenama uzima se za patohistološku analizu kako bi se pod mikroskopom ustanovio pravi karakter promijenjenog područja tj. da li se radi o dobroćudnoj ili zloćudnoj promjeni. Tkivo se može analizirati citološki (stanice) i/ili histološki (tkivo). Za citološku analizu potrebne stanice tkiva dojke se mogu dobiti aspiracijom tankom iglom, aspiracijom bradavice i duktalnom lavažom.

Pri punkcijsko-aspiracijskoj biopsiji liječnik tankom iglom uzima uzorak iz sumnjivog područja, a ta pretraga se može napraviti i pod kontrolom ultrazvuka kada liječnik može točno ubosti i manja sumnjiva mjesta koja se ne mogu napipati rukom.

Rak dojke se konačno dijagnosticira patološkim pregledom uzorka tkiva dojke. Tkivo dojke se može dobiti iz sumnjivog područja ili iz područja identificiranog nekom radiološkom pretragom, najčešće mamografijom. Tvorba se u potpunosti odstrani kirurški ili se tkivo dojke dobije tzv. „core“ biopsijom ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/), 2017).

Patohistološkom dijagnozom se dobiju točni podaci o brzini rasta karcinoma, veličini i vrsti tumora, o njegovim biološkim karakteristikama i mogućnosti ponovnog razvijanja nakon tretmana. Testovi koji se provode su Estrogen/progesteron receptor test, HER2/neu test, Multigen test, Mamma Print test i Oncotype test.

Svi ti elementi su neophodni za donošenje odluke o načinu liječenja , a neki i za prognozu same bolesti. Određivanje statusa hormonskih receptora i HER2 receptora nužno je za planiranje liječenja raka dojke ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/), 2017).

#### **1.4.5. Terapija karcinoma dojke**

Liječenje raka dojke može biti lokalno (područje dojke i okolnog tkiva) te podrazumijeva kiruršku terapiju i radioterapiju (zračenje) i sistemsko (cijeli organizam) koje uključuje kemoterapiju, hormonsku terapiju, biološku i ciljanu terapiju.

Dio terapije je standardni, a dio je još u kliničkim ispitivanjima. Terapija koja se provodi kao dio kliničkog istraživanja uvijek je znak napretka u načinu terapije te se veliki napor ulaže u razvoj takvih terapija u svrhu bržeg izlječenja i lakšeg podnošenja terapije. Kada se kliničkim ispitivanjem dokaže da je novi lijek bolji od stare terapije, taj novi može postati standardna terapija. Dobra i korisna klinička ispitivanja su sve češća i u slučajevima karcinoma trebalo bi ih se uzeti u obzir pri odluci o izboru terapije, no treba imati na umu da neka klinička ispitivanja uključuju samo pacijente koji se još nisu nikada podvrgnuli nekoj vrsti terapije karcinoma.

Rak dojke se najčešće liječi različitim kombinacijama više vrsta liječenja. Određena se liječenja provode istodobno, a neka slijedom, jedno za drugim. Također je važno naglasiti da se plan liječenja može mijenjati, ovisno o tome koliko je uspješan. Odluku o najboljem načinu liječenja donijet će u dogovoru s bolesnicom liječnik onkolog (Breast Cancer Early Detection and Diagnosis, 2018; [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/), 2018).

### **1.5. HER2 podtip karcinoma dojke**

HER2 ili humani epidermalni faktor rasta je jedan od gena koji imaju važnu ulogu u razvoju karcinoma dojke. Nalazi patološke obrade dijagnostičkih testova daju uvid o statusu HER2, odnosno daju informaciju je li ili nije HER2 uzrokovao bolest. HER2 još je poznat u literaturi i kao ERBB2 ( Erb-B2 receptor tirozin kinaze 2). HER2 gen proizvodi HER2 proteine, HER2 receptori nalaze se na stanicima dojke. U zdravom stanju, HER2 receptori



pomažu u regulaciji rasta stanica dojke, dijeljena i samopopravka, no u oko 25% slučajeva karcinoma dojke, HER2 gen se počine amplificirati. Veliki broj novonastalih gena potiče stanice dojke na dodatno stvaranje receptora zbog čega dolazi do ubrzanog nekontroliranog rasta i dijeljenja stanica dojke. Takva stanja dovode do razvoja karcinoma dojke i taj tip nazivamo HER2 pozitivan karcinom ([www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org)).

### 1.5.1. Dijagnostički testovi za HER2

Kako bi se potvrdilo HER2 podrijetlo karcinoma provode se četiri dijagnostička testa ([www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org)):

1. IHC test ili Imuno histološko kemijski test otkriva postoji li povećana koncentracija HER2 proteina u karcinogenim stanicama. Rezultat može biti 0 (negativan), 1+ (negativan), 2+ (granično područje) ili 3+ (pozitivan odnosno postojana prekomjerna ekspresija HER2 proteina).
2. FISH test ili hibridizacijski test florescencije *in situ* otkriva postoji li u karcinogenim stanicama previše kopija HER2 gena. Rezultat može biti pozitivan ili negativan.
3. SPoT- Light HER2 CISH test koji otkriva postoji li previše HER2 kopija gena u stanicama. Rezultat može bit pozitivan ili negativan.
4. Inform HER2 Dual ISH test ili informativni dvostruki hibridizacijski *in situ* test koji također otkriva postoji li u karcinogenim stanicama previše kopija HER2 gena. Rezultat može biti pozitivan ili negativan.

Da bi se dobili točni i ponovljivi rezultati, ispitivanje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati primjenu validiranih postupaka ispitivanja. Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi nalazi se u Tablici 2.

Tablica 2: Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi (preuzeto i prilagođeno prema [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Rezultat	Karakteristika obojenja	Objašnjenje povećane ekspresije HER2
<b>0</b>	Nema vidljive obojenosti ili se obojenost membrane primjećuje u < 10% tumorskih stanica.	Negativna
<b>1+</b>	Blijeda/jedva uočljiva obojenost membrane u > 10% tumorskih stanica. Obojeni su samo dijelovi stanične membrane.	Negativna
<b>2+</b>	Slaba do umjerena obojenost cijele membrane u > 10% tumorskih stanica.	Nepouzdan rezultat
<b>3+</b>	Jaka obojenost cijele membrane otkrivena u > 10% tumorskih stanica.	Pozitivna

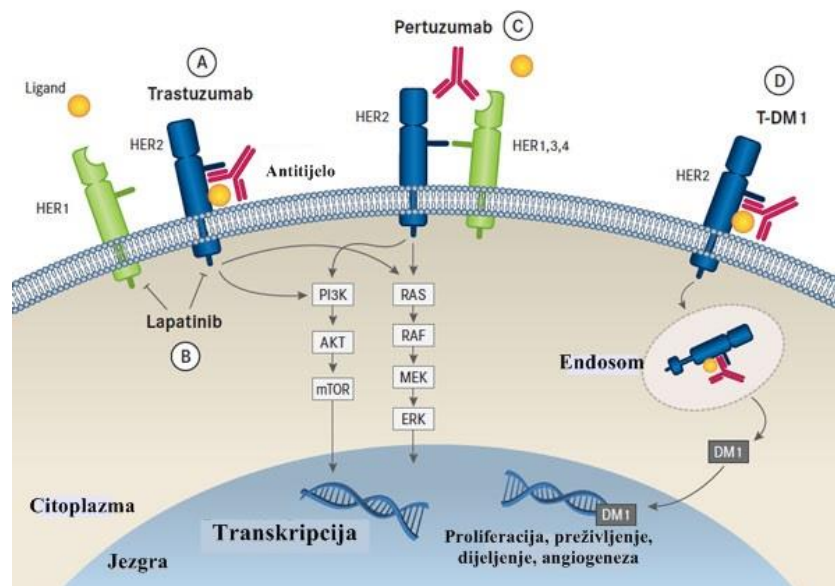
Obično, FISH se proglašuje pozitivnim ako je omjer broja genskih kopija HER2 po tumorskoj stanici i broja kopija kromosoma 17 veći ili jednak 2 ili ako postoje više od 4 kopije HER2 gena po tumorskoj stanici ako se ne koristi kromosomom 17 kao kontrola. Općenito, CISH se smatra pozitivnim ako postoji više od pet kopija HER2 gena po jezgri u više od 50% tumorskih stanica.

Važno je testovima otkriti koji HER2 status ima osoba kako bi se liječenje što bolje moglo prilagoditi oboljeloj osobi. Istraživanja su pokazala da HER2 pozitivni karcinomi dojke tijekom vremena mogu prijeći u HER2 negativni karcinom i obrnuto. Ako se karcinom dojke vrati tijekom vremena u uznapredovalom obliku, preporučljivo je ponovno napraviti sve dijagnostičke testove i ustvrditi trenutno stanje HER2 gena.

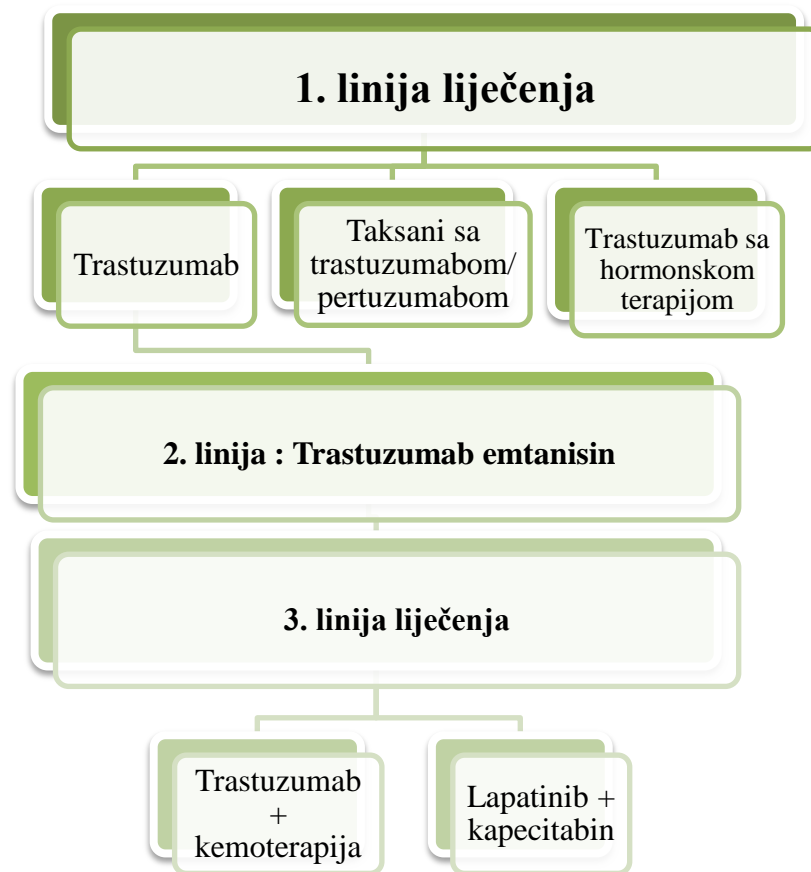
Što se tiče ostalih metoda koje se mogu koristiti za procjenu ekspresije HER2 proteina ili HER2 gena, analize je potrebno provoditi isključivo u laboratorijima koji raspolažu odgovarajućim, suvremenim validiranim metodama. Takve metode moraju biti dovoljno precizne i točne u procjeni povećane ekspresije HER2 te moraju biti u stanju razlikovati umjereno (2+) i izrazito (3+) povećanu ekspresiju HER2 ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); [www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org)).

### 1.5.2. Terapija pacijenata oboljelih od HER2 pozitivnog karcinoma dojke

Otkrivanje HER2 gena uvelike je pomoglo terapiji pacijenata oboljelih od HER2 pozitivnog podtipa karcinoma dojke. Na tržištu postoje specifični lijekovi koji se primjenjuju kod takvih pacijenata. Najčešći u terapiji su trastuzumab, trastuzumab emtansin, pertuzumab i lapatinib. Slika 5. i Slika 6. prikazuju mehanizme djelovanja i različite mogućnosti kombiniranja lijekova za liječenje HER2 pozitivnog karcinoma dojke (Figueroa-Magalhães i sur., 2014).



Slika 5. Mehanizam djelovanja lijekova za pacijente oboljele od HER2 pozitivnog karcinoma dojke (preuzeto i prilagođeno prema [www.onclive.com](http://www.onclive.com))



Slika 6. Terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke po stadijima terapije (preuzeto i prilagođeno prema Ahmed i sur., 2015).

#### 1.5.2.1. Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>, Herzuma<sup>®</sup>, Ontruzant<sup>®</sup>)

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo za receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Povećana ekspresija HER2 uočena je u 20%-30% primarnih karcinoma dojke. Ispitivanja su pokazala da bolesnici s rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 imaju kraće vrijeme preživljenja bez simptoma bolesti nego bolesnici s tumorom koji nemaju povećanu ekspresiju HER2. Izvanstanična domena receptora (ECD, p105) može se otpustiti u krvotok i mjeriti u uzorcima seruma (Ahmed i sur., 2015).

Trastuzumab se visokim afinitetom i specifičnošću veže za poddomenu IV jukstamembranske regije ekstracelularne domene HER2. Vezanje trastuzumaba za HER2 inhibira HER2 signalni put neovisan od liganda i sprječava proteolitičko cijepanje njegove ekstracelularne domene, koje predstavlja aktivacijski mehanizam HER2. Kao rezultat toga, trastuzumab je i u pokusima *in vitro* i na životinjama inhibirao proliferaciju ljudskih

tumorskih stanica koje imaju povećanu ekspresiju HER2. Osim toga, trastuzumab je snažan posrednik stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. *In vitro* je pokazano da se trastuzumabom posredovana stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima odvija s većim afinitetom na tumorskim stanicama koje imaju povećanu ekspresiju HER2 u usporedbi s tumorskim stanicama koje nemaju povećanu ekspresiju HER2 ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Postao je standardna terapija i prva linija liječenja osobama oboljelih od HER2 pozitivnog karcinoma dojke što možemo vidjeti na slici 7. Ovaj lijek, sintetiziran zbog sve većeg znanja o molekularnim deskriptorima te novog pristupa liječenju baziranog na individualnoj njezi pacijenta, uvelike je unaprijedio onkološku terapiju karcinoma dojke. Razvoj trastuzumaba veliki je uspjeh ciljane terapije, zvane i pametna terapija, u kojoj molekule ciljano djeluju na tumorske receptore u tkivu te minimalno oštećuju okolno zdravo tkivo ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).



Slika 7. Terapija trastuzumabom HER2 pozitivnog karcinoma dojke u različitim kombinacijama (preuzeto i prilagođeno prema Ahmed i sur., 2015).

Herceptin<sup>®</sup> je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan kao monoterapija u liječenju pacijentica s metastatskim rakom dojke s povećanom ekspresijom HER2 koje nisu odgovorile na kemoterapijske protokole za liječenje metastatske bolesti (samo Herceptin<sup>®</sup>).

Herceptin<sup>®</sup> je također primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom u liječenju pacijentica koje nisu primale kemoterapiju za metastatsku bolest. Pacijentice koje su prethodno primale antraciklinsku adjuvantnu kemoterapiju liječene su paklitakselom (175 mg/m<sup>2</sup> u trosatnoj infuziji) u kombinaciji s lijekom Herceptin<sup>®</sup> ili bez njega. U pivotalnom ispitivanju docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup> u jednosatnoj infuziji) u kombinaciji s lijekom Herceptin<sup>®</sup> ili bez njega, 60% bolesnica prethodno je liječeno antraciklinskom adjuvantnom kemoterapijom. Bolesnice su primale Herceptin<sup>®</sup> sve do progresije bolesti.

Nije ispitana djelotvornost lijeka Herceptin u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje prethodno nisu primile adjuvantnu terapiju antraciklinima. Kombinacija lijeka Herceptin<sup>®</sup> i docetaksela bila je, međutim, učinkovita bez obzira na to jesu li bolesnice prethodno primale adjuvantnu antraciklinsku terapiju ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### **1.5.2.2. Trastuzumab emtanzin (Kadcyla<sup>®</sup>)**

Kadcyla, trastuzumab emtanzin, je konjugat protutijela i lijeka koji ciljano djeluje na HER2, a sadrži trastuzumab, humanizirano IgG1 protutijelo za HER2, kovalentno vezano s inhibitorom mikrotubula DM1 (derivat maitanzina) preko stabilne tioeterske poveznice MCC (4-[N-aleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat). Emtanzin se odnosi na kompleks MCC-DM1. Jedna molekula trastuzumaba u prosjeku se konjugira s 3,5 molekula DM1, Slika 7., (Ahmed i sur., 2015).

Konjugacija DM1 s trastuzumabom čini citotoksični lijek selektivnim za stanice tumora s prekomjernom ekspresijom HER2, čime se povećava unutarstanična isporuka DM1 izravno u zloćudne stanice. Nakon vezanja za HER2, trastuzumab emtanzin se posredstvom receptora internalizira, a zatim ga lizosomi razgrađuju, što dovodi do otpuštanja citotoksičnih katabolita koji sadrže DM1 (prvenstveno lizin-MCC-DM1) ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Trastuzumab emtanzin ima mehanizme djelovanja i trastuzumaba i DM1:

- Kao i trastuzumab, trastuzumab emtanzin se veže za domenu IV izvanstanične domene receptora HER2 (ECD), ali i za receptore Fc $\gamma$  te komplement C1q. Osim toga, trastuzumab emtanzin, kao i trastuzumab, inhibira otpuštanje HER2 ECD, inhibira signalizaciju signalnim putem fosfatidilinositol 3-kinaze (PI3-K) te posreduje u stanično posredovanoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) u stanicama ljudskog raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2.
- DM1, citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina, veže se za tubulin. Inhibicijom polimerizacije tubulina, i DM1 i trastuzumab emtanzin zaustavljaju rast stanica u fazi G2/M staničnog ciklusa, što naposljetku dovodi do apoptotske stanične smrti. Rezultati *in vitro* testova citotoksičnosti pokazuju da je DM1 20-200 puta potentniji od taksana i vinka alkaloida.
- MCC poveznica oblikovana je tako da ograničava sistemsko otpuštanje i povećava ciljanu isporuku DM1, što je dokazano detekcijom vrlo niskih razina slobodnog DM1 u plazmi.

### 1.5.2.3. Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>)

Pertuzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje ciljano djeluje na izvanstaničnu dimerizacijsku domenu (poddmenu II) proteina receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) i tako blokira heterodimerizaciju receptora HER2 ovisnu o ligandu s drugim članovima obitelji HER receptora, uključujući EGFR, HER3 i HER4. Time Parjeta<sup>®</sup> inhibira ligandom potaknutu unutarstaničnu signalizaciju dvama glavnim signalnim putovima: putom mitogenom-aktivirane proteinske (MAP) kinaze i putom fosfoinozid-3-kinaze (PI3K). Inhibicija puta MAP kinaze može dovesti do zaustavljanja rasta stanice, a inhibicija puta PI3K do apoptoze. Osim toga, Perjeta<sup>®</sup> posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (Moya-Horno i Cortés, 2015).

Iako je Perjeta<sup>®</sup> primijenjena samostalno inhibirala proliferaciju tumorskih stanica u ljudi, kombinacija lijeka Perjeta<sup>®</sup> i trastuzumaba značajno je pojačala protutumorsko djelovanje u ksenotransplantacijskim modelima s povećanom ekspresijom HER2.

Djelotvornost lijeka Perjeta<sup>®</sup> u HER2 pozitivnom raku dojke potvrđena je u randomiziranom komparativnom ispitivanju faze III u kojem su sudjelovali bolesnici s metastatskim rakom dojke te u dva ispitivanja faze II (jedno ispitivanje s jednom skupinom u bolesnika s metastatskim rakom dojke i jedno randomizirano komparativno ispitivanje neoadjuvantnog liječenja) ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### 1.5.2.4. Lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>)

Lapatinib, 4-anilinokinazolin je inhibitor intracelularnih tirozin kinaznih domena i EFGR (ErbB1) i HER2 (ErbB2) receptora (utvrđene Kiapp vrijednosti 3nM i 13nM, po istom redoslijedu) s polaganom stopom otpuštanja s ovih receptora (poluvijek dulji ili jednak 300 minuta). Lapatinib inhibira rast tumorskih stanica potaknut ErbB-om *in vitro* i na raznim životinjskim modelima (D'Amato i sur., 2015).

Kombinacija lapatiniba i trastuzumaba može ponuditi komplementarne mehanizme djelovanja, kao i moguće mehanizme rezistencije koji se ne preklapaju. Inhibitorski učinci lapatiniba na rast procjenjivani su na staničnim linijama kondicioniranim trastuzumabom. Lapatinib je *in vitro* zadržao značajnu aktivnost prema staničnim linijama raka dojke selektiranim za dugoročan rast u mediju koji sadrži trastuzumab te je u tim staničnim linijama pokazao sinergistički učinak u kombinaciji s trastuzumabom ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Djelotvornost i sigurnost lijeka Tyverb<sup>®</sup> u kombinaciji s kapecitabinom u bolesnika s rakom dojke dobrog općeg stanja procjenjivana je u fazi III randomiziranog ispitivanja. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije za uključivanje pokazivali su prekomjernu ekspresiju HER2, imali su lokalno uznapredovao ili metastatski rak dojke, koji je napredovao nakon prethodnog liječenja koje je uključivalo taksane, antracikline i trastuzumab. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) je procjenjivana u svih bolesnika (ultrazvukom ili radionuklidnom ventrikulografijom [MUGA]) prije početka liječenja lijekom Tyverb<sup>®</sup>, kako bi se utvrdilo da je početna vrijednost unutar utvrđenih granica normalnih vrijednosti. U kliničkom ispitivanju LVEF je praćena tijekom liječenja lapatinibom, u intervalima od približno osam tjedana, kako bi se osiguralo da njena vrijednost ne padne ispod utvrđene donje granice normalnih vrijednosti. Većina smanjenja vrijednosti LVEF-a (više od 60%



dogadaja) primijećena je tijekom prvih devet tjedana liječenja, međutim dostupni podaci o dugotrajnoj izloženosti su ograničeni.

Djelotvornost i sigurnost lapatiniba u kombinaciji s trastuzumabom u liječenju metastatskog karcinoma dojke ocijenjeni su u randomiziranom ispitivanju. Prihvatljivi bolesnici bile su žene s metastatskim karcinomom dojke stadija IV s amplifikacijom ErbB2 gena (ili prekomjernom ekspresijom proteina), koje su bile izložene liječenju antraciklinima i taksanima. Osim toga, sukladno planu ispitivanja, ispitivači su morali prijaviti je li bolesnicima u metastatskom okruženju bolest progredirala na posljednjoj terapiji koja sadrži trastuzumab. Medijan broja prethodnih terapija koje su sadržavale trastuzumab bio je tri. Bolesnici su randomizirani na peroralnu primjenu lapatiniba u dozi od 1000 mg jednom dnevno u kombinaciji s intravenskom udarnom dozom trastuzumaba od 4 mg/kg, nakon čega je slijedila intravenska doza od 2 mg/kg jednom tjedno (N = 148), ili na peroralnu primjenu lapatiniba u dozi od 1500 mg jednom dnevno (N = 148). Bolesnici kojima je bolest objektivno progredirala nakon najmanje 4 tjedna liječenja monoterapijom lapatinibom mogli su prijeći na kombiniranu terapiju. Od 148 bolesnika koji su primili monoterapiju, 77 (52%) ih se prilikom progrediranja bolesti odlučilo za kombiniranu terapiju ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**

Karcinom dojke, tip karcinoma koji se razvije u tkivu dojke, globalni je zdravstveni problem. Karcinom dojke svih tipova jedan je od primarnih razloga smrti žena diljem cijelog svijeta i njegovo liječenje čini jednu od najskupljih malignih bolesti. Kao teška maligna bolest, karcinom dojke vrlo je težak za oboljelu osobu te stvara veliki teret ne samo za pacijenta nego i za cijelu obitelj i bližnje osobe pa tako i za zdravstveni sustav.

Strategije borbe protiv karcinoma dojke najviše su usmjerene prema prevenciji, ranom otkrivanju i liječenju. U zadnjih nekoliko desetljeća, medicinska otkrića pokazala su da je karcinom dojke više varijabilna bolest sa različitim podtipovima i stadijima. Medicinski napredak u otkrivanju, dijagnostici i razvoju strategija liječenja omogućio je učinkovitije liječenje bolesti.

Zdravstveni sustavi diljem svijeta imaju ograničena sredstva za usvajanje novih terapija i pokrivanje troškova svih vrsta terapija karcinoma dojke pa je ponekad teško novoj terapiji bez ikakvih farmakoekonomskih analiza dati priliku. Većina farmakoekonomskih studija temelji se na analizi troška i učinkovitosti koja uzima u obzir ne samo troškove lijeka nego i sveukupnog liječenja.

Diljem svijeta svake godine se dijagnosticira 1,38 miliona novih slučajeva uz više od 400.000 smrti svake godine. U Europi ima oko 370.000 oboljelih svake godine te ta bolest svake godine odnese 130.000 života. Neke zemlje kao što je Francuska imaju izrazito visoke stope pojavnosti (50.000 godišnje) ali i smrtnosti (22%).

HER2 pozitivni karcinom dojke čini više 20% svih karcinoma dojke te samo postojanje HER2 markera uzrokuje veću agresivnost same bolesti. Cijena liječenja najčešćom terapijom, lijekom trastuzumabom, za godinu dana iznosi od 36.000€ do 41.500€ (Lidgren i sur., 2008).

U obzir treba uzeti i stadije bolesti u kojima se pacijentice nalaze, njihovu dob i čimbenike rizika za dobivanje te vrste karcinoma dojke. Za različite varijable, poduzimaju se različite mjere liječenja. Na tržištu se ne nalazi tako puno lijekova, no njihova sinteza, pošto su neki rekombinantna protutijela, distribucija, način primjene i nuspojave zajedno diktiraju ukupnu cijenu. Veliki je broj analiza napravljen baš u svrhu boljeg razumijevanja i pronalaska prikladnije terapije za svaku varijablu i izbor terapije koja bi bila najučinkovitija uz najmanji trošak.

### **3.MATERIJALI I METODE**

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura, koja uključuje brojne udžbenike iz fiziologije, farmakologije, patofiziologije i onkologije te relevantni priručnici iz područja farmacije i medicine. Uz knjige i udžbenike, materijale i informacije potpomogli su i deseci znanstvenih radova objavljenih u bibliografskim bazama kao što su PubMed i MedScape te baze državnih institucija i udruga oboljelih od karcinoma dojke. Pregled se vršio prema ključnim riječima (*breast cancer, breast cancer subtypes, breast cancer treatment, breast cancer statistics, HER2 positive breast cancer, HER2 breast cancer treatments, pharmacoeconomics, cost - effectiveness, cost - minimization, cost - utility, budget impact*).

## **4.REZULTATI I RASPRAVA**

## 4.1. Definicija farmakoeconomike

Farmakoeconomika je moderna znanstvena disciplina koja je počela igrati važnu ulogu u razvoju i marketingu lijekova tek početkom 1990-ih godina (Orešković, 2002). Ona je disciplina ekonomije zdravstva koja prepoznaje, mjeri i uspoređuje troškove (potrošene resurse) i posljedice (rezultate) primjene terapijskih odluka (zdravstvenih intervencija) za pojedinca, zdravstveni sustav i društvo. Namjena joj je preraspodjela najčešće ograničenih sredstava u zdravstvu, a ne „ušteta“.

Farmakoeconomski pristup drugačiji je od tradicionalnog pristupa koji u obzir ne uzima ekonomske učinkovitosti u odabiru terapije te se razmatranje troškova smatra neetičkim. Sadašnji pristup uzima u obzir učinkovitost i troškove u liječenju pojedinca i populacije. Ne uskraćuju se učinkoviti terapijski postupci, ali se uzima u obzir omjer učinkovitosti i troškova. Farmakoeconomika također utvrđuje i kvantificira koristi pa i učinkovitost liječenja te troškove različitih terapijskih opcija.

Hrvatski zdravstveni sustav utemeljen je na mješovitom Bismarckovom, Beveridge zdravstvenom sustavu, koji kao osnovni princip koristi pojam „Krankenkasse“ tj. solidarnost prema bolesnima. Zaposleni u sustavu doprinose zdravstvenom sustavu u „zajednički blagajnu“, te troškovi liječenja bolesnih pokrivaju iz blagajne. Upravo zbog tih ograničenih sredstava važno je što pametnije i učinkovitije raspodijeliti sredstva.

U farmakoeconomskoj analizi prvo je važno definirati troškove. Troškovi se dijele na izravne i neizravne. Izravni su troškovi povezani s bolešću i intervencijom (troškovi liječenja, opreme, lijekova, plaće medicinskog osoblja...), a neizravni troškovi su svi oni troškovi koji nisu povezani sa zdravstvenim sustavom a posljedica su bolesti (troškovi prijevoza, troškovi poslodavca zbog izostanka, naknada plaće...) i upravo oni čine najveći dio troškova. Postoji i kategorija neopipljivih troškova koji se odnose na bol i patnju pacijenata i obitelji, a dio su neekonomske kategorije.

Troškovi se dijele na fiksne, promjenjive, ukupne, prosječne i marginalne. Fiksni troškovi su troškovi koji se ne mijenjaju s količinom ishoda. Promjenjivi troškovi se mijenjaju s količinom ishoda (troškovi za lijekove, materijalni izdaci), a ukupni su zbroj fiksnih i promjenjivih troškova. Prosječni trošak omjer je ukupnih troškova i broja jediničnih usluga. Marginalni troškovi su troškovi koji nastaju dodatnim jedinicama usluge – ishoda. Troškovi

prirasta (engl. *incremental cost*) razlika su između marginalnih troškova različitih terapijskih postupaka. Troškovi su isključivo ekonomska kategorija nasuprot ishoda koji mogu biti i neekonomska (klinička i humanistička) kategorija.

## 4.2. Vrste farmakoekonomske analize

U farmakoekonomske analizi koristi se nekoliko vrsta studija za procjenu i analizu ishoda novih terapija lijekovima, medicinskih pomagala i drugih medicinskih intervencija. Ove studije mogu biti odvojene u različite ekonomske kategorije. Farmakoekonomske analize dijele se na analizu minimalizacije troškova (engl. *cost-minimization analysis* – CMA), analizu odnosa troška i dobiti (engl. *cost-benefit analysis* – CBA), analizu troška i učinkovitosti (engl. *cost-effectiveness analysis* – CEA) i analizu odnosa troška i probitka (engl. *cost-utility analysis* – CUA). Ishodi se dijele na kliničke, humanističke i ekonomske.

Analiza minimalizacije troškova (engl. *cost-minimization analysis* – CMA) uspoređuje troškove različitih postupaka s pretpostavljenim istim ishodima (Arenas-Guzman i sur., 2005). U analizi odnosa troškova i dobiti ishodi (ekonomski, klinički i humanistički) se mjere novčanim jedinicama. CBA je korisna za strateške odluke o zdravstvenim programima i za vrednovanje programa na razini ustanove. Analiza odnosa troška i dobiti se koristi kod ispitivanja troškova dvaju ili više programa s različitim kliničkim ishodima. U CEA-i se ishodi mjere u fizičkim jedinicama, poput pada stopa bolovanja, dobivenih godina života, smanjenja smrtnosti. CEA je često korištena farmakoekonomska analiza te se koristi kod usporedbe dvaju programa/postupaka (dva različita lijeka) s ciljem smanjenja mortaliteta. CEA se prilaže uz dokumentaciju prilikom registracije lijekova. Klasična CEA analiza je usporedba novog lijeka s dotadašnjim zlatnim standardom u terapiji (izračun za 1 godinu – podaci se koriste iz velikih klinički studija zajedno sa specifičnošću pojedinih zemalja u kojima se lijek registrira).

Doživotna CEA analiza uzima dobivene godine života uporabom novog lijeka ili zdravstvene intervencije. Rastući omjer cijene i učinkovitosti liječenja (engl. *incremental cost-effectiveness ratio* – ICER) dio je CEA analize koji se koristi u kliničkim studijama za novi, bolji i skuplji lijek te pomaže donositi odluke. Skuplja ali bolja terapija se razmatra za uzimanje, za razliku od lijekova/terapija koji su jeftiniji ili iste cijene a boljih ishoda – oni se



najčešće odmah prihvaćaju u terapiji kao i jeftinije terapijske opcije uz isti ishod. ICER opisuje dodatne troškove za određenu dobit od novog lijeka ili terapijskog postupka te uspoređuje nove terapijske opcije s obzirom na standardnu terapiju ili placebo.

Temeljna ICER formula glasi:

$$\frac{\text{trošak opcije B} - \text{trošak opcije A}}{\text{ishod opcije B} - \text{ishod opcije A}} = \text{trošak za postizanje jedinice ishoda}$$

Analiza odnosa troška i probitka (engl. *cost-utility analysis*) procjena je vrijednosti postupaka ili programa prema ishodu izraženom mjerom kvalitete života (npr. QALY engl. *quality-adjusted life year*). Probitak je skala od 0 do 1. Broj 0 predstavlja smrt, a 1 savršeno zdravlje. Probitak je alternativan način mjerenja posljedica terapijskog postupka. QALY (engl. *quality-adjusted life year*) tj. godina kvalitetnog života je umnožak probitka i dobivenih godina života i kao takav predstavlja parametar kvalitete života. QALY je metoda procjene postupka prema zdravstvenom stanju bolesnika. Primjerice, ako terapijski postupak A košta 4000 \$, a učinkovitost/ tj. dobivene godine su 5 godina, a probitak 0,8, QALY postupka A iznosi 4. Ako terapijski postupak B košta 5000\$, dobivene su 5 godine života, a probitak je 1, QALY postupka B je 5, što znači da postupak B doprinosi više kvaliteti života pacijenta. Nasuprot tome, CEA analiza nam govori da u oba lijeka imamo trošak od 1000\$/QALY, tj. 1000\$ po QALY-ju, ali CUA analiza nam govori da dobijemo veću kvalitetu života postupkom B, stoga je povoljnije odabrati postupak B.

Klinička ispitivanja najčešće ne odgovaraju zahtjevima farmakoekonomskih studija stoga se poseže za modeliranjem (Arnold i Ekins, 2010). Modeliranje je postupak kojim prenosimo podatke kliničkih istraživanja u stvarni život ili iz jedne u drugu državu. Modeli se dijele na statičke i dinamičke. Statički obuhvaćaju stablo odluke (engl. *decision tree*) i Markovljev model. Markovljev model je pogodan za kronične bolesti, stoga i za karcinom dojke, jer podrazumijeva stalan broj oboljelih, a nije pogodan za zarazne bolesti i preventivne programe. Farmakoekonomska analiza se provodi iz različitih perspektiva – iz perspektive društva, zdravstvenog osiguranja, korisnika zdravstvenih usluga, davatelja zdravstvenih usluga te farmaceutske industrije.

#### 4.2.1. Analiza troška i učinkovitosti (engl. cost- effectiveness analysis)

Analiza troška i učinkovitosti uspoređuje intervencije s različitim ishodima. Različiti ishodi se prevode u standardizirane jedinice (Torrance i sur., 1996). Za razliku od analize minimalizacije troškova (engl. *cost-minimization analysis*), različite intervencije ne moraju imati isti ishod.

Kada je zdravstvena intervencija učinkovitija a jeftinija, izbor terapije je jednostavan, takva terapija se najčešće prihvaća kao dominantna terapijska opcija. Terapija podliježe razmatranju ako je skuplja i učinkovitija te ako je iste cijene koštanja i istog ishoda. Terapija većih troškova i istih ishoda se odbacuje, kao i terapija koja ima lošiji ishod. Tablica 3. prikazuje shematski prikaz usporedbe dvije terapije s obzirom na cijenu i učinkovitost te CE (engl. *cost-effectiveness*) omjer. CE omjer je jednak omjeru razlika troška i učinka dvaju terapijskih opcija. Rezultati se mogu izraziti na različiti način. Primjerice, cijena po QALY-ju (engl. *quality-adjusted life-year*). Ova formula se ne primjenjuje ako je jedna terapijska opcija dominantna s obzirom na drugu (manji troškovi i veća učinkovitost) te nema značenja. Ova vrsta analize rabi se pri uvođenju novog lijeka na tržište i u kliničkim ispitivanjima.

Tablica 3. Cost-effectiveness analiza prikazana shematski i CE omjer. (preuzeto i prilagođeno prema Ellis i sur., 2002.)

		→	<b>TROŠAK</b>
		Strategija 1 < Strategija 2	Strategija 1 > Strategija 2
Strategija 1 > Strategija 2	Strategija 1 < Strategija 2	↑	<b>UČINKOVITOST</b>

Strategija 1 je dominantna, cost-effectiveness studija nije potrebna.	Studija troškova prirasta (eng. incremental cost-effectiveness) je najkorisnija.
Studija troškova prirasta (eng. incremental cost-effectiveness) je najkorisnija.	Strategija 2 je dominantna, cost-effectiveness studija nije potrebna.

$$CE \text{ omjer} = \frac{TROŠAK (strategija 1) - TROŠAK (strategija 2)}{UČINAK (strategija 1) - UČINAK (strategija 2)}$$

#### 4.2.1.1. Analiza troška i učinkovitosti trastuzumaba

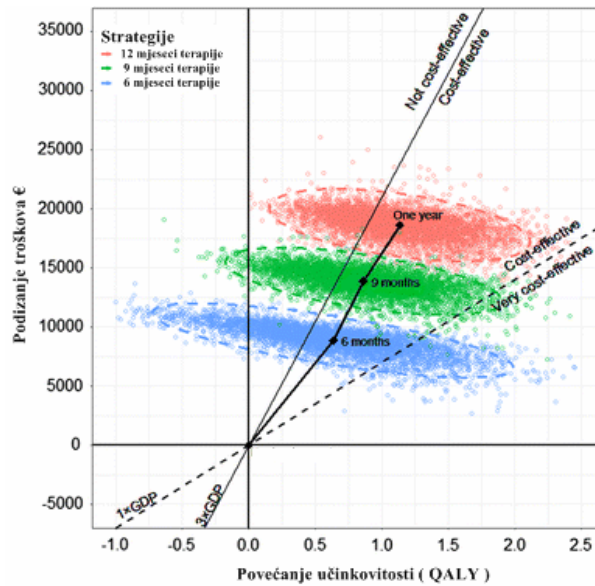
Trastuzumab ima veliki udio u ukupnom trošku lijekova, posebno u zemljama srednjeg BDP-a. Danas se i dalje smatra da terapija trastuzumabom treba trajati godinu dana za ranu fazu HER2 pozitivnog karcinoma dojke.

Iranska vlada potpomognula je studiju u kojoj se umjesto godinu dana terapija provodi 6 mjeseci te na temelju rezultata napravila analizu troška i učinkovitosti. Grupa koja je podvrgnuta istraživanju bila je sastavljena od četrdeset-petogodišnjih žena HER2 pozitivnog karcinoma dojke (Ansari-pouri sur., 2018).

Za analizu se koristio Markovljev model kako bi se procijenila razlika u kliničkoj dobrobiti i zdravstvenom trošku. Grupi sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke uzete su u obzir sve informacije o pacijentima kako bi se mogao izračunati ICER (engl. *incremental cost-effectiveness ratio*) terapije trastuzumabom. Zatim su se uspoređivali rezultati i prevodili u vrijednosti koje mogu dati aktualan odnos vrijednosti troška i učinka u zemljama srednjeg BDP-a (Ansari-pouri sur., 2018).

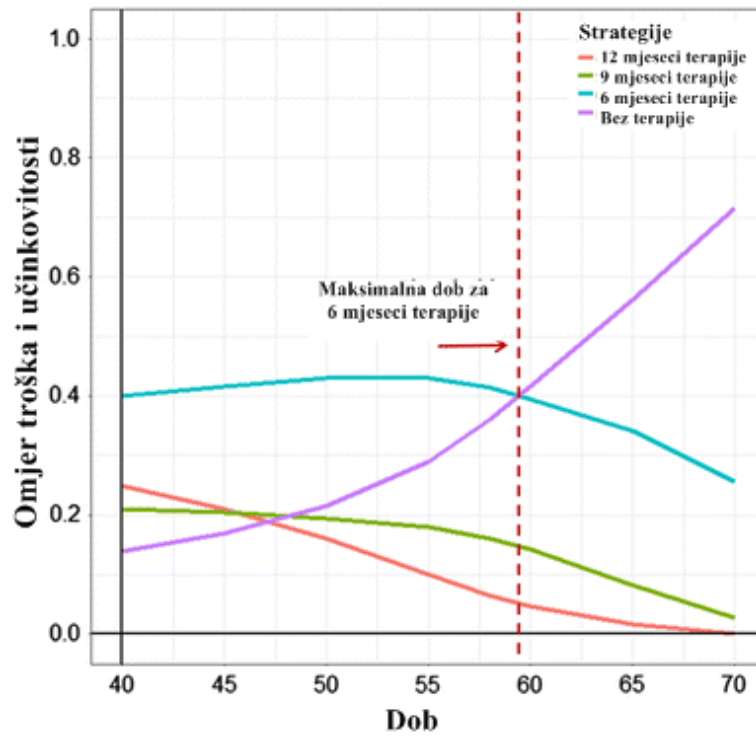
U studiji su promatrane i godine života i QALY (godine života s kvalitetnim življenjem). Direktni troškovi su se računali iz perspektive iranskog zdravstvenog sustava. Prema podacima troškova za terapiju od tri godine uzimali su srednju vrijednost kako bi dobili troškove medicinskih usluga za godinu dana. Srednja doza trastuzumaba po pacijentu iznosila je 420 mg što je odgovaralo dozi za osobu prosječne tjelesna mase (70 kg).

Prema WHO-CHOICE projektu Svjetske Zdravstvene Organizacije, Iranski znanstvenici mogli su odrediti volju-za-plaćanjem tj. prihvatljive troškove (WTP, engl. *willingness to pay*) terapije koja je iznosila 3 x BDP što je jednako 21.000€ po QALY-ju (1€= 34 000 riala). Troškovi liječenja za 6, 9 i 12 mjeseci bili su 15.108€, 16.800€ i 17.086€ po QALY-u, Slika 8. Troškovi liječenja za prosječnu ženu (70 kg) tijekom jedne godine su procijenjeni na 39.568€. (Ansari-pouri sur., 2018).

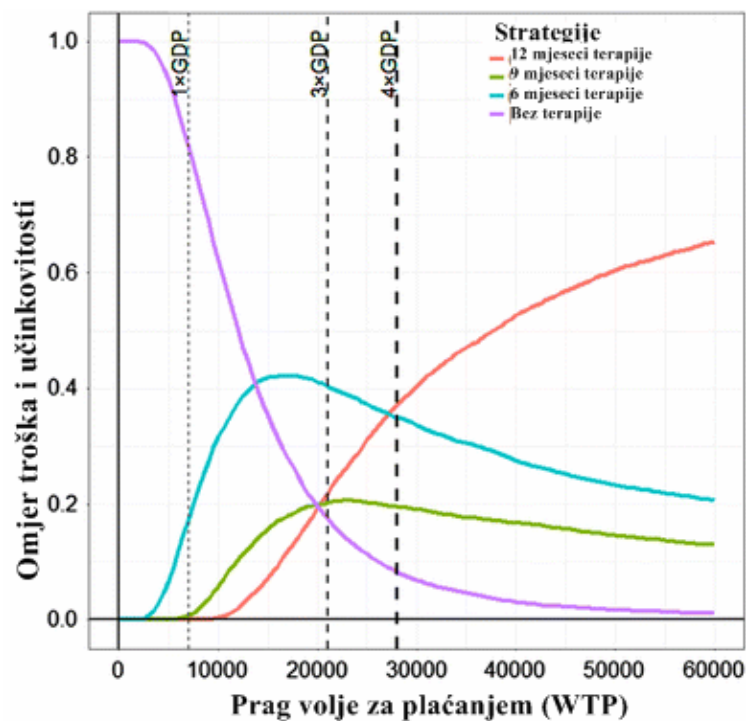


Slika 8. Omjer troška i učinkovitosti za različito trajanje terapije trastuzumabom (preuzeto i prilagođeno prema Ansari-pouri sur., 2018).

Rezultati su pokazali da je najbolji omjer troška i učinkovitosti terapije trastuzumabom predviđen za rano otkriveni HER2 pozitivni karcinom dojke čak i kada cijena lijeka padne za 30%. Tijekom studije pokazalo se da su terapija tijekom 6 i 12 mjeseci najoptimalnije. Pri tome se ustanovilo da šestomjesečna terapija, tijekom koje doktori aktivno prate pacijente i paze na adherenciju, može uštedjeti 40 miliona eura godišnje naspram jednogodišnje terapije. Takva šestomjesečna terapija primjenjiva je samo na pacijente mlađe od 59 godina (Slika 9.) (Ansari-pouri sur., 2018).



Slika 9. Utjecaj dobi na analizu troška i učinkovitosti (preuzeto i prilagođeno prema Ansari-pouri sur., 2018).



Slika 10. Krivulja prihvatljivosti troškova prema osnovnom načinu liječenja (preuzeto i prilagođeno prema Ansari-pouri sur., 2018).

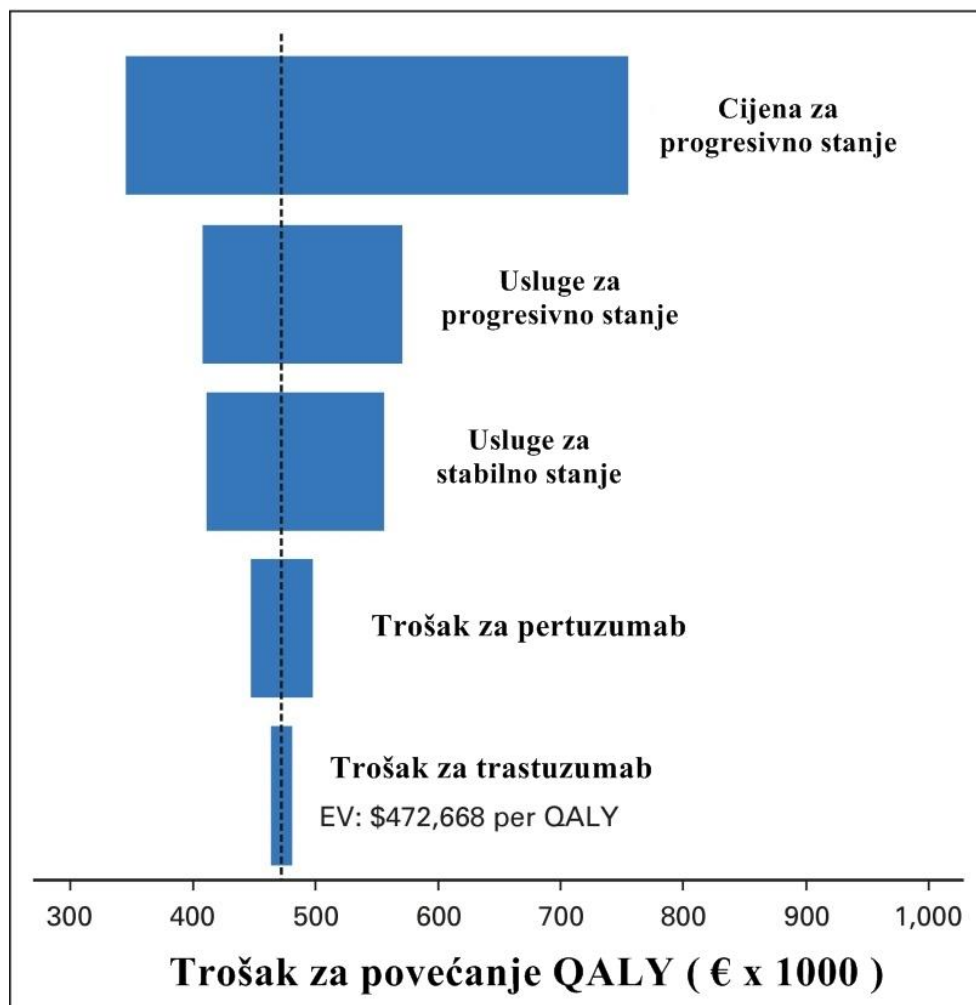
Zaključak studije je da 12 mjeseci terapije i dalje daje najbolji omjer troškova i učinkovitosti, no takav model se može primijeniti samo na jako razvijene zemlje. Liječenje trastuzumabom kroz 6 mjeseci je prikladnije za budžet zemalja srednje visokog BDP-a te je primjenjivo na pacijente mlađe od 59 godina. U tom slučaju liječenje ne prelazi prag od 3 x BDP što se poklapa s podacima osiguravajućih tvrtki, Slika 10. (Ansariपुरी sur., 2018).

#### **4.2.1.2. Analiza troška i učinkovitosti pertuzumaba**

Pertuzumab je izuzetno učinkovit lijek kod metastatskog karcinoma. Nacionalna Mreža za Karcinom preporučuje pertuzumab za prvu liniju liječenja trećeg stadija HER2 pozitivnog karcinoma dojke na temelju CLEOPATRA studije u kojoj su se za tu indikaciju ispitivali pertuzumab i trastuzumab. Studija je pokazala povećano preživljavanje pacijenta liječenih pertuzumabom. Izvrsni rezultati uz sebe su, naravno, nosili i veliku cijenu. Kanadski tim znanstvenika istražio je troškove i napravio analizu troška i učinkovitosti za pertuzumab u dualnoj studiji poznatoj kao NeoSphere i TRYPHAENA. Istraživanje se baziralo na studiji CLEOPATRA kako bi se mogli izračunati troškovi liječenja.

Rezultati studije pokazali su da je pertuzumab produžio životni vijek za 1,8 godinu i 0,62 QALY-a. Troškovi produženja života iznosili su 23.874.507€, a ako bismo dodali i troškove za produženje QALY-a onda bi iznosili 38.286.108€.

Troškovi su se dodatno povisili za 80.000€ po QALY-u u grupama koje su uključivale pacijente s metastazama, starije od 65 godina i Afroamerikance. Troškovi i usluge su se dodano povisili kod progresivnog karcinoma, Slika 11.



Slika 11. Tornado dijagram na slici prikazuje troškove za progresivni stadij bolesti (preuzeto i prilagođeno prema Durkee i sur., 2016).

Jedan mjesec terapije pertuzumabom stoji 4.800€ dok je isti tretman trastuzumabom 3.650€. Procijenjeno trajanje terapije pertuzumabom je 18,1 mjeseci što na kraju stoji 151.470€. Rezultati studije pokazali su da terapija pertuzumabom povisuje troškove liječenja za 4 milijarde eura i jače tereti zdravstveni sustav (Durkee i sur., 2016). Takvi rezultati slažu se i sa analizom provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama i analizom koju su proveli Genentech/Roche za Nacionalni Institut za Zdravlje i Njegu Ujedinjenog Kraljevstva (Fleeman i sur., 2015) koji govore o 0% boljeg omjera troška i učinkovitosti kod cijene terapije od 46 000 € po QALY-u. Slično tomu, irski Nacionalni Institut za Farmakoekonomiku procijenio je 2.5% bolji omjer troška i učinkovitosti kod cijene terapije od 45 000€ po QALY-u.

#### 4.2.1.3. Analiza troška i učinkovitosti lapatiniba

Nacionalni Institut za Zdravlje i Kliničku Izvrsnost (NICE) u Ujedinjenom Kraljevstvu kao prvu liniju liječenja metastatskog HR pozitivnog i HER2 pozitivnog karcinoma dojke žena u postmenopauzi odobrio je kombinaciju trastuzumaba ili lapatiniba s inhibitorima aromataze među kojima se najčešće koristi letrozol. Nedugo nakon takve odluke, zatražena je i farmakoekonomska analiza troška i učinkovitosti za takvu terapiju. U analizi su pacijentice podijeljene u tri skupine: žive pacijentice bez progresije bolesti, žive pacijentice s progresijom i smrtni slučajevi.

Učinkovitost kombinirane terapije (lapatinib + letrozol) produžili su godine života i kod pacijentica bez progresije bolesti i kod pacijentica s progresijom. QALY se povisio s kombiniranom terapijom (lapatinib + letrozol) za 0,467 godina naspram kombinirane terapije (trastuzumab + letrozol) koja je QALY produžila za 0,252 godine.

Očekivani troškovi kombinirane terapije (lapatinib + letrozol) bili su viši za 39.600€ u odnosu na terapiju samo letrozolom; 41.034€ viši od terapije samo anastrozolom i 6.284€ viši od primjene kombinirane terapije (trastuzumab + anastrozol).

ICER (engl. *incremental costeffectiveness ratio*) za kombiniranu terapiju (lapatinib + letrozol) iznosio je 84.870€ naspram samog letrozola, 68.280€ naspram anastrozola i 24.893€ naspram kombinirane terapije (trastuzumab + anastrozol). U analizi troška i učinkovitosti, anastrozol se pokazao kao najjeftinija opcija, zatim je slijedio letrozol, zatim trastuzumab s anastrozolom i na zadnjem mjestu lapatinib s letrozolom. Svi troškovi i vrijednosti učinkovitosti za različite opcije terapije prikazani su u Tablici 4.



Tablica 4. Usporedba troškova i učinkovitosti za različite opcije terapije (preuzeto i prilagođeno prema Delea i sur., 2013).

	<b>LAP + LET vs.</b>						
	<b>LAP + LET</b>	<b>LET</b>	<b>ANA</b>	<b>TZ + ANA</b>	<b>LET</b>	<b>ANA</b>	<b>TZ + ANA</b>
<b>Učinkovitost</b>							
<b>Očekivano preživljenje bez progresije</b>	1,238	0,76	0,606	1,086	0,479	0,632	0,152
<b>Očekivano preživljenje nakon progresije</b>	2,521	2,313	2,279	2,254	0,208	0,242	0,266
<b>Ukupno preživljenje</b>	3,759	3,072	2,885	3,341	0,687	0,874	0,419
<b>QALY</b>	2,626	2,086	1,933	2,33	0,540	0,693	0,296
<b>Očekivani troškovi, €</b>							
<b>Anti-HER2 terapija</b>	33.191	0	0	26.005	33.191	33.191	7.187
<b>Inhibitori aromataze</b>	1.258	784,32	656,64	1,14798	474,24	601,92	110,58
<b>Administracija</b>	296	94,62	75,24	4.829	201,78	221,16	-5.606
<b>Kardiovaskularni nadzor</b>	751,26	0	0	662,34	751,26	751,26	88,92
<b>Terapija nuspojava</b>	128,82	80,94	76,38	124,26	47,88	52,44	4,56
<b>Ostali troškovi bez progresije</b>	9.081	5.671	4.549	8.009	3.409	4.532	1.071,6
<b>Ostali troškovi kod progresije</b>	24.391	22.868	22.708	22.036	1.523	1.684	2.355
<b>Ukupno</b>	69.099	29.501	28.067	62.815	39.600	41.034	6.285
<b>Troškovi prema dobivenom QALY-u, €</b>					84.871	68.280	24.893

Zaključak analize za novu terapiju prema NICE kriterijima (34.200€ po QALY-u), kombinirana terapija lapatinibom uz letrozol može biti usporediva sa kombiniranom terapijom trastuzumaba uz anastrozol iako su rezultati bili nekonzistentni. Terapija lapatinibom uz

letrozol nije isplativa naspram monoterapije inhibitorima aromataze (letrozol i anastrozol) kao prve linije liječenja HR+/HER2+ metastatskog karcinoma dojke (Delea i sur., 2013).

#### **4.2.2. Analiza odnosa troška i probitka (engl. cost-utility analysis)**

Analiza troška i probitka CUA (engl. *cost-utility analysis*) je jedinstvena metoda koja promatra odnos između troškova liječenja i njegovih prednosti za kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life* - HRQOL) ili korisnosti, kao i rizika od nuspojava, uključujući fizičke, emocionalne i društvene učinke na pacijenta. Ishodi su izraženi kao “godine zdravog života” ili “kvalitetne godine života” (engl. *Quality Adjusted Life Year* - QALYs). CUA kombinira trajanje života i opće QOL aspekte, omogućujući usporedbu u različitim područjima bolesti. Konačni rezultat CUA-e najčešće se prikazuje kao ICER gdje je ishod izražen u QALY. U zapadnim zemljama, prigodom procjene prihvatljivosti novih terapija, ako je ovako izražen ICER manji od iznosa 2xGDP per capita smatra se da je terapija prihvatljiva, a ako je manji od 1xGDP per capita smatra se da donosi uštedu (Turčić i sur., 2016).

Analiza odnosa troška i probitka je uvelike slična analizi odnosa troška i učinkovitosti, ali još uključuje i element mjere kvalitete u ishodima intervencije. Primjerice, radi distinkciju između dva lijeka od koja će oba produžiti pacijentov život za 5 godina, ali lijek A će više povećati kvalitetu pacijentova života – manje nuspojava, veća samostalnost, veća mobilnost, manji izostanak s posla od lijeka B. Upravo mjeru kvalitete terapijskih opcija zovemo “utility” tj. probitak. Probitak (engl. *utility*) je koncept koji uključuje preferencije individualaca. Drugim riječima, uključivanje probitka u ekonomske analize uvažava razmatranje ishoda koji su važni pacijentima - povećani životni vijek i kvaliteta života. Ova vrsta analize ne radi se često kod terapije karcinoma, no uz teške nuspojave terapije pokušava se pronaći najbolje rješenje za pacijente koje će im omogućiti normalno životno funkcioniranje stoga se počinju raditi i takve analize (Leung i sur., 2018).

#### 4.2.2.1. Analiza odnosa troška i probitka za trastuzumab u kombinaciji s docetakselom

Usporedna analiza odnosa troška i probitka terapije trastuzumabom uz docetaksel ili samog docetaksela proveda se korištenjem analitičkog Markovljeva modela u TreeAge Pro 2014 Suite (R1.0 Released; TreeAge Inc., Williamstown, MA, USA). Prema radu stručnjaka i objavljenoj literaturi simulirana su četiri stanja: stabilna bolest, progresivna bolest, hospitalizacija zbog bolesti i smrt. Studija se provodila pet godina. Za analizu se koristio parametar volje za plaćanjem (WTP, engl. *willingness to pay*) kojemu je prag, prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije, iznosio 1.751.932 € po QALY-u (Leung i sur., 2018).

Pacijenti sa stabilnom bolešću liječeni su trastuzumabom sa docetakselom do progresije, pojave toksičnosti ili smrti. Pacijenti s progresivnom bolešću liječeni su drugom linijom do hospitalizacije ili smrti. Direktni troškovi liječenja prikazani su u Tablica 5.

Tablica 5. Izravni medicinski troškovi korišteni u istraživanju (preuzeto i prilagođeno prema Leung i sur., 2018).

Stadij	Lijekovi	Cijena po pacijentu po godini	
		T + D	D
<b>Stabilni pacijenti</b>	T +D + Antiemetici	865739,3	220700,7
	Laboratorjski testovi i CT nalazi	140841,2	173198,3
	Naknada za izdavanje	6586,92	5109,48
	Naknada za liječnika	8480,7	9700,56
	Ostalo	43127,64	45685,62
<b>Pacijenti s progresivnom bolešću</b>		1064776	454394,6
	Kemoterapija i liječenje toksičnosti	23690,88	140095,2
<b>Hospitalizirani pacijenti</b>		1088467	594489,8
	Palijativna njege	687079,3	275973

Analiza troška i probitka procijenila se pomoću metode koja u obzir uzima omjera troška i učinkovitosti (ICER engl. *incremental costeffectiveness ratio*) te nematerijalnu dobit (NMB neto monetary benefit). ICER-i se računaju prema povećanju izravnih medicinskih troškova za povećanje QALY-a. NMB pristup se mijenja ovisno o vrsti WTP praga.

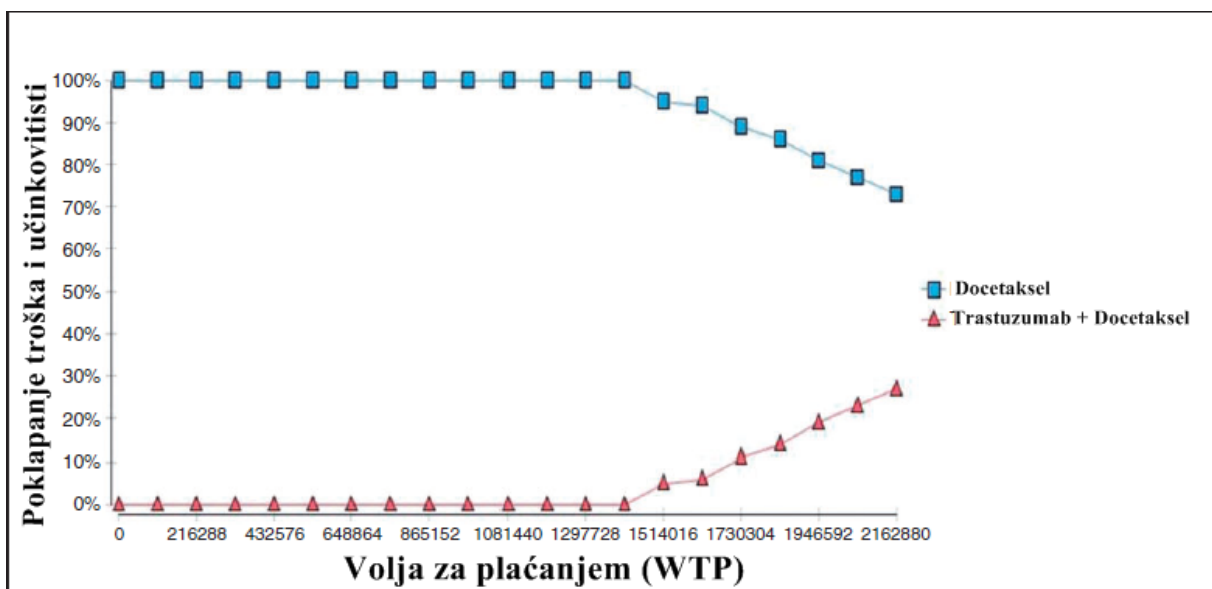
NMB je defeniran kao:

$$\Delta E\lambda - \Delta C$$

pri čemu je  $\lambda$  WTP iznos,  $\Delta E$  prikazuje učinkovitost, a  $\Delta C$  razliku troškova između dvije terapije. Regresija NMB dizajnirana je kako bi usporedila dvije terapije varirajući prag WTP od 0 € do 1 751 932€ (Leung i sur., 2018).

ICER za terapiju trastuzumab s docetakselom bio je 133.180€ dok je za docetaksel bio ekonomičniji i ulazio u definirani WTP prag od 1.751.932€/QALY te su rezultati analize pokazali ekonomičnije rezultate za terapiju samo docetakselom (Leung i sur., 2018).

Zaključak analize je da je terapija trastuzumaba u kombinaciji s taksanima opravdana samo u slučaju da se izravni medicinski troškovi smanje za 50%, Slika 12.



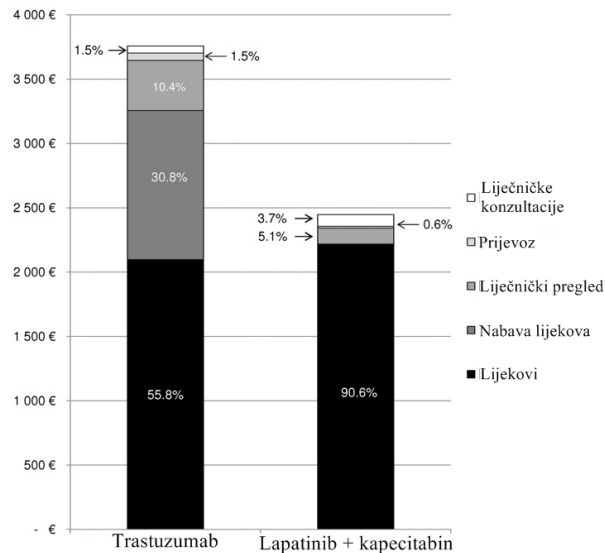
Slika 12. Analiza prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti za različiti WTP (engl. *willingness to pay*) za 50% izravnih medicinskih troškova (preuzeto i prilagono prema Leung i sur., 2018).

### **4.2.3. Analiza utjecaja na proračun (engl. budget impact analysis -BIA)**

Analiza utjecaja na proračun ne smatra se metodom u užem smislu, no često se koristi za procjenu financijskih posljedica usvajanja i širenja nove zdravstvene intervencije u određenom zdravstvenom okruženju ili sustavu kada su dana ograničenja resursa. Na taj način može predvidjeti kako bi promjena kombinacije lijekova za određenu(e) indikaciju(e) utjecala na zdravstveni proračun. Za izračun utjecaja na proračun potrebni su podaci o cijenama lijekova (cijena prije i poslije uvođenja novog lijeka, te razlika), epidemiološki podaci o potencijalnoj ciljanoj populaciji ili subpopulaciji, te tržišni udjeli u potencijalnoj ciljanoj populaciji odnosno procjena u kojoj će mjeri nova terapija zamijeniti postojeće terapije. Ovaj oblik procjene koristi se u Hrvatskoj prema Pravilniku o uvrštenju lijekova na Osnovnu i Dopunsku listu lijekova (HZZO, Pravilnik o stavljanju lijekova na Osnovnu i Dopunsku listu lijekova) (Turčić i sur., 2016).

#### **4.2.3.1. Analiza utjecaja na proračun prve i druge linije liječenja HER2 pozitivnog karcinoma dojke**

U svrhu procjene usporedbe troška terapije HER2 pozitivnog karcinoma dojke s metastazama koristi analiza utjecaja na proračun. Uspoređuje se trošak terapije dva lijeka, trastuzumaba (TBT, engl. *Trastuzumab based therapy*) i lapatiniba s kapecitabinom (L+C) kao druge linije liječenja. Važno je naglasiti kao je TB terapija primjenjuje intravenozno i subkutano dok se L+C terapija primjenjuje oralno što smanjuje broj dolazaka u bolnicu. Nakon objave smjernica za progresivni karcinom dojke kojeg je osmislio cijeli tim stručnjaka (onkolozi, i farmaceuti i drugo zdravstveno osoblje) u Francuskoj je prihvaćeno da se bez obzira na stadij i progresiju bolesti i dalje najviše ostaje pri terapiji trastuzumabom. Iz tog razloga francuski tim napravio je farmakoekonomsku analizu utjecaja terapije na proračun za obje linije. Model analize bio je studija kroz 3 godine, koja prati utjecaj terapije na proračun iz perspektive Francuskog Nacionalnog Instituta za Zdravstveno Osiguranje. Populacija na kojoj se vršila analiza bile su žene s progresivnim HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su već primile neki oblik terapije (trastuzumab ili kemoterapiju). U analizi je sudjelovalo ukupno 4.182 pacijentice (Benjamin i sur., 2013).



Slika 13. Raspodjela troškova po pacijentu po ciklusu terapije za terapiju trastuzumabom i terapiju lapatinib sa kapecitabinom (preuzeto i prilagođeno prema Benjamin i sur., 2013).

Nakon prve godine studije pokazalo se da je trošak po pacijentu, koji uključuje i troškove administracije i troškove terapije koje ne uključuju lijek, za terapiju trastuzumabom dvostruko veći (36.077€) od terapije lapatinibom uz kapecitabin (17.165€). Slika 13. pokazuje raspodjelu troškova po jednom pacijentu po jednom ciklusu za obje terapije. Ukupni godišnji trošak za trastuzumab za pacijente na TBT (n=3.053) terapiji bio je 110.137.855€, a za pacijente na terapiji L+C (n= n=1.129) iznosio je 19.381.278€ te je izračunata razlika u cijeni terapije koja iznosi 90.756.577€. Takva razlika u trošku odgovara „*off-label*“ upotrebi TBT terapije za metastatski karcinom dojke jer je odobrena terapija za tu indikaciju druga linija odnosno lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom. Pravilna terapija drugom linijom kod metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma uvelike štedi novac zdravstvenog sustava (Tablica 6.).

Ako bismo pretpostavili da će se upotreba pravilne terapije (L+C) linearno povećavati kroz vremenski period, sveukupno bi se jednogodišnji trošak za cijelu populaciju studije (n=4.182) smanjio sa 129.519.134€ na 116.790.315€ u periodu od 2012.godine do 2014. godine. Pri tome bi se za TB terapiju smanjio sa 110.137.855€ na 82.599.702€ te za L+C terapiju bi se povisio sa 19.381.278€ na 34.190.613€. Takav način potencijalno bi uštedio 12.728.819€ zdravstvenom sustavu kroz tri godine (Tablica 6.).

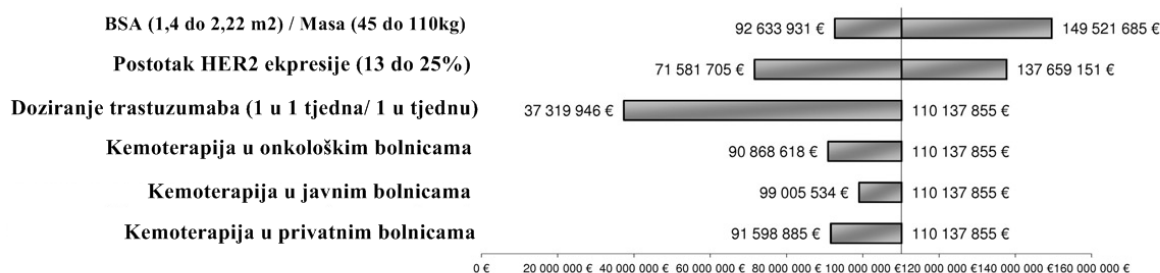
Tablica 6. Rezultati trogodišnje analize utjecaja na proračun za ukupan broj pacijenata (n=4.182) u eurima (preuzeto i prilagođeno prema Benjamin i sur., 2013).

Godina	2012.	2013.	2014.
<b>Prva linija (TBT)</b>	110.137.855	96,547,953	82,599,702
<b>Javna bolnica</b>	77,125,158	69,248,847	60,643,430
	33,012,697	27,299,107	21,956,272
<b>Privatna bolnica</b>			
<b>Druga linija ( L+C )</b>	19,381,278	26,706,540	34,190,613
<b>Ukupni utjecaj na proračun</b>	129,519,134	123,254,493	116,790,315
<b>Razlika troškova</b>	90,756,577	69,841,413	48,409,090

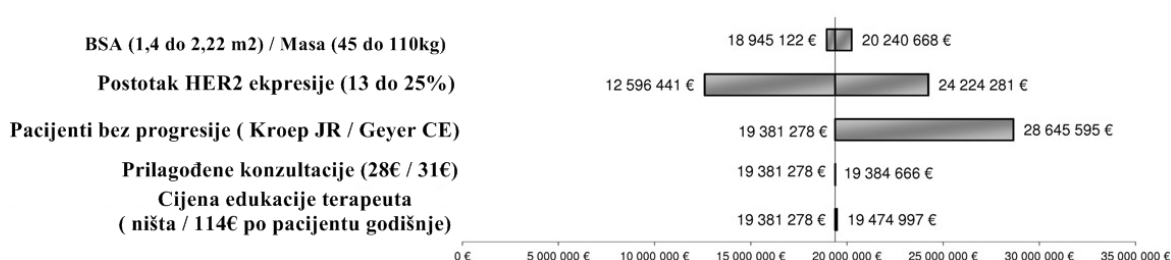
Analiza je također pokazala da oralna primjena lijekova smanjuje broj posjeta liječniku i to za 25.357 što se ukupno može prikazati kao ukupna ušteda od 9.056.050€. Takva terapija ujedno i štedi trošak prijevoza koji je procijenjen na 351.815€ što pokazuje Slika 13.

Zaključak analize donio je rezultate koji su se kosili s uobičajenom praksom. Unatoč malo višoj nabavnoj cijeni lijekova druge linije (L+C), takva terapija u pravilnoj indikaciji je jeftinija od prve linije (TBT). Pravilna terapija metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke smanjuje broj hospitalizacija, a time i trošak iste, smanjuje troškove administracije i medicinskog transporta, Slika 14.. Ukoliko bi se pravilna terapija primjenjivala u širem rasponu, smanjili bi se troškovi liječenja i smanjio bi se odljev novca iz zdravstvenog sustava (Benjamin i sur., 2013).

## Način I Trastuzumab



## Način II Lapatinib + kapecitabin



Slika 14. Analiza osjetljivosti koja prikazuje godišnji trošak za cijelu populaciju u oba načina liječenja. BSA i masa pacijenata su promjenjive varijable koje se naizmjenično mijenjaju u analizi (preuzeto i prilagođeno prema Benjamin i sur., 2013).

### 4.2.3.2. Analiza utjecaja na proračun trastuzumaba i biosimilara

2015. godine trastuzumab je bio lijek koji je donosio najveći trošak hrvatskom zdravstvu. Već je nekoliko biosimilara prisutno na tržište te je u provedena studija utjecaja na proračun između te dvije opcije.

Prilikom provođenja analize gledala se samo cijena lijeka bez dodatnih troškova. Analiza je napravljena za slučajeve sa 15, 25 i 30 % popusta na kupovnu cijenu. Liječenje biosimilarom donijelo bi uštedu od 0,26 milijuna eura (uz popust od 15 %) ili 0,69 milijuna eura (uz popust od 35 %). Ako bi se uštedeni novac iskoristio za liječenje novih pacijentica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke, terapiju bi za istu cijenu dobilo još 14 (pri popustu od 15 %) odnosno 47 (pri popustu od 35 %) pacijentica.



Zaključak studije hrvatskih liječnika je da uvođenje biosimilara u terapiju može donijeti veliku uštedu hrvatskom zdravstvenom sustavu te omogućiti terapiju većem broju oboljelih (Cesarec i Likić, 2017).

#### **4.3.   Sistemske pregled farmakoekonomskih analiza terapije karcinoma dojke**

U moru raznih studija i analiza (nacionalnih, individualnih ili sveobuhvatnih sumarnih) najviše se u obzir uzimaju analize troška i učinkovitosti. Međutim, za većinu timova koji odlučuju o tako teškim pitanjima i dalje je teško odabrati i raščlaniti kvalitetne od nekvalitetnih studija te iskoristiti tako velik broj informacija prilikom odabira prave terapije. Iz tog razloga često se stvaraju sumarni pregledi studija koji su dizajnirani kako bi olakšali odluku i prikazali sve rezultate, koji su značajni, na jednom mjestu. Sistemske pregledi također se razlikuju po kvaliteti i obujmu studija. Koristeći se sistemskim pregledima omogućuje se brža i lakša usporedba već postojećih otkrića i olakšava se odabir terapije, Slika 15.



Slika 15. Prikaz selektivnosti pri biranju članaka za sistemski pregled terapije (preuzeto i prilagođeno prema Diaby i sur., 2015).

Sistemski pregled svih analiza provedenih za HER2 pozitivni karcinom dojke usredotočio se najviše na analizu troška i učinkovitosti te kao najbolju terapiju izdvojio trastuzumab. Trastuzumab, lijek o kojem ima najviše analiza, sagledan je u okviru dobi i vremenskom okviru analiza. Kao adjuvantna terapija, trastuzumab se pokazao kao terapija odabira za HER2 pozitivnim karcinomom dojke žena mlađih od 65 godina. Međutim nije isplativ u terapiji kod žena starijih od 75 godina ili prognoziranim trajanjem života kraćim od 10 godina. Također analiza troška i učinkovitosti se provela i za metastatski karcinom, no rezultati su se pokazali nekonzistentnim i uvidjelo se da su individualne razlike prevelike za takvu analizu (Diaby i sur., 2015).

## **5. ZAKLJUČCI**

Karcinom dojke je bolest koja se dijagnosticira sve većem broju žena. U Hrvatskoj je karcinom dojke 4. uzrok smrti kod žena. HER2 pozitivan karcinom dojke čini 25% svih karcinoma dojke. Zbog posebno velikog stvaranja posebnih proteina (HER2), može ga se liječiti „pametnim lijekovima“ odnosno lijekovima koji imaju ciljano djelovanje, no takva selektivnost u djelovanju uvelike im podiže cijenu. Rezultati mnogih farmakoeкономskih studija i dalje najviše u terapiji zagovaraju trastuzumab (Herceptin®).

Zemlje srednje visokog BDP-a, zbog visokih troškova terapije, potiču skraćivanje terapije uz jednaku učinkovitost. Terapija od 6 mjeseci umjesto 12 mjeseci može smanjiti troškove za 40.000.000€ godišnje zdravstvenom sustavu. Terapija trastuzumabom u kombinaciji s taksanima opravdana je samo u slučaju da se izravni medicinski troškovi smanje za 50%. Zamjena trastuzumaba biosimilarom može donijeti veliku uštedu hrvatskom zdravstvenom sustavu te omogućiti terapiju većem broju oboljelih.

Pertuzumab (Perjeta®) kao noviji lijek nije farmakoeкономski isplativ naspram trastuzumaba. Trajanje terapije je duže te se, prema izračunu kanadske studije, troši 4 milijarde eura više iz zdravstvenog sustava nego primjenom trastuzumaba.

Dobra procjena stanja i stadija karcinoma te dobar odabir terapije uvelike može smanjiti troškove liječenja. Ako bi se metastatskom HER2 pozitivnom karcinomu odmah pristupilo s terapijom zasnovanoj na kombinaciji lapatinib uz kapecitabin, umjesto lijekom prve linije (trastuzumab), a ušteda bi kroz tri godine po osobi bila 3.044€.

## **6.LITERATURA**

Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*, 2015, 22, 101–116.

Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How Many Etiological Subtypes of Breast Cancer: Two, Three, Four, Or More?. *J Natl Cancer Inst.*, 2014, 106(8), 165.

Ansari-pour A, Uyl-de Groot CA, Ken Redekop W. Adjuvant Trastuzumab Therapy for Early HER2-Positive Breast Cancer in Iran: A Cost-Effectiveness and Scenario Analysis for an Optimal Treatment Strategy. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36, 91–103.

Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics – an aid to better decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, 19, 34–39.

Arnold RJG, Ekins S. Time for Cooperation in Health Economics among the Modelling Community. *Pharmacoeconom Open*, 2010, 28, 609–613.

Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, Farah B, Rioufol C, Vidal-Trécan G. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anti-cancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Med Econ.*, 2013, 16, 96-107.

Breast cancer facts and figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015., 1-44, <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>, pristupljeno 12.03.2018.

Breast Cancer Prevention (PDQ®), Patient Version, March 9, 2018., [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65973/#CDR0000257994\\_\\_5](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65973/#CDR0000257994__5), pristupljeno 13.03.2018.

Breast Cancer Screening (PDQ®), Patient Version, August 11, 2017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65715/>, pristupljeno 13.03.2018.

Breast cancer statistics, 2016., <http://www.cancerresearchuk.org>, pristupljeno 15.3.2018.

Breast Cancer Treatment (PDQ®), Patient Version, March 28, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/>, pristupljeno 13.03.2018.

Cesarec A, Likić R. Budget Impact Analysis of Biosimilar Trastuzumab for the Treatment of Breast Cancer in Croatia. *Applied Health Economics and Health Policy*, 2017, 15, 277–286.

Ćorić T, Miler Knežević A, Čukelj P, Pleić R, Vuletić A, Petruša B. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2016. godini. 2017, 4-10, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/08/Bilten\\_\\_Umrlji-\\_2016-3.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/08/Bilten__Umrlji-_2016-3.pdf), pristupljeno 15.03.2018.

D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, Bianco R. Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treat Rev.*, 2015, 41(10), 877-83.

Delea TE, Hawkes C, Amonkar MM, Lykopoulos K, Johnston SRD. Cost-Effectiveness of Lapatinib plus Letrozole in Post-Menopausal Women with Hormone Receptor-and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*, 2013, 8, 429–437.

Diaby V, Tawk R, Sanogo V, Xiao H, Montero AJ. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy and targeted therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2015, 151, 27–40.

Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, King MT, Dudley SA, Shaffer JL, Chang DT, Gibbs IC, Goldhaber-Fiebert JD, Horst KC. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.*, 2016, 20, 902–909.

Figuroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive Breast Cancer. *Breast*, 2014, 23, 128–136.

Fleeman N, Bagust A, Beale S. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. *Pharmacoeconomics.*, 2015, 33, 13–23.

Genetics of Breast and Gynecologic Cancers (PDQ®), Health Professional Version, March 12, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65767/>, pristupljeno 13.03.2018.

HER2 Status, 2018., <http://www.breastcancer.org>, pristupljeno 20.3.2018.

Leung HWC, Chan ALF, Wang SY. Cost-utility analysis of trastuzumab combined with Docetaxel for patients with HER-2 positive metastatic breast cancer – real world claim data. *J Oncol Pharm Practice*, 2018, 1, 1–7.

Lidgren M, Jönsson B, Rehnberg C, Willking N, Bergh J. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Annals of Oncology*, 2008, 19, 487–495.

Molecular Subtypes of Breast Cancer, 2016., <http://www.breastcancer.org>, pristupljeno 18.3.2018.

Moya-Horno, Cortés J. The expanding role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2015, 7, 125–132.

Orešković S. Farmakoeconomika - koncepcije, metode i proturječnosti. *Medicus*, 2002, 11, 27-36.

Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*, 2015, 24, 26–35.

Rak dojke – statistika, 2016., <http://www.onkologija.hr>, pristupljeno 15.3.2018.

Sažetak svojstava o lijeku, Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-496.pdf>, pristupljeno 21.3.2018.

Sažetak svojstava o lijeku, Kadcyła 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf), pristupljeno 21.3.2018.

Sažetak svojstava o lijeku, Perjeta 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf), pristupljeno 21.3.2018.

Sažetak svojstava o lijeku, Tyverb 420 mg concentrate for solution for infusion, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf), pristupljeno 21.3.2018.



SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014, 2018., <http://www.cancer.gov>, pristupljeno 15.03.2018.

Torrance GW, Siegel JE, Luce BR. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. U: Gold MR, Russell LB, Siegel JE, Weinstein MC. urednici. Cost-effectiveness in health and medicine. New York, Oxford University Press, 1996, str. 54-81.

Turčić P, Benković V, Brborović O, Valent A. Farmakoeconomika – izazovi za zdravstvene djelatnike. *Acta Med Croatica*, 2016, 70, 117-123.

Understanding a Breast Cancer Diagnosis, 2016., <http://www.cancer.org>, pristupljeno 15.03.2018.

What Is Breast Cancer?, 2017., <http://www.cancer.org>, pristupljeno 15.03.2018.

## **7.SAŽETAK/SUMMARY**

## SAŽETAK

HER2 pozitivni karcinom dojke podtip je karcinoma dojke kod kojeg je suviše eksprimiran HER2 protein odnosno humani epidermalni faktor rasta. Prilikom razvoja ovog podtipa karcinoma dojke, dolazi do prevelike ekspresije HER2 gena i amplifikacije HER2 proteina što stanice dojke na dodatno stvaranje receptora zbog čega dolazi do ubrzanog nekontroliranog rasta i dijeljenja stanica dojke. Za dijagnozu ovog podtipa važno je proći dijagnostičke postupke kao što su IHC test, FISH test, SPoT – Light HER2 CISH test i Inform HER2 DUAL test. HER2 pozitivni karcinom dojke čini 25% svih oblika karcinoma dojke. Na tržištu su posebni lijekovi koji napadaju specifične mete, HER2 pozitivnog karcinoma dojke, a to su trastuzumab, trastuzumabemtansin, pertuzumab i lapatinib.

Rezultati mnogih farmakoekonomskih studija i dalje najviše u terapiji zagovaraju trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), rekombinantno protutijelo za humani epidermalni faktor rasta (HER2). Zemlje srednje visokog BDP-a, kao što je Iran, zbog visokih troškova terapije, potiču skraćivanje terapije uz jednaku učinkovitost. Studija pokazuje da terapija od 6 mjeseci umjesto 12 mjeseci može smanjiti troškove za 40.000.000,00 € godišnje zdravstvenom sustavu. S druge strane, terapija trastuzumaba u kombinaciji s taksanima opravdana je samo u slučaju da se izravni medicinski troškovi smanje za 50%.

Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>), rekombinantnomonoklonsko protutijelo usmjereno na HER2 protein, kao noviji lijek nije farmakoekonomski isplativ naspram trastuzumaba. Mjesečni troškovi terapije pertuzumabom su 4.800,00 € dok je isti tretman trastuzumabom 3.650,00 €. Trajanje terapije pertuzumabom procijenjeno je na 18,1 mjeseci što na kraju stoji 151.470,00 €. Konačni rezultati studije pokazali su da terapija pertuzumabom povisuje troškove liječenja za 4 milijarde EUR i jače tereti zdravstveni sustav. Trajanje terapije je duže te se prema izračunu kanadske studije troši 4 milijarde EUR više iz zdravstvenog sustava nego primjenom trastuzumaba. Dobra procjena stanja i stadija karcinoma te dobar odabir terapije uvelike može smanjiti troškove liječenja. Kada bi se promijenio način liječenja metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke te odmah pristupilo s terapijom zasnovanoj na kombinaciji lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>), inhibitorinracelularnihtirozinkinaznih domena i EFGR (ErbB1) i HER2 (ErbB2) receptora, uz kapecitabin, umjesto lijekom prve linije (trastuzumab), ušteda bi kroz tri godine po osobi bila 3.044,00 €.

## SUMMARY

HER2 - positive breast cancer is a subtype of breast cancer, which has higher expression of HER2 genes. HER2 is an abbreviation for human epidermal growth factor. The *HER2* gene is important for synthesis of HER2 proteins. HER2 proteins are receptors on breast cells. HER2 receptors are important for control of normal and healthy breast cell grows and the mechanisms of repairing itself. In about 25% of breast cancers, the *HER2* gene does not work correctly and makes too much copies of itself and it is called *HER2* gene amplification. All these extra *HER2* genes send signals to breast cells and their response is making too much HER2 receptors, which is called HER2 protein overexpression. It makes breast cells grow and divides it in an uncontrolled way. There are four tests for patients to establish if they have HER2 - positive breast cancer: IHC test, FISH test, SPoT – Light HER2 CISH test and Inform HER2 DUAL test. Treatment for that special kind of cancer includes four drugs: trastuzumab, trastuzumabemtansine, partuzumab and lapatinib.

The results of many pharmacoeconomic studies still give preference to trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), humanized monoclonal antibody for human epidermal growth factor (HER2). Study for middle – income countries, made in Iran, concludes that six months therapy can be more cost effective than 12 months and the costs could be reduced for 40.000.000 €. On the other hand, trastuzumab therapy combined with taxanes is justified only if direct medical expenses are decreased for 50%.

Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>), humanized monoclonal antibody for HER2 protein, is the newest drug for HER2 – positive breast cancer. Studies showed that Perjeta<sup>®</sup> therapy is still not profitable if expenses are compared with trastuzumab. Monthly costs for Perjeta<sup>®</sup> therapy are 4.800 € and the same treatment with Herceptin<sup>®</sup> is 3.650 €. Also, duration of the therapy with Perjeta<sup>®</sup> is 18,1 months which in the end increases expenses up to 151.470 €. Results show that Perjeta<sup>®</sup> treatment raises expenses for 4 billion € more than Herceptin<sup>®</sup> treatment in Canada. Good assessment of the illness and diagnosis of the stage can decrease expenses of the treatment. If oncologist would estimate metastatic breast cancer in the beginning of treatment and start with lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>), dual tyrosine kinase inhibitor which interrupts the HER2 and epidermal growth factor receptor (EGFR) pathways, combined with capecitabine in therapy instead of Herceptin<sup>®</sup>, it would save 3.044 € per person in three years therapy.

**8.TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA  
KARTICA / BASIC  
DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Pregled farmakoeconomičkih analiza terapije HER 2 pozitivnog karcinoma dojke

Leda Stojkov

#### SAŽETAK

HER2 pozitivni karcinom dojke podtip je karcinoma dojke kod kojeg je suviše eksprimiran HER2 protein odnosno humani epidermalni faktor rasta. Prilikom razvoja ovog podtipa karcinoma dojke, dolazi do prevelike ekspresije HER2 gena i amplifikacije HER2 proteina što stanice dojke na dodatno stvaranje receptora zbog čega dolazi do ubrzanog nekontroliranog rasta i dijeljenja stanica dojke. Za dijagnozu ovog podtipa važno je proći dijagnostičke postupke kao što su IHC test, FISH test, SPoT – Light HER2 CISH test i Inform HER2 DUAL test. HER2 pozitivni karcinom dojke čini 25% svih oblika karcinoma dojke. Na tržištu su posebni lijekovi koji napadaju specifične mete, HER2 pozitivnog karcinoma dojke, a to su trastuzumab, trastuzumabemtansin, pertuzumab i lapatinib.

Rezultati mnogih farmakoeconomičkih studija i dalje najviše u terapiji zagovaraju trastuzumab (Herceptin®), rekombinantno protutijelo za humani epidermalni faktor rasta (HER2). Zemlje srednje visokog BDP-a, kao što je Iran, zbog visokih troškova terapije, potiču skraćivanje terapije uz jednaku učinkovitost. Studija pokazuje da terapija od 6 mjeseci umjesto 12 mjeseci može smanjiti troškove za 40.000.000,00 € godišnje zdravstvenom sustavu. S druge strane, terapija trastuzumaba u kombinaciji s taksanima opravdana je samo u slučaju da se izravni medicinski troškovi smanje za 50%. Pertuzumab (Perjeta®), rekombinantnomonoklonsko protutijelo usmjereno na HER2 protein, kao noviji lijek nije farmakoeconomički isplativ naspram trastuzumaba. Mjesečni troškovi terapije pertuzumabom su 4.800,00 € dok je isti tretman trastuzumabom 3.650,00 €. Trajanje terapije pertuzumabom procijenjeno je na 18,1 mjeseci što na kraju stoji 151.470,00 €. Konačni rezultati studije pokazali su da terapija pertuzumabom povisuje troškove liječenja za 4 milijarde EUR i jače tereti zdravstveni sustav. Trajanje terapije je duže te se prema izračunu kanadske studije troši 4 milijarde EUR više iz zdravstvenog sustava nego primjenom trastuzumaba. Dobra procjena stanja i stadija karcinoma te dobar odabir terapije uvelike može smanjiti troškove liječenja. Kada bi se promijenio način liječenja metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke te odmah pristupilo s terapijom zasnovanoj na kombinaciji lapatinib (Tyverb®), inhibitorinracelularnihtirozinkinaznih domena i EFGR (ErbB1) i HER2 (ErbB2) receptora, uz kapecitabin, umjesto lijekom prve linije (trastuzumab), ušteda bi kroz tri godine po osobi bila 3.044,00 €.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 57 stranica, 15 slika, 6 tablica i 37 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: HER2, karcinom dojke, farmakoeconomika

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

**Dr. sc., Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

**Dr. sc. Jasna Jablan**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: svibanj, 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Review of pharmacoeconomic analysis for HER2 – positive breast cancer patients

Leda Stojkov

#### SUMMARY

HER2 - positive breast cancer is a subtype of breast cancer, which has higher expression of HER2 genes. HER2 is an abbreviation for human epidermal growth factor. The *HER2* gene is important for synthesis of HER2 proteins. HER2 proteins are receptors on breast cells. HER2 receptors are important for control of normal and healthy breast cell grows and the mechanisms of repairing itself. In about 25% of breast cancers, the *HER2* gene does not work correctly and makes too much copies of itself and it is called *HER2* gene amplification. All these extra *HER2* genes send signals to breast cells and their response is making too much HER2 receptors, which is called HER2 protein overexpression. It makes breast cells grow and divides it in an uncontrolled way. There are four tests for patients to establish if they have HER2 - positive breast cancer: IHC test, FISH test, SPoT – Light HER2 CISH test and Inform HER2 DUAL test. Treatment for that special kind of cancer includes four drugs: trastuzumab, trastuzumabemtansine, partuzumab and lapatinib.

The results of many pharmacoeconomic studies still give preference to trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), humanized monoclonal antibody for human epidermal growth factor (HER2). Study for middle – income countries, made in Iran, concludes that six months therapy can be more cost effective than 12 months and the costs could be reduced for 40.000.000 €. On the other hand, trastuzumab therapy combined with taxanes is justified only if direct medical expenses are decreased for 50%. Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>), humanized monoclonal antibody for HER2 protein, is the newest drug for HER2 – positive breast cancer. Studies showed that Perjeta<sup>®</sup> therapy is still not profitable if expenses are compared with trastuzumab. Monthly costs for Perjeta<sup>®</sup> therapy are 4.800 € and the same treatment with Herceptin<sup>®</sup> is 3.650 €. Also, duration of the therapy with Perjeta<sup>®</sup> is 18,1 months which in the end increases expenses up to 151.470 €. Results show that Perjeta<sup>®</sup> treatment raises expenses for 4 billion € more than Herceptin<sup>®</sup> treatment in Canada. Good assessment of the illness and diagnosis of the stage can decrease expenses of the treatment. If oncologist would estimate metastatic breast cancer in the beginning of treatment and start with lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>), dual tyrosine kinase inhibitor which interrupts the HER2 and epidermal growth factor receptor (EGFR) pathways, combined with capecitabine in therapy instead of Herceptin<sup>®</sup>, it would save 3.044 € per person in three years therapy.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis 57 pages, 15 figures, 6 tables and 37 references. Original is in Croatian language.

includes:

Keywords: HER2, breast cancer, pharmacoeconomics

Menthor: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Jasna Jablan, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis accepted: May, 2018.