

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Грешко Юлія Ігорівна

УДК: 618.19-006.04-07-086.277-085.256.5:001.8

ДИСЕРТАЦІЯ

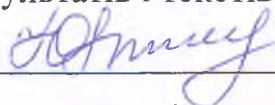
**Науково-практичні підходи оцінки ефективності витрат
на застосування антинеопластичних засобів
для лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Ю. І. Грешко

Науковий керівник Міщенко Оксана Яківна

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Грешко Ю. І. Науково-практичні підходи оцінки ефективності витрат на застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

У дисертаційній роботі обґрунтовано науково-практичні підходи оцінки ефективності витрат на застосування антинеопластичних засобів, інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів, для лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози (РМЗ), що є складовими комплексних організаційно-економічних підходів до підвищення якості медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ в Україні за умов існуючого ресурсного забезпечення системи охорони здоров'я.

Недостатній рівень фінансування заходів, які держава спрямовує на профілактику, діагностику та лікування онкологічних хворих на тлі суспільних потрясінь та розвитку фінансово-економічної кризи внаслідок війни суттєво знижують рівень організації надання цим хворим ефективної медичної та фармацевтичної допомоги. Незважаючи на це, важливим напрямком реалізації державної політики у сфері охорони здоров'я залишається забезпечення ефективності витрат на терапію онкохворих, зокрема хворих на гормонозалежний РМЗ, що в свою чергу сприяє підвищенню рівня доступності медичної допомоги загалом та лікарських препаратів (ЛП) зокрема та підвищенню прихильності хворих до лікування.

За цих умов, забезпечення ефективності витрат на терапію онкохворих, зокрема хворих на гормонозалежний РМЗ, потребує системного аналізу та оцінки усіх складових організації ефективного фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ, та впровадження комплексу заходів, спрямованих на раціональне використання обмежених ресурсів вітчизняної системи охорони здоров'я з урахуванням зростаючих потреб суспільства.

У *першому* розділі дисертаційної роботи проаналізовані сучасні епідеміологічні, клінічні та фармакоєкономічні аспекти лікування хворих на РМЗ, аспекти глобального тягаря раку, зокрема РМЗ, та стратегії контролю. Висвітлені питання етіології, патогенезу, клінічних симптомів розвитку РМЗ та основні підходи фармакотерапії. Висвітлено клініко-фармакологічні характеристики лікарських засобів для лікування ER/PR-позитивного Her/неу негативного РМЗ та проведено аналіз доказів їх клінічної ефективності та безпеки.

У *другому* розділі обґрунтовано мету, завдання, напрями, методи та інформаційну базу досліджень. Окреслено об'єкт і предмети дослідження та представлена загальна методика його проведення.

У *третьому* розділі наведені результати дослідження показників захворюваності населення України на рак молочної залози та питань раціональності фармакотерапії захворювання та витрат.

Результати аналізу показників захворюваності за 2017-2021 рр. в Україні свідчать, що мінімальна кількість хворих на РМЗ, які стоять на обліку в онкологічних диспансерах, спостерігалась у 2017 р. (142097 осіб) із поступовим зростанням до 157274 осіб у 2020 р. У 2021 р. показник захворюваності склав 52752 осіб. У 2021 рр. відбулося різке зниження рівня захворюваності, що могло статися не за рахунок реального зменшення захворюваності, а внаслідок зниження рівня діагностики, якому сприяли карантинні обмеження щодо коронавірусної інфекції, спалах якої почався в 2019 році. Аналіз динаміки змін кількості випадків захворювання на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. свідчить, що макси-

мальне значення абсолютного приросту спостерігалось у 2017 р. (+1326 осіб), а мінімальне – у 2020 р. (–2031 осіб).

За результатами дослідження показників захворюваності на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. встановлена наявність суттєвої розбіжності зазначених показників у різних адміністративно-територіальних об'єднаннях країни. В Рівненській, Тернопільській, Івано-Франківській і Львівській областях спостерігається збільшення кількості хворих на РМЗ. Найнижчі показники захворюваності спостерігалися в Херсонській, Вінницькій і Донецькій областях.

Велика кількість хворих, яким вперше був діагностований РМЗ, обумовлює необхідність ефективності фінансового забезпечення при наданні медичної та фармацевтичної допомоги для реалізації конституційних прав громадян на отримання ефективних лікарських препаратів.

Установлено, що максимальні значення рівнів загальної захворюваності на РМЗ населення спостерігаються у м. Київ (0,048%), Дніпропетровській (0,043%) та Кіровоградській (0,042%) областях. Мінімальні показники коефіцієнтів відзначаються у Закарпатській (0,023%), Чернівецькій (0,023%) та Луганській (0,011%) областях. Такий результат пояснюється економічними, екологічними та соціальними особливостями окремих регіонів.

За результати сукупного ABC/VEN/частотного аналізу призначень ЛЗ хворим на РМЗ встановлено високий ступінь раціональності витрат на фармакотерапію хворих на РМЗ, оскільки 100% фінансових витрат у найбільш витратній групі «А» приходить на життєво необхідні ЛЗ, проте серед антинеопластичних препаратів були відсутні сучасні засоби, такі як трастузумаб, бевацизумаб, фулвестрант.

У четвертому розділі роботи представлені результати маркетингових досліджень фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ.

Було встановлено, що на фармацевтичному ринку України у 2017-2022 роках антиестрогенні засоби для гормонотерапії ER(+) HER2(–) РМЗ впродовж

всього досліджуваного періоду були представлені 3 МНН: тамоксифен (L02B A01), тореміфен (L02B A02) та фулвестрант (L02B A03); інгібітори ароматази – у вигляді трьох МНН: анастрозол (L02B G03), летрозол (L02B G04) та ексеместан (L02B G06) переважно іноземного виробництва.

Ціни на досліджувані препарати мають стійку зростаючу тенденцію з незначними коливаннями на окремі торгові назви (ТН) (Фарестон, Orion в усіх лікарських формах), в той же час ціни на ТН Фазлодекс (AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2) мали хвилеподібну тенденцію до зниження протягом досліджуваного періоду. Значного зростання цін на препарати з групи інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER (+) HER2 (–) РМЗ не тільки не спостерігається, а і є явна тенденція до їх стабілізації і навіть зниження, якщо порівнювати показники 2017 та 2022 рр.

У результаті аналізу економічної доступності антиестрогенних засобів для терапії ER(+) HER2(–) РМЗ на українському фармацевтичному ринку в 2017-2022 рр. для всіх засобів встановлена стійка тенденція до збільшення економічної доступності, проте фулвестрант характеризується найбільшим коефіцієнтом адекватності платоспроможності. За досліджувані 2017-2022 рр. спостерігається загальна тенденція до зниження показників адекватності платоспроможності у групі інгібіторів ароматази, що свідчить про ріст доступності усіх досліджуваних ТН з урахуванням лікарської форми та дозування) для середньостатистичного громадянина України.

Аналіз обсягів споживання антиестрогенних засобів показав, що з року в рік спостерігалася чітка тенденція до зменшення обсягів споживання, більшою мірою за рахунок зменшення споживання препаратів тамоксифену і збільшення споживання препаратів фулвестранту. Аналіз обсягів споживання інгібіторів ароматази показав, що існує чітка тенденція до зростання споживання препаратів з цієї групи до 2020 року і загальна поступова тенденція до зниження обсягів споживання у 2021-2022 рр.

П'ятий розділ роботи присвячений обґрунтуванню клініко-економічної

доцільності застосування антинеопластичних гормональних засобів для лікування хворих на рак молочної залози з позиції оцінки медичних технологій.

Встановлено, що застосування фулвестранту (500 мг 1 р./міс) порівняно з хіміотерапією CMF (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) у лікуванні місцевопрогресуючого чи метастатичного ER (+) HER2 (-) РМЗ у жінок у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (нестероїдних антагоністів естрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу є клінічно обґрунтованим з точки зору частоти виникнення побічних реакцій і тривалості життя пацієнтів та є економічно більш вигідним.

Аналіз впливу на бюджет показав, що за умови, якщо всі хворі на РМЗ, які лікуються, перейдуть на застосування фулвестранту замість схеми CMF, то буде економія бюджетних коштів у розмірі 41,5 млн грн. та 40,03 млн грн. за рік відповідно у м. Києві та у Дніпропетровській обл. України.

За результатами проведеного фармакоекономічного аналізу мінімізації витрат за умови однакової ефективності усіх інгібіторів ароматази препаратами з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ серед ТН летрозолу є Летрозол-Віста АС (таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер, виробництва Sindan Pharma (Румунія)) з вартістю лікування 5 907,19 грн.; серед ТН анастрозолу є Анастрозол-Віста (таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер, виробництва Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)) з вартістю лікування 7737,36 грн, серед ТН екземеатану є Екземарин (таб. в/цукр. оболон. 25 мг блістер, виробництва Zentiva (Чеська Республіка) з вартістю лікування 6 838,36 грн.; серед антиестрогенних засобів препаратами з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ серед ТН тореміфену є Фарестон (таб. 60 мг № 60 фл., виробництва Orion (Фінляндія) з вартістю лікування 10493,49 грн.; серед ТН тамоксифену є Тамоксифен-Здоров'я (таб. 10 мг № 60 блістер, виробництва Здоров'я ВАТ, Україна, Харків) з вартістю лікування 1863,63 грн; серед ТН фу-

лвестранту є Фулведжект (р-н д/ін. 250 мг / 5 мл шп. №2 виробництва Rompharm Company Georgia LLC (Грузія)) з вартістю лікування 81227,78 грн. Включення саме цих препаратів до переліку державних закупівель надає можливість оптимізувати витрати на лікування гормонозалежного РМЗ та оптимально витратити фінансові ресурси охорони здоров'я.

За результатами аналізу динаміки показників державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ було встановлено нерівномірно зростаючий характер змін обсягів державних закупівель таких ЛПІ протягом 2017–2024 рр. Спостерігалась тенденція до зростання вартості закупівель у діючих цінах. Лише у 2019 р. спостерігалась незначна спадаюча тенденція сум закупівель на препарати з групи інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів у порівнянні з попереднім роком. Загалом, на початку досліджуваного періоду (2017 р.) сума закупівель сягала 2810798,86 грн., а наприкінці дослідження (2024 р.) – 134687042,75 грн, що становить 4691,76%.

За результатами АВС-аналізу державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ впродовж 2017-2024 років встановлено три препарати-лідери серед шести препаратів ендокринної терапії за величиною суми державних закупівель впродовж 2017-2024 років: два ІА – летрозол та екземестан, та один антиестрогенний препарат фулвестрант. Визначена динаміка зміни препаратів-лідерів групи А (за АВС-аналізом): у період 2017-2018 років, в 2020 р. – це були летрозол та екземестан; у 2019 р., у період з 2021 р. по 2024 р. – фулвестрант; у 2023 та 2024 р. – сума на державну закупівлю екземестану знову складала більшу частину (група А).

Наукова новизна роботи полягає у розробці науково-практичних підходів до підвищення ефективності витрат на лікування гормонозалежного РМЗ в Україні.

Результати досліджень представлені у рекомендаціях, які впроваджені у діяльність закладу проведення оцінки медичних технологій та у навчальний процес медичних і фармацевтичних закладів вищої освіти України.

Ключові слова: рак молочної залози (PMЗ), ER (+) HER2 (–) PMЗ, інгібітори ароматази (ІА), антиестрогенні засоби, фармацевтичний ринок, економічна доступність, фармакоекономічний аналіз, витрати.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті в наукових фахових виданнях

1. Mishchenko O., Adonkina V., Tkachova O., Ulanova V., Kalko K., Pyliuha L., Greshko Iu. The results of the clinical and economic assessment of drugs prescriptions to patients with breast cancer in the ukrainian health care institution. *Research Journal of Pharmacy and Technology (RJPT)*. 2019. Vol. 12, Issue 07. P. 3307-3312. DOI : 10.5958/0974-360X.2019.00557.2 (Scopus).
<https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=12&issue=7&article=032> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
2. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol. 3. P 355-366. https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_3 (Scopus). (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
3. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (–) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Лікарська справа*. 2021. № 3-4. С. 86-91. http://nbuv.gov.ua/UJRN/LiSp_2021_3-4_14 (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку; Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в про-

- веденні дослідження та аналізі результатів; Осташко В. Ф. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Березняков А. В. – допомога в проведенні дослідження).
4. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Дослідження показників захворюваності населення України на рак молочної залози на державному і регіональному рівнях. *Фармацевтичний журнал*. 2023. №4. С. 27-37. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1367> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку; Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Адонкіна В. Ю. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).
5. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9, №4. С. 62-69. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/32367> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку; Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Адонкіна В. Ю. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Суріков О. О. – допомога в проведенні дослідження).

Тези

1. Фармакоекономічна оцінка призначень лікарських засобів хворим на рак молочної залози. *Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету*, Чернівці, БДМУ, 07, 09, 14 лютого 2022 року. Чернівці: Медуніверситет, 2022. – С. 396-397.

2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф. Антиестрогенні препарати тамоксифен та фулвестрант: клініко-фармакологічна оцінка застосування в терапії хворих на рак молочної залози. Матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку»: м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р., Харків, 2021. С. 333.
3. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І. С. Маркетинговий аналіз антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy: матеріали науково-практичної Internet - конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. – С. 178-180.
<https://drive.google.com/drive/folders/1PFVn4fmWBFSwJGCS2rsURMjPtpd4DMPW>
4. Грешко Ю. І. Фармакоекономічні аспекти інгібіторів ароматази, що застосовуються для гормонотерапії раку молочної залози. *Матеріали підсумкової 104-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету* (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2023. – С. 376-377.
5. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Adonkina V. Yu. Antiestrogens for the hormone therapy of breast cancer: analysis of economic availability and volume of consumption. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали XI міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. / ред. кол.: В. В. Малий [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2024. – С. 363. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/32766>
6. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю. Контент-аналіз законодавчих та нормативно-правових актів, які регулюють питання організації надання ефективної фармацевтичної допомоги хворим на гормонозалежний рак мо-

- лочної залози. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 296-298. <https://drive.google.com/file/d/1rYMEHNXcgAp-Aq3lPjIPUdQzSIw94cul/view>
7. Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І., Должнікова О. М. Дослідження асортименту інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER(+) HER2(–) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. – Х. : НФаУ, 2024. – С. 225-227. <https://drive.google.com/file/d/1rYMEHNXcgAp-Aq3lPjIPUdQzSIw94cul/view>
8. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Аналіз централізованих державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії раку молочної залози. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy)*: матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 жовт. 2024 р. / редкол. : О. Я. Міщенко, Я. О. Бутко, Є. В. Бондарев та ін. Харків : НФаУ, 2024. – С. 265-266. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/33910>

ANNOTATION

Greshko Iu. I. Scientific and practical approaches to assessing the cost-effectiveness of the antineoplastic agents use for the treatment of patients with hormone-dependent breast cancer. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy, industrial pharmacy (22 – Healthcare). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation work substantiates scientific and practical approaches to assessing the cost-effectiveness of the antineoplastic agents use, aromatase inhibitors and antiestrogenic drugs, for the treatment of patients with hormone-dependent breast cancer (BC), which are components of complex organizational and economic approaches to improving the quality of medical care and pharmaceutical support for patients with BC in Ukraine under the conditions of the existing resource provision of the health care system.

The insufficient level of funding for measures that the state directs to the prevention, diagnosis and treatment of cancer patients against the background of social upheavals and the development of the financial and economic crisis as a result of the war significantly reduces the level of organization of providing these patients with effective medical and pharmaceutical care. Despite this, an important direction for the implementation of state policy in the field of health care remains ensuring the effectiveness of costs for the therapy of cancer patients, in particular patients with hormone-dependent breast cancer, which in turn contributes to increasing the level of accessibility of medical care in general and medicines in particular and increasing patient adherence to treatment.

Under these conditions, ensuring the effectiveness of costs for the treatment of cancer patients, in particular patients with hormone-dependent breast cancer, requires

a systematic analysis and assessment of all components of the organization of effective pharmaceutical support for BC patients, and the implementation of a set of measures aimed at the rational use of limited resources of the domestic health care system, taking into account the growing needs of society.

The *first* section of the dissertation analyzes modern epidemiological, clinical and pharmacoeconomic aspects of the treatment of BC patients, aspects of the global burden of cancer, in particular BC, and control strategies. Issues of etiology, pathogenesis, clinical symptoms of BC development and the main approaches to pharmacotherapy are highlighted. The clinical and pharmacological characteristics of drugs for the treatment of ER/PR-positive and NER/neu-negative BC are highlighted and the evidence of their effectiveness and safety is analyzed.

The *second* chapter substantiates the aim, objectives, directions, methods and information base of the research. The object and subjects of the study are outlined and the general methodology for conducting it is presented.

The *third* chapter presents the results of a study of the BC incidence rates in the population of Ukraine and the issues of rationality of disease pharmacotherapy and costs. The results of the analysis of incidence rates for 2017-2021 in Ukraine show that the minimum number of patients with BC registered in oncological dispensaries was observed in 2017 (142097 people) with a gradual increase to 157274 people in 2020. In 2021, the incidence rate was 52752 people. In 2021, there was a sharp decrease in the incidence rate, which could not have occurred due to a real decrease in the incidence rate, but due to a decrease in the level of diagnostics, which was facilitated by quarantine restrictions on coronavirus infection, the outbreak of which began in 2019. Analysis of the dynamics of changes in the number of cases of BC in Ukraine in 2017-2021 shows that the maximum increase was observed in 2017 (+1326 people), and the minimum in 2020 (–2031 people).

According to the results of the study of BC incidence rates in Ukraine in 2017-2021, a significant discrepancy in these indicators was established in different administrative-territorial associations of the country. In Rivne, Ternopil, Ivano-Frankivsk

and Lviv regions, an increase in the number of patients with BC is observed. The lowest incidence rates were observed in Kherson, Vinnytsia and Donetsk regions.

The large number of patients diagnosed with BC for the first time necessitates the effectiveness of financial support in the provision of medical and pharmaceutical assistance to implement the constitutional rights of citizens to receive effective medicines.

It was established that the maximum values of the general incidence of BC in the population are observed in Kyiv (0.048%), Dnipropetrovsk (0.043%) and Kirovohrad (0.042%) regions. The minimum coefficients are noted in Zakarpattia (0.023%), Chernivtsi (0.023%) and Luhansk (0.011%) regions. This result is explained by the economic, environmental and social characteristics of individual regions.

The results of the combined ABC/VEN/frequency analysis of drug prescriptions for BC patients established a high degree of costs rationality for pharmacotherapy of BC patients, since 100% of financial expenses in the most expensive group "A" fall on vitally necessary drugs, however, among antineoplastic drugs there were no modern drugs, such as trastuzumab, bevacizumab, fulvestrant.

The *fourth* chapter of the work presents the results of marketing research on the pharmaceutical market of drugs for the treatment of patients with hormone-dependent BC. It was found that in the pharmaceutical market of Ukraine in 2017-2022, anti-estrogens were presented in 3 INNs throughout the entire period under study: tamoxifen (L02B A01), toremifene (L02B A02) and fulvestrant (L02B A03); aromatase inhibitors - in the form of three INNs: anastrozole (L02B G03), letrozole (L02B G04) and exemestane (L02B G06) mainly of foreign production.

Prices for the studied drugs have a steady upward trend with minor fluctuations for individual trade names (TNs) (Fareston, Orion in all dosage forms), at the same time, prices for TN Faslodex (AstraZeneca, injection solution 250 mg syringe 5 ml, No. 2) had a gradual downward trend during the studied period. Not only is there no significant increase in prices for drugs from the group of aromatase inhibitors for

hormone therapy of ER (+) HER2 (–) BC, but there is a clear tendency for their stabilization and even decline, if we compare the indicators of 2017 and 2022.

Analysis of the consumption volumes of antiestrogenic drugs showed that from year to year there was a clear trend towards a decrease in consumption volumes, largely due to a decrease in the consumption of tamoxifen drugs and an increase in the consumption of fulvestrant drugs. Analysis of the consumption of aromatase inhibitors showed that there is a clear trend towards an increase in the consumption of drugs from this group by 2020 and a general gradual trend towards a decrease in consumption in 2021-2022.

The *fifth* section of the work is devoted to substantiating the clinical and economic feasibility of using antineoplastic hormonal agents for the treatment of BC patients from the perspective of medical technology assessment.

It was established that the use of fulvestrant (500 mg 1 time per month) compared with CMF chemotherapy (cyclophosphamide 600 mg/m², methotrexate 40 mg/m², fluorouracil 600 mg/m²) in the treatment of locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (–) BC in postmenopausal women with relapse or progression of the disease after the use of first-line hormonal therapy (nonsteroidal estrogen antagonists and aromatase inhibitors) and in the absence of visceral crisis is clinically justified in terms of the frequency of adverse reactions and the duration of patient survival and is economically more beneficial. The analysis of the impact on the budget showed that if all BC patients who are being treated switch to fulvestrant instead of the CMF regimen, there will be budget savings of UAH 41.5 million and 40.03 million UAH per year, respectively, in Kyiv and Dnipropetrovsk region of Ukraine.

According to the results of the conducted pharmacoeconomic analysis of cost minimization under the condition of equal effectiveness of all aromatase inhibitors, the drugs with the lowest cost of a one-year course of treatment of hormone-dependent BC, among TNs of letrozole is Letrozole-Vista AC (tablets in/film-coated 2.5 mg blister, manufactured by Sindan Pharma (Romania)) with a treatment cost of 5907.19 UAH; among the TNs of anastrozole is Anastrozole-Vista (tablets in/film-

coated 1 mg, blister, manufactured by Sinton Hispania, S. L. (Spain)) with a treatment cost of UAH 7737.36, among the TNs of exemestane is Exemarin (tablets in/film-coated 25 mg blister, manufactured by Zentiva (Czech Republic)) with a treatment cost of UAH 6838.36; among antiestrogenic drugs with the lowest cost of a one-year course of treatment for hormone-dependent BC, among the TNs of toremifene is Fareston (tablets 60 mg No. 60 fl., manufactured by Orion (Finland)) with a treatment cost of UAH 10493.49; among the TNs of tamoxifen is Tamoxifen-Zdorovya (tablets 10 mg No. 60 blister, manufactured by Zdorovya OJSC, Ukraine, Kharkiv) with a treatment cost of UAH 1863.63; among the TNs of fulvestrant is Fulveject (injection solution 250 mg / 5 ml, No. 2 manufactured by Rompharm Company Georgia LLC (Georgia)) with a treatment cost of UAH 81227.78. The inclusion of these drugs in the list of state procurements makes it possible to optimize the costs of treating hormone-dependent BC and optimally spend healthcare funds. According to the results of the analysis of the dynamics of state procurement indicators of drugs for endocrine therapy of BC, an unevenly increasing nature of changes in the volumes of state procurement of drugs for endocrine therapy of BC patients during 2017–2024 was established. A trend towards an increase in the cost of procurements in current prices was observed. Only in 2019 was there a slight downward trend in the amount of purchases for aromatase inhibitors and antiestrogen drugs compared to the previous year. In general, at the beginning of the study (2017) the amount of purchases reached UAH 2 810 798.86, and at the end of the study (2024) - UAH 13 4687042.75.

According to the results of the ABC analysis of state purchases of drugs for endocrine therapy of BC during 2017-2024, three drugs were identified as leaders among six endocrine therapy drugs in terms of the amount of state purchases during 2017-2024: two IAs - letrozole and exemestane, and one antiestrogen drug fulvestrant. The dynamics of changes in the leading drugs of group A (according to ABC analysis) were determined: in the period 2017-2018, in 2020 - these were letrozole and exemestane; in 2019, in the period from 2021 to 2024 - fulvestrant; in 2023 and

2024 - the amount for state procurement of exemestane again made up the majority (group A).

The scientific novelty of the work lies in the development of new and practical approaches to increasing the efficiency of costs for the treatment of hormone-dependent BC in Ukraine.

The results of the research are presented in recommendations that are implemented in the activities of the subject of medical technology assessment and in the educational process of medical and pharmaceutical institutions of higher education in Ukraine.

Keywords: breast cancer (BC), ER(+) HER2(–) BC, aromatase inhibitors (AI), antiestrogens, pharmacoeconomic analysis, pharmaceutical market, pharmaceutical care, medical care.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БНФ – Британський національний формуляр;
ВБП – виживання без прогресування хвороби;
ВР – відносний ризик;
ДІ – довірчий інтервал;
ДР ЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів;
ДФ – Державний формуляр;
ЕТ або ГТ – ендокринна або гормонотерапія;
ЗВ – загальна виживаність;
ІА – інгібітори ароматази;
Інгібітори CDK4/6 – інгібітори циклін-залежних кіназ 4 та 6;
МВ – медичні вироби;
МНН – міжнародна непатентована назва;
МПр/М РМЗ – місцевопрогресуючий або метастатичний РМЗ;
мРМЗ – метастатичний рак молочної залози;
МРТ – магнітно-резонансна томографія;
НП ОЛЗ – Національний перелік основних лікарських засобів;
НПА – нормативно-правові акти;
ОЗО – органозберігаючі операції;
ППТ – площа поверхні тіла;
ПР – побічна реакція;
пРМЗ – прогресуючий РМЗ;
ПТ – променева терапія;
РМЗ – рак молочної залози;
СЛВ – сторожовий лімфатичний вузол;
ТН – торгова назва;
ТН РМЗ – тричі негативний (ER–, PR–, HER2/neu–) підтип РМЗ;
УКПМД – Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги;

ФН – фебрильна нейтропенія;

ЦМФ (CMF) – схема хіміотерапії, що включає циклофосфамід, метотрексат і фторурацил;

ASCO – Американське товариство клінічної онкології;

ER – рецептори до естрогенів;

ESMO – Європейське товариство медичної онкології;

FDA – Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів;

HER2/neu – рецептори епідермального фактора росту II типу;

HR – рецептори гормонів;

ICER – інкрементальний показник витрати-ефективність;

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Національна всеохоплююча мережа онкологічних захворювань;

PI3K/mTOR – phosphatidylinositol 3-kinase / mammalian target of rapamycin;

PR – рецептори до прогестерону;

SERD – селективні деградатори естрогенових рецепторів;

SERM – селективні модулятори естрогенових рецепторів.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури).....	32
1.1 Глобальний тягар раку, зокрема раку молочної залози, та стратегії контролю	32
1.2 Рак молочної залози: клінічний аспект та основні підходи фармакотерапії.....	37
1.3 Лікарські засоби для лікування ER/PR-позитивного Her/neu- негативного РМЗ: клініко-фармакологічна характеристика та аналіз доказів ефективності.....	49
Висновки до розділу 1.....	63
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	66
2.1 Обґрунтування напрямків та об'єктів дослідження.....	66
2.2 Загальна методика та методи дослідження.....	68
Висновки до розділу 2	76
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПИТАНЬ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВИТРАТ.....	77
3.1 Дослідження показників захворюваності населення України на РМЗ на державному і регіональному рівнях.....	77
3.2 Результати контент-аналізу законодавчих та нормативно- правових актів, які регулюють питання організації надання хворим на гормонозалежний РМЗ ефективної фармацевтичної допомоги.....	86

3.3 Оцінка раціональності фармакотерапії та витрат хворих на рак молочної залози за результатами клініко-економічного аналізу	91
3.3.1 Результати частотного аналізу призначень лікарських засобів для лікування хворих на РМЗ.....	91
3.3.2 Результати VEN- та сукупного ABC/VEN/частотного аналізу призначень лікарських засобів для лікування хворих на РМЗ	98
Висновки до розділу 3	103
РОЗДІЛ 4 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОРМОНОЗАЛЕЖНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ ТА ОЦІНКА СПОЖИВАННЯ	107
4.1 Аналіз асортименту та цін лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ, що представлені на фармацевтичному ринку України.....	107
4.2 Аналіз економічної доступності лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ.....	122
4.3 Аналіз обсягів споживання лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ	128
Висновки до розділу 4.....	131
РОЗДІЛ 5 ОБҐРУНТУВАННЯ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОЇ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИНЕОПЛАСТИЧНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ПОЗИЦІЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ.....	134
5.1 Фармакоекономічна оцінка застосування фулвестранту порівняно із хіміотерапією для лікування хворих на місцево-	

прогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (–) РМЗ	134
5.1.1 Оцінка витрат на застосування фулвестранту	135
5.1.2 Оцінка витрат на застосування хіміотерапії ЦМФ.....	147
5.1.3 Визначення показника витрати-ефективність та інкрементального показника витрати-ефективність при застосуванні фулвестранту порівняно зі схемою хіміотерапії ЦМФ.....	163
5.2 Аналіз впливу на бюджет застосування фулвестранту для лікування ER(+) HER2(–) РМЗ порівняно зі схемою ЦМФ у адміністративно-територіальних об'єднаннях України з високим рівнем захворюваності.....	165
5.3 Визначення найменш вартісних лікарських препаратів серед інгібіторів ароматази за результатами аналізу мінімізації витрат.....	166
5.4 Визначення найменш вартісних лікарських препаратів серед антиестрогенних засобів за результатами аналізу мінімізації витрат	172
5.5 Аналіз динаміки показників державних закупівель лікарсь- ких засобів для ендокринної терапії РМЗ.....	176
5.6 АВС-аналіз державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ впродовж 2017-2024 років.....	179
Висновки до розділу 5.....	186
ВИСНОВКИ.....	190
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	193
ДОДАТКИ.....	227

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Ракові захворювання є основною соціальною, медичною та економічною проблемою 21 століття [1, 2] та причиною майже кожної шостої смерті (16,8%) і кожної четвертої смерті (22,8%) у всьому світі від неінфекційних захворювань (НІЗ) [3, 4]. Ці захворювання є причиною трьох із 10 передчасних смертей у всьому світі від НІЗ (30,3% у віці 30–69 років) і входять до трійки основних причин смерті в цій віковій групі в більшості країн (177 із 183) світу [4]. Крім того, що рак є важливою перешкодою для збільшення очікуваної тривалості життя, рак пов'язаний із значними суспільними та макроекономічними витратами, які відрізняються за ступенем залежно від типу раку, географії та статі [3].

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим і найбільш часто діагнованим видом раку в усьому світі, продовжує мати великий вплив на глобальну кількість смертей від раку, а його тягар зростає впродовж останніх десятиліть. Прогнозується, що майбутній тягар РМЗ зросте до понад 3 мільйонів нових випадків і 1 мільйона смертей у 2040 році [5].

Незважаючи на прогрес у медичних втручаннях, захворюваність і смертність, пов'язані з РМЗ, залишаються високими [1, 6, 7, 8]. Рак молочної залози становить понад 25% нових випадків раку у жінок у всьому світі, що робить його найпоширенішим онкозахворюванням серед жінок [9]. У 2020 році РМЗ перевершив рак легенів як провідну причину захворюваності на рак у всьому світі, при цьому РМЗ становить 11,7% усіх нових випадків раку [8].

Рак молочної залози має найвищу вартість лікування з усіх видів раку, на який припадає 14% витрат у 2020 році, тобто 26,2 мільярда доларів США на медичні послуги та 3,5 мільярда доларів США на ліки, що відпускаються за рецептом [10]. Найбільш пізні стадії РМЗ, зокрема метастатичний РМЗ, спричиняє вищі витрати, ніж рак на ранніх стадіях. У структурі витрат непрямі витрати (втрати продуктивності тощо), як правило, є вищими, ніж будь-які інші

прямі витрати (витрати на діагностику, ліки та інші медичні витрати) [11]. Витрати, пов'язані з раннім початком лікування, можуть бути компенсовані потенційним уникненням або зменшенням загального економічного тягаря пізнішої стадії та більш важкого РМЗ [11].

Показники захворюваності на РМЗ та смертності з поправкою на вік на 100 000 населення стрімко зростають у всьому світі, при цьому показники відрізняються між країнами з низьким і середнім доходом та країнами з високим рівнем доходу [12]. У країнах з високим рівнем доходу значно вища захворюваність на РМЗ (55,9 випадків на 100 000 жіночого населення) порівняно з країнами з низьким рівнем доходу (29,7 випадків на 100 000 жіночого населення). Однак рівень смертності від РМЗ у країнах з високим рівнем доходу нижчий, ніж у країнах з низьким рівнем доходу (12,8 проти 15 випадків на 100 000 жіночого населення). Крім того, РМЗ діагностується на більш пізніх стадіях у країнах з низьким рівнем доходу, ніж у країнах з високим рівнем доходу через меншу обізнаність та меншу доступність медичної допомоги [13, 14, 15]. Зростаючий рівень захворюваності на РМЗ у країнах з низьким і середнім рівнем доходів ще більше спричиняє навантаження на економіку та системи охорони здоров'я в цих країнах і створює особливі труднощі.

Оскільки за останні роки було досягнуто значного прогресу, існує багато альтернативних методів лікування, які показані відповідно до стадії та типу захворювання, віку та стану здоров'я пацієнта, і варіюються від хірургічного втручання до гормонального лікування та хіміотерапії. Поточні варіанти лікування РМЗ залежать від характеристик захворювання (стадії, ступеня, статусу HER2, кількості позитивних лімфатичних вузлів, гормонального рецепторного статусу пухлини) і від характеристик пацієнта (вік і стан менопаузи).

Саме результати фармакоекономічного аналізу та / або оцінки медичних технологій варіантів альтернативної терапії РМЗ покращують прийняття рішень і допомагають оптимізувати використання дефіцитних ресурсів охорони здоров'я, виділених на лікування хворих на РМЗ.

В Україні РМЗ – друге за поширеністю онкологічне захворювання серед жінок, яке становить 22,5 % усіх онкологічних захворювань [16]. Через значну поширеність РМЗ в Україні проблема оптимізації витрат на медичну допомогу хворим на РМЗ є актуальною. У наукових дослідженнях багатьох учених висвітлені організаційно-економічні, медико-соціальні і фармакоекономічні аспекти забезпечення хворих на онкозахворювання, зокрема РМЗ: Немченко А. С. [17], Панфілової Г. Л. [18], Косяченко К. Л. [19] та ін. Разом з цим комплексних фармакоекономічних досліджень, спрямованих на удосконалення підходів до підвищення ефективності витрат на застосування лікарських засобів (ЛЗ) хворими на РМЗ, зокрема гормонозалежний, з метою профілактики та лікування, в Україні ще не проводилось.

У зв'язку з вищенаведеним необхідно створення більш злагодженої, ефективної системи організації і надання медичної допомоги хворим на РМЗ, що можливо на основі результатів комплексного організаційно-економічного, маркетингового, фармакоепідеміологічного дослідження споживання та фармакоекономічної оцінки ЛЗ для лікування РМЗ, що обумовило вибір, спрямованість, зміст та структуру дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами
Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету в межах теми «Оцінка медичних технологій та ступеня якості фармакотерапії різних захворювань» (номер державної реєстрації: 0119U002167).

Мета і завдання дослідження

Мета дисертаційної роботи – розробка науково-практичних підходів до оцінки ефективності витрат на застосування антинеопластичних засобів у лікуванні хворих на гормонозалежний рак молочної залози.

Для досягнення мети дослідження необхідно вирішити такі завдання:

- проаналізувати дані з етіології, патогенезу, симптоматики, основних методів лікування, супроводу та корекції побічних реакцій антинеопластичної

терапії РМЗ, зокрема ER(+) HER2(–) підтипу, у вітчизняній та за кордонній практиці;

- виокремити схеми антинєопластичної терапії РМЗ, зокрема ER(+) HER2(–) підтипу, що використовуються у світі та проаналізувати докази їхньої ефективності;

- провести дослідження епідеміологічних показників захворюваності на РМЗ в Україні та визначити тенденції їх змін у часі, а також за різними параметрами аналізу;

- проаналізувати нормативно-правові акти, які регулюють фармацевтичне забезпечення та надання медичної допомоги онкологічним хворим в Україні та світі;

- провести дослідження стану раціональності фармакотерапії та витрат хворих на РМЗ за результатами клініко-економічного аналізу;

- провести маркетингові дослідження (асортименту, цін та економічної доступності) фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ;

- провести аналіз споживання антинєопластичних ЛЗ: інгібіторів ароматази та антиєстрогенних засобів на фармацевтичному ринку України;

- обґрунтувати клініко-економічну доцільність застосування антиєстрогенного засобу фулвєстранту для лікування хворих на РМЗ з позиції оцінки медичних технологій;

- за результатами аналізу впливу на бюджет обґрунтувати доцільність заміни схеми ХТ ЦМФ на фулвєстрант у окремих територіально-громадських об'єднаннях України з найвищим показником захворюваності на РМЗ: м. Київ та Дніпропетровська область;

- обґрунтувати доцільність застосування препаратів з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ за умови однакової ефективності серед інгібіторів ароматази та антиєстрогенних засобів;

- провести аналіз структури, динаміки змін обсягів державних закупівель інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів для лікування гормонозалежного РМЗ за 2017-2024 рр. та ABC-аналіз;

- за результатами консолідованого аналізу та систематизації результатів досліджень, визначити підходи до підвищення ефективності витрат на лікування хворих на гормонозалежний РМЗ в Україні за умов існуючого ресурсного забезпечення системи охорони здоров'я.

Об'єкт дослідження – організація надання хворим на ER(+) HER2(–) РМЗ ефективної медичної та фармацевтичної допомоги за умов існуючого ресурсного забезпечення вітчизняної системи охорони здоров'я.

Предметом дослідження визначено вітчизняну систему фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ в Україні, а також законодавчі та нормативно-правові засади і підходи надання пацієнтам з РМЗ медичної та фармацевтичної допомоги, сучасні принципи організації раціональної фармакотерапії та її ресурсного забезпечення в рамках реалізації державних гарантій з надання онкохворим, у т. ч. на РМЗ, доступної фармацевтичної допомоги з урахування впливу різних факторів (соціально-економічних, епідеміологічних, маркетингових, клініко-економічних тощо).

Інформаційною базою досліджень обрані: законодавчі та нормативно-правові документи, які регулюють питання організації фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ в Україні та за кордоном; сучасні джерела літератури, в яких представлені дані з етіології, патогенезу, симптоматичних проявів, а також сучасних методів лікування РМЗ та аналізу проблематики організації ефективного фармацевтичного забезпечення зазначеної групи онкохворих у світі та в Україні; епідеміологічні показники захворюваності, поширеності, смертності хворих на РМЗ у світі (дані GLOBOCON) та в Україні; 87 листків лікарських призначень стаціонарним хворим на РМЗ середньостатистичного онкологічного відділення в Україні; цінові характеристики зазначеної групи антиестрогенних засобів та інгібіторів ароматази у динаміці років (2017-2022 рр.); дані державної

реєстрації ЛЗ ендокринної терапії (2019-2023 рр.), які використовуються для лікування гормонозалежного РМЗ; обсяги державних закупівель ЛЗ ендокринної терапії (за 2017-2022 рр.), що використовуються у схемах ендокринної терапії хворим на РМЗ та здійснювалися на платформі PROZORRO; показники споживання засобів ендокринної терапії РМЗ.

У дослідженнях було використано дві групи наукових методів: загально-теоретичні (історичний, узагальнення, графічний, систематизація, групування, логічного моделювання, синтез, аналіз, узагальнення та абстрактного моделювання, спостереження, порівняння, контент-аналіз, опис та ін.) та прикладні, які застосовуються в аналізі проблем фармацевтичного забезпечення різних груп хворих за різними напрямками (клініко-економічний, організаційно-економічний, епідеміологічний, маркетинговий).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у комплексному обґрунтуванні та розробці науково-практичних підходів до підвищення ефективності витрат як складової медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення хворих на гормонозалежний РМЗ із урахуванням існуючого ресурсного забезпечення вітчизняної системи охорони здоров'я.

Уперше:

- досліджено стан розвитку епідеміологічного процесу з РМЗ в Україні за комплексом показників у динаміці років;
- проведено групування регіонів України на групи ризику розвитку несприятливого епідеміологічного процесу з РМЗ та визначені ті області, які потребують впровадження відповідних регіональних програм із фінансової підтримки хворих на РМЗ;
- здійснено аналіз централізованих державних закупівель інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів у динаміці років за параметрами (динаміка змін їх обсягів та АВС-аналіз структури закупівель);
- проведено фармакоекономічну оцінку раціональності використання антиестрогенного засобу фулвестранту у порівнянні з хіміотерапією для лікування

хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER(+) HER2(–) РМЗ у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (антиестрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу та доведено клінічні переваги фулвестранту: вищу клінічну ефективність за показником загальної виживаності, меншу частоту виникнення побічних реакцій; та економічні переваги – менші витрати, а також клініко-економічні переваги – значна економія коштів на один додатковий рік збереженого життя.

Удосконалено:

- проведення оцінки частоти розвитку побічних реакцій з урахуванням даних з різних інформаційних джерел і розрахунку середньостатистичних показників та довірчих інтервалів при проведенні фармакоекономічного аналізу;
- інтегрований ABC/VEN-аналіз призначень ЛЗ хворим на РМЗ та порівняння отриманих результатів з огляду на клінічну ефективність застосування препаратів у лікуванні хворих на РМЗ.

Набуло подальшого розвитку:

- дослідження стану законодавчого та нормативно-правового регулювання фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ в Україні;
- маркетингові дослідження сучасного асортименту засобів ендокринної терапії РМЗ: інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів, їх фізичної і соціально-економічної доступності на вітчизняному фармацевтичному ринку та споживання у динаміці років.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що вони формують обґрунтовану науково-прикладну основу для підвищення рівня ефективності фармацевтичного забезпечення та медичної допомоги хворим на гормонозалежний РМЗ за умов існуючого ресурсного забезпечення вітчизняної системи охорони здоров'я.

Результати наукового дослідження впроваджено у процес оцінки медичних технологій ТОВ «Академія оцінки технологій охорони здоров'я України»

при складанні звіту з оцінки медичної технології фулвестранту для подання до Департаменту оцінки медичних технологій при ДЕЦ МОЗ України з метою включення його до «Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я» (Довідка №596 від 11.11.2024 р., додаток Б) та у науково-педагогічний процес профільних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України: кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охорони здоров'я Дніпровського державного медичного університету (акт впровадження від 04.11.2024 р.), кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 04.11.2024 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 12.11.2024 р.), кафедри організації, економіки та управління фармацією Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.12.2024 р.) (додаток В).

Особистий внесок здобувача

Наукова робота є самостійною завершеною працею. Дисертантка мала вирішальну роль в обґрунтуванні актуальності, об'єктів і предмету дослідження, окресленні завдань та основних напрямів їх проведення, а також в обробці, інтерпретації та узагальненні отриманих результатів. У наукових роботах, які опубліковано у співавторстві з іншими вченими, дисертантці належить основний теоретико-прикладний доробок. Визначення мети, обговорення і формулювання висновків та науково-прикладних рекомендацій проводилось з науковим керівником. У всіх працях, які опубліковано у співавторстві з Осташко В. Ф., Калько К. О., Ткачовою О. В., Березняковим А. В., Адонкіною В. Ю., Улановою В. А., Пилюгою Л. В., Арістовим М. А., Суріковим О. О., Должніковою О. М., особистий внесок дисертантки зазначено в анотації до роботи.

Апробація матеріалів дисертації

Результати проведених теоретико-прикладних досліджень, а також основні положення та рекомендації представлені на наступних науково-

практичних конференціях, зокрема міжнародних: III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 15-16 квіт. 2021 р.); науково-практичних Internet-конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (Харків, 2023; 2024 pp.); XI міжнар. наук.-практ. дистанційній конф. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики (Харків, 21 берез. 2024 р.); III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвяченій 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика» (Харків, 23-24 жовт. 2024 р.); 103-ій та 104-ій підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2022; 2023 pp.).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота представлена на 261 сторінці машинописного тексту та складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Основний текст дисертаційної роботи представлено на 164 сторінках машинописного тексту, а роботу ілюстровано 40 таблицями та 15 рисунками. Список використаних джерел складається із 283 найменувань, з яких 49 наведено кирилицею, а 234 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
(огляд літератури)

1.1 Глобальний тягар раку, зокрема раку молочної залози, та стратегії контролю

Рак є серйозною проблемою для охорони здоров'я в усьому світі. За даними GLOBOCAN 2020, у 2020 році було діагностовано нових випадків раку 19,3 млн і майже 10,0 млн осіб померли через рак [1]. GLOBOCAN прогнозує, що кількість випадків раку у 2040 році зросте до 28,4 млн [21].

У всьому світі за показником поширеності РМЗ займає перше місце (11,7%), перевищуючи за цим показником рак легенів (11,4%), колоректальний (10,0%), рак простати (7,3%) і шлунку (5,6%). Отже, РМЗ продовжує посідати провідне місце в загальній структурі злоякісних пухлин та значною мірою впливає на рівень смертності від злоякісних новоутворень [1, 22, 23]. У Сполучених Штатах Америки у 2022 р. зареєстровано 290 560 нових випадків РГЗ та 43 780 випадків смерті від цього виду раку [1, 24].

За глобальними даними на 2020 р., рак легенів є основною причиною 1,8 млн смертей (18%), за ним йдуть колоректальний рак (9,4%), рак печінки (8,3%), рак шлунку (7,7%) і РМЗ (6,9%). Рак легенів, передміхурової залози та колоректальний рак є провідними видами раку серед чоловіків, тоді як РМЗ, колоректальний рак і рак легенів є основними видами раку серед жінок. Загалом на 10 найрозповсюджених видів раку припадає понад 60% захворюваності на рак і 70% смертності від раку.

Існує невідповідність і неоднорідність тягаря раку у країнах з високим рівнем доходу порівняно з країнами з низькими та середнім рівнем доходу. Сучасні показники захворюваності на рак для чоловіків і жінок у країнах з високим рівнем доходу в три рази вищі, ніж у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. За прогнозом ВООЗ ці країни внесуть свій внесок у збільшення глобальної захворюваності на рак у наступні 50 років [26]. Країни з економікою, що розвивається, стикаються з подвійним тягарем раку, пов'язаним зі способом життя та бідністю. Швидка урбанізація, фактори способу життя та збільшення тривалості життя є значними за впливом на рівень захворюваності на рак. В Азії проживає 60% світового населення, на нього приходить 50% випадків раку і 58% смертей від раку. На Європу і на Америку припадає відповідно 22,8% і 20,9% випадків раку та 19,6% і 14,2% смертності від нього [1].

Стратегії контролю раку. За висновками експертів ВООЗ не може бути «однієї розумної стратегії» боротьби з раком для всіх країн. Існує потреба відійти від «однієї розумної стратегії» до політики для країни чи регіону залежно від тягаря раку та наявності ресурсів [1].

Існує нагальна потреба посилити програми реєстру ракових захворювань для збору точних даних у режимі реального часу, використання мереж інформаційних технологій. Уряди і політики повинні інвестувати в ініціативи для картографування ресурсів лікування онкологічних захворювань та робочої сили онкології, планувати та посилювати базу на потребах регіональної інфраструктури онкологічної допомоги та онкологія, робочої сили на основі прогнозів GLOBOCAN.

Є нагальна необхідність визначити пріоритети та реалізувати стратегії профілактики раку, особливо спрямовані проти поширених видів раку, таких як рак легенів, простати, молочної залози та колоректальний рак.

Результати лікування раку залежать від своєчасності доступу до високоякісної, безпечної та доступної онкологічної допомоги.

Один із актуальних пріоритетів політики та охорони здоров'я – це оптимальне використання наявних ресурсів, щоб отримати користь для максимальної кількості пацієнтів. Існують проблеми справедливого розподілу ресурсів на лікування раку, що потребує рішення [1].

Для країн з обмеженими ресурсами, ймовірно, більш прийнятною є коротка тривалість терапії для оптимізації використання ресурсів. Ініціативи, такі як «розумний вибір» допомагають скоротити витрати на охорону здоров'я шляхом відмови від «малоцінних» втручань у рутинній практиці [21].

Прогнозується, що кількість нових випадків раку зросте приблизно з 14 млн у 2012 році до 22 млн у 2030 році, причому основна частина нових випадків буде в Африці, Азії та Латинській Америці [28]. Країни з низьким рівнем доходу у цих регіонах стикаються з епідеміологічним переходом до моделі захворюваності та смертності із зростанням захворюваності на певні форми раку, такі як рак товстої кишки, легенів і молочної залози. У той же час у них все ще висока захворюваність на рак, пов'язаний з інфекцією, наприклад на рак шийки матки та печінки. Передбачається великий гуманітарний та економічний вплив на ці країни, який необхідно терміново реалізувати. Враховуючи лише доступ до послуг променевої терапії, з 2002 по 2012 рік спостерігалось збільшення випадків, що вимагали променевої терапії, на 69% у країнах з низьким рівнем доходу та на 31% – у країнах з високим рівнем доходу. У той же час, протягом періоду з 2004 по 2013 рр., збільшення апаратів для променевої терапії становило 31% у країнах з низьким рівнем доходу та 61% у країнах з високим рівнем доходу [29]. Глобальні витрати на ліки від раку зросли до понад 100 мільярдів доларів у 2015 році та, за прогнозами, сягнуть 150 мільярдів доларів, переважно в країнах із високим рівнем економічного розвитку. ВООЗ розробила два важливі проекти для задоволення потреб при лікуванні РМЗ: перелік основних і пріоритетних медичних пристроїв, необхідних для лікування раку, і перелік основних лікарських засобів [29]. Список основних лікарських засобів для метастатичного РМЗ (мРМЗ) включає такі препарати, як трастузумаб, паклітаксел,

доцетаксел, вінорельбін і гемцитабін, але фізична доступність цих ліків знаходиться під загрозою через економічну недостатню доступність. У багатьох країнах з низьким і дуже низьким рівнем доходів навіть ліки, включені до списку ВООЗ основних ЛЗ, доступні за кошти із власної кишені та з ненадійним постачанням.

Що стосується конкретно РМЗ в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, є деякі ініціативи, які можуть змінити цю картину. Більшість оглядів щодо РМЗ у країнах з низьким та низьким рівнем доходу базуються на стратегіях, розроблених у країнах із високим рівнем доходу, і більшість національних програм боротьби з раком є глобальними рішеннями, які впроваджуються без урахування місцевих умов [31]. Вкрай важливо, щоб дослідження визначали місцеві виклики та пропонували реалістичні, доступні заходи. Співпраця з установами в країнах з високим рівнем доходу може надати досвід і гранти, необхідні для створення дослідницької інфраструктури та покращення розуміння проблеми доступності ліків для лікування РМЗ. Інша можлива ініціатива полягає в розробці ресурсно-стратифікованих рекомендацій щодо профілактики, скринінгу та лікування РМЗ, як це доступно для раку шийки матки [32]. Однак будь-яка адекватна програма боротьби з РМЗ повинна включати медичну освіту, профілактику, скринінг, раннє виявлення та лікування. Спільні зусилля між урядами, галуззю та громадськими групами зі створенням глобального фонду для підтримки хворих на РМЗ можуть бути більш ефективним рішенням [33].

Дослідження показали, що лікарі у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, знають про існуючі рекомендації щодо лікування раку. Тим не менш, впровадження цих настанов перешкоджає їх використанню через низку факторів, таких як відсутність відповідних засобів, доступу до ліків і надто складні настанови [34]. Незважаючи на значний прогрес у медичній онкології за останнє десятиліття, бракує інформації про глобальний доступ до онкологічних ліків, особливо в країнах з низьким рівнем доходу, на які припадає 70% смертності від раку [35]. Більшість таких країн не мають доступу до сучасних онкологіч-

них методів лікування, таких як моноклональні антитіла, інгібітори протеїнкінази та інші. Навіть у регіоні Латинської Америки, де лікарські засоби ендокринної терапії добре представлені в національних списках основних лікарських засобів, публікації описують диспропорції щодо їх доступності в державному секторі країн із доходом вище середнього [36, 37]. Регіональні відмінності між державною та приватною системами охорони здоров'я роблять ці проблеми ще більш складними.

Таким чином, стратегії лікування РМЗ, зокрема поширеного ER+ слід адаптувати відповідно до регіонального та соціально-економічного контексту. Якщо такі ЛЗ як інгібітори CDK4/6 (циклін-залежних кіназ 4 та 6) та селективні деградатори естрогенових рецепторів (SERD) недоступні в більшості країн з низьким рівнем доходу, монотерапію інгібіторами ароматази (IA) слід розглядати як кращий терапевтичний варіант у першій лінії лікування пацієнток у постменопаузі з ER+ мРМЗ. Необхідно дотримуватися рекомендацій щодо хіміотерапії при вісцеральному кризі або у пацієнтів з відомою або підозрюваною ендокринною резистентністю. Для пацієнтів у пременопаузі з обмеженим доступом до агоністів GnRH (gonadotropin-releasing hormone agonists - агоністи гонадотропін-релізінг гормону) можна розглянути хірургічну кастрацію. В іншому випадку, враховуючи відсутність препаратів інгібіторів CDk4/6 та тих, що впливають на mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапаміцину у ссавців) у більшості країн з низьким рівнем доходу, терапевтичні варіанти включають менш дорогі альтернативи, такі як тамоксифен, і, особливо для пацієнтів із пухлинами з чутливістю до початкових гормональних маніпуляцій, естрогенових та прогестеронових рецепторів.

Отже, РМЗ залишається важливою медико-біологічною та соціально-економічною проблемою ВООЗ та охорони здоров'я України зокрема. Рівень ураження жіночого населення характеризується високими показниками та стабільним щорічним приростом захворюваності. У когорті хворих на РМЗ 22,5% становлять жінки репродуктивного та 47,1% – працездатного віку; ризик захво-

ріти мають 5,0% жіночого населення; пікових значень захворюваність на РМЗ досягає у віці 65–69 років. Високий рівень смертності від РМЗ та показник 5-річної виживаності 65,1% проти 80,0–91,0% у США та країнах ЄС значною мірою зумовлені недоліками в організації діагностично-лікувального процесу, зокрема виявленням 22,1% випадків захворювання у занедбаних стадіях та неотриманням спеціального лікування, 12,5% хворих на РМЗ ранньої стадії та 24,6% — занедбаної стадії щорічно. Суттєвий вплив на онкоепідеміологічну ситуацію в Україні та позитивні зміни в організації онкологічної допомоги хворим на РМЗ може здійснити впровадження селективних скринінгових програм за умови відповідного матеріально-технічного та кадрового забезпечення [38].

1.2 Рак молочної залози: клінічний аспект та основні підходи фармакотерапії

У клінічній практиці розрізняють первинно-операбельний, місцево-розповсюджений (первинно-неоперабельний) та метастатичний РМЗ. Первинно-операбельний РМЗ — умовне поняття, виділене спеціально для хірургічного лікування. Його визначення дозволяє вже на доопераційному етапі спланувати обсяг хірургічного втручання та комплексного лікування з урахуванням сучасних підходів до проблеми РМЗ [40, 41]. До нього відносять РМЗ при T1–T2, N0 або N1 за відсутності віддалених метастазів (M0).

На початку тисячоліття емпіричні представлення онкологів-клініцистів про РМЗ як гетерогенне захворювання отримали конкретні морфологічні докази [42].

РМЗ — це неоднорідна група пухлин, що відрізняються за морфологією, клінічним перебігом та чутливістю до лікування. Алгоритм лікування пацієнток із РМЗ обґрунтовується наявністю надійних діагностичних та прогностичних факторів, які визначають вибір відповідних схем і методів лікування [43].

Первинне обстеження пацієнток до лікувальних впливів усіх видів включає клініко-лабораторне дослідження, застосування інструментальних методів (мамографія, ультразвукове дослідження молочної залози і зон регіонарного метастазування, печінки і органів малого таза, магнітно-резонансну томографію (МРТ) молочних залоз, рентгенографію органів грудної порожнини, радіонуклідне дослідження кісток скелета з рентгенографією зон накопичення діагностичного препарату, за показаннями – комп'ютерну томографію [42, 43].

На даний час МРТ має найвищу чутливість для виявлення новоутворень у жінок на тлі добре розвиненої залозистої тканини, цей метод вважають найбільш інформативним при множинних вузлах РМЗ. МРТ з динамічним контрастним посиленням дозволяє достовірно виявляти васкуляризовані новоутворення молочних залоз, проводити диференційну діагностику. Завдяки високій чутливості в діагностиці РМЗ МРТ набуває все більшої популярності в скринінгу у жінок з груп ризику [43, 44].

Важливе місце в первинній діагностиці РМЗ належить патоморфологічному (цитологічному) дослідженню біопсійного матеріалу [45]. Чутливість цитологічного методу в діагностиці новоутворень молочної залози становить 99,1%, специфічність — 93,5%, точність — 98,0%. Неінформативний матеріал отримують у 13,5% спостережень. Основними факторами, що знижують ефективність цитологічного методу дослідження, є отримання неінформативного матеріалу і труднощі з проведенням диференціальної цитоморфологічної діагностики [45]. Прицільна тонкогolgкова аспіраційна біопсія під ультразвуковим контролем дозволяє встановити діагноз РМЗ на доклінічній стадії розвитку пухлини. Цей метод відносно простий, малоінвазивний і економічно доцільний, його точність для діагностики раку в новоутвореннях молочної залози становить 95,0% [46].

Визначення молекулярних підтипів РМЗ ґрунтується на результатах оцінки експресії в пухлинних клітинах рецепторів статевих гормонів (естрогенів (ER), прогестерону (PR), епідермального фактору росту (Her2/neu), а та-

кож маркера проліферативної активності клітин Ki-67. Оскільки окремі підтипи РМЗ характеризуються різними факторами ризику та прогнозом, такий розподіл пухлин обґрунтовує показання до схем та режимів терапії [41, 43, 47]. Вивчення кореляції між експресією генів та імуногістохімічними маркерами в пухлині дозволило виділити ряд так званих молекулярних субтипів РМЗ, визначення яких можливе у рутинній клінічній практиці [48, 49]. На основі імуногістохімічного дослідження експресії клітинами карциноми грудної залози рецепторів до естрогену та прогестерону (ER та PR), а також рецептора епідермального фактора росту 2-го типу (Her2/neu, ErbB2), РМЗ можна класифікувати на 4 молекулярні підтипи, які відрізняються між собою за прогнозом перебігу та відповіддю на медикаментозну терапію [16, 48, 50]. Молекулярні підтипи РМЗ, які мають важливе клінічне значення, наведені в табл. 1.1.

Виділяють люмінальний, HER2+ та тричі негативний (ТН) молекулярні підтипи РМЗ. До люмінальних відносяться пухлини, що експресують рецептори до ER і PR, і залежно від експресії Her2/neu їх класифікують на А (не експресують Her2/neu) і Б (експресують Her2/neu). HER2+ називаються пухлини з гіперекспресією Her2/neu та відсутністю ER та PR. Пухлини, негативні за трьома вище названими ознаками, відносяться до ТН (базальноподібного) РМЗ. Встановлено, що люмінальні типи пов'язані з менш агресивним перебігом та сприятливим прогнозом порівняно з HER2+ та ТН РМЗ [42, 43].

Люмінальний А підтип РМЗ має найвищу експресію кластера генів ER і низьку експресію маркерів проліферації, є показанням до проведення ендокринної терапії (ЕТ); чутливість до хіміотерапії (ХТ) є незначною [51].

При люмінальному В підтипі РМЗ спостерігають меншу експресію рецепторів гормонів, підвищену — маркерів проліферації і більш високий ступінь гістологічної злоякісності, ніж при люмінальному підтипі А.

Таблиця 1.1

Імуногістохімічний фенотип молекулярних підтипів РМЗ

Молекулярний фенотип	Імуногістохімічний фенотип					Поширеність, %
	ER	PR	HER2/neu	CK 5/6	EGFR	
Люмінальний А	+	+	—	—	—	56 - 61
Люмінальний В	+	+	+	—	—	9 - 16
HER2 позитивний	—	—	+	—	—	8 - 16
Basal-like (тричі негативний)	—	—	—	+	+	8 - 20

Примітки: ER – рецептори до естрогенів; PR – рецептори до прогестерону; HER2/neu – рецептори епідермального фактора росту II типу; CK – цитокератин; EGFR – рецептор епідермального фактору росту.

Для підтипу В характерні більш несприятливий прогноз та інший профіль відповіді на системну терапію: гормонотерапію (ГТ) і ХТ [41, 51].

Пухлини з фенотипом Her2/neu+ (люмінальний В/Her2/neu+, нелюмінальний/Her2/neu+) відмічають у хворих молодшого віку (переважно до 40 років), вони характеризуються множинними метастатичними ураженнями лімфатичних вузлів, відсутністю (або вкрай низькою експресією) рецепторів гормонів, більш високим рівнем експресії антигену Ki-67. Незалежно від експресії рецепторів гормонів складовою хіміотерапевтичного лікування в таких випадках є анти-Her2-терапія [41].

Тричі негативний РМЗ характеризується відсутністю експресії ER і PR, а також Her2/neu, його відмічають у 8–20% хворих на РМЗ, і він являє собою агресивну форму захворювання. Епідеміологічні та клінічні характеристики відрізняють його від інших підтипів — включають молодий вік на момент вста-

новлення діагнозу, більш високий ризик рецидиву та більш часте метастазування в легені та головний мозок, незважаючи на підвищену чутливість до ХТ. ТН підтип РМЗ пов'язаний з високою частотою мутації BRCA1 (людський ген-супресор пухлин; ген та протеїн, що з нього експресуються відповідають за репарацію ДНК), агресивним перебігом, відсутністю реакції на гормонотерапію та трастузумаб, низькою загальною та безрецидивною виживаністю [50, 53].

Найбільш сприятливим є люмінальний А підтип, який характеризується (при I стадії) мінімальною частотою рецидивів (6,5%), віддалених метастазів (1,6%), максимальним терміном до прогресування (48 міс.) і кращими показниками 5- і 10-річної безрецидивної виживаності (97,2 і 93,8% відповідно) [50, 53].

Ад'ювантна фармакотерапія з урахуванням біологічного підтипу РМЗ дозволяє знизити ризик подальшого прогресування на 74,0% і компенсувати негативний вплив інших клінічних і морфологічних факторів [47, 52, 54].

Перелік лікувальних заходів при РМЗ включає

- хірургічне лікування,
- неoad'ювантну та/або ад'ювантну променеву терапію (ПТ) і
- хіміотерапію (ХТ),
- ендокринну або гормонотерапію терапію (ЕТ або ГТ).

Хірургічні втручання можуть проводитися в обсязі мастектомії або як органозберігаючі операції (ОЗО). Зменшення обсягу хірургічного лікування РМЗ на початкових стадіях захворювання почали активно розробляти ще в 70-х роках минулого століття. На сьогодні існує безліч методик хірургічного лікування — від малоінвазивних до радикальних, варіабельних за кількістю етапів, наявністю та обсягом реконструктивних прийомів. Однак сьогодні не існує сформованої концепції, яка визначає достатній обсяг ОЗО, що дозволяє запобігти розвитку місцевого рецидиву. Частота місцевих рецидивів після ОЗО з ПТ становить 7,0%, при проведенні тільки ОЗО — 26,0% [55]. ОЗО при РМЗ — високоєфективний метод, який не тільки дає добрі онкологічні результати, а й за-

безпечує високу якість життя пацієнток. Показанням до проведення ОЗО вважають наявність пухлини до 3–4 см, тобто таке співвідношення розмірів пухлини і молочної залози, що дозволяє виконати радикальне втручання, моноцентричність новоутворення і відсутність даних про наявність регіонарного і віддаленого метастазування [55, 56]. Дослідження молекулярно-біологічних маркерів дозволяє розробити більш чіткі показання до ОЗО [57, 58, 59].

Мінімальним відступом від кордону передбачуваного ОЗО вважають тканини за межами патологічного вогнища шириною мінімум 1 мм [57, 60]. Біопсія сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) з достатньою точністю відображає поширеність РМЗ у лімфатичних шляхах і є стандартом при РМЗ на ранній стадії у пацієнток з клінічно негативним вузлом [61]. Вважається, що ризик регіонарного рецидиву РМЗ за відсутності ураження СЛВ невисокий, у таких хворих рекомендується не проводити пахвову лімфодисекцію, особливо за відсутності експресії гормональних рецепторів у пухлинних клітинах і низького ступеня злоякісності. Також вважається можливим уникнення проведення пахової лімфодисекції у пацієнток з ураженням 1 або 2 СЛВ після ОЗО, коли планується радикальна ПТ [62]. Перелічені результати залишаються суперечливими, що в основному пов'язано з невпевненістю щодо клінічної значущості мікрометастазів і ізольованих пухлинних клітин [57, 63].

Після 2005 р. обов'язковим компонентом органозберігаючого лікування є ПТ: у 50,3% пацієнток ОЗО доповнюється «бустом» на ложе видаленої пухлини [67]. Проблема ад'ювантної ПТ первинно операбельного РМЗ є досить актуальною. Традиційно багато суперечок викликає питання, що стосується термінів її проведення. За останні роки фокус клінічних досліджень змістився в напрямку вдосконалення методів ад'ювантної ПТ, що забезпечує короткі і більш зручні протоколи дистанційної та внутрішньотканинної ПТ. Застосовується прискорене опромінення всієї молочної залози, еквівалентне традиційній, більш тривалій ПТ, з контролем над пухлиною і косметичним результатом. При медіані спостереження 27 міс. локальні рецидиви і метастази відсутні. У 96% хворих

автори відзначили «хороший» косметичний ефект [68–73]. Припускають, що молекулярні підтипи РМЗ мають вплив на ефективність ПТ молочної залози [74–76].

Застосування неоад'ювантної терапії при відносно операбельних і неоперабельних формах РМЗ у даний час є стандартом. Однак при операбельному РМЗ застосування передопераційної ХТ є предметом дискусії. Багато років у неоад'ювантному лікуванні РМЗ лідируючі позиції займали антрациклінові антибіотики. До поточного моменту численні дослідження підтвердили високу ефективність комбінованого використання антрациклінів і таксанів. Таке поєднання дозволило досягти ще більшої частоти повної морфологічної регресії і поліпшити показники виживаності хворих на РМЗ [62, 77]. Частота використання неоад'ювантної системної терапії при операбельному РМЗ наразі підвищується у зв'язку з її перевагами, які включають можливість проведення органозберігаючої хірургії, поліпшення безрецидивної виживаності і можливість раннього визначення відповіді на системне лікування *in vivo*. Найважливіший параметр для успіху лікування і поліпшення загальної виживаності — досягнення повної патоморфологічної відповіді (pathologic complete response — pCR), хоча показник pCR у пацієток з люмінальними А пухлинами може бути менш інформативним. Виділення підгруп пацієток з високими показниками pCR дозволяє виконувати менш агресивні хірургічні або радіологічні втручання. Пацієтки, що не досягають pCR, можуть бути кандидатками на післяопераційні клінічні випробування з використанням нових режимів системного лікування [63, 78].

Найбільш значущим стало впровадження в повсякденну клінічну практику ад'ювантної системної терапії у хворих на первинно операбельний РМЗ. До 2000 р. ад'ювантне системне лікування було відсутнє у 70% пацієток, після 2005 р. ЕТ, ХТ або їх поєднання стали застосовуватися більш ніж у 84,0% спостережень, що призвело до 4-кратного (з 43,0 до 9,9%) зниження частки рецидивів захворювання і, як наслідок, до поліпшення віддалених результатів ліку-

вання [66, 79]. Рішення щодо ад'ювантної ХТ при первинно операбельному РМЗ в минулому приймалося винятково на підставі клініко-патоморфологічних ознак. Біологічні підтипи РМЗ на сьогодні успішно клінічно розрізняються за перебігом і чутливістю до різних видів системного лікування, що вимагає різної терапевтичної тактики. Рекомендації передбачають використання антрациклінів і таксанів у хворих з люмінальним В підтипом, при ХТ РМЗ рекомендується використання антрациклінів, таксанів і алкілюючих агентів. При люмінальному В підтипі додавання ХТ до ГТ залежить від експресії ER. ХТ не рекомендується більшості пацієнток з люмінальним А РМЗ (чутливий до ГТ, низька проліферація пухлинних клітин). Загалом відомості щодо додавання ад'ювантної ХТ до ГТ у хворих з ER+ РМЗ є найменш однозначними [80–82].

Існує кілька терапевтичних підходів і схем ХТ для лікування РМЗ. Найбільш вивченими є схеми, засновані на використанні доцетакселу і антрациклінів [63, 83]. Застосовують 2 основні стратегії: послідовна і комбінована поліхіміотерапія доцетакселом та антрациклінами. У пацієнток з Her2/neu+ РМЗ і розміром пухлини <2 см (pT1b-cN0M0) експерти рекомендують неантрациклінові режими, що включають паклітаксел і таргетний препарат трастузумаб упродовж 1 року, у той час як при більш поширеному захворюванні лікування має починатися з антрациклінів з подальшим одночасним застосуванням таксанів і трастузумабу [84, 85]. У деяких великих рандомізованих дослідженнях показана важлива роль доцетакселу в ад'ювантному лікуванні Her2/neu+ РМЗ ранніх стадій з наявністю і відсутністю ураження регіонарних лімфатичних вузлів щодо зниження ризику рецидиву хвороби і смертності, спричиненої її прогресуванням [62, 63, 86, 87]. Таким чином, використання оцінки молекулярних підтипів зменшує складність вибору лікування раннього РМЗ.

ЕТ займає важливе місце в лікуванні рецептор-позитивного РМЗ, дозволяючи отримувати хороші результати при низькій токсичності. При призначенні ЕТ, крім клінічних даних, необхідно враховувати рівень Ki-67 і Her2-статус. До препаратів, найбільш ефективних в першій лінії, відносять тамок-

сифен (використання до 5 років), нестероїдні й стероїдні інгібітори ароматази (від 2 до 5 років), фулвестрант. У разі неефективності 1-ї лінії терапії можливий перехід на 2-гу і наступні лінії ГТ [66, 88, 89]. Тамоксифен широко використовується в терапії і профілактиці рецидивів естроген-залежних форм РМЗ, однак наявність таких ускладнень, як венозні тромбози, тромбоемболії, рак ендометрія, представляє певну проблему при використанні цього препарату [59, 62, 90]. Для жінок у період менопаузи тамоксифен є стандартом лікування. З огляду на ризик смерті від раку ендометрія (0,4% для пацієнтів, що приймають тамоксифен 10 років, 0,2% для тих, що приймають тамоксифен 5 років) і зниження ризику смерті від РМЗ (абсолютне значення 2,8%), можна зробити висновок, що користь від прийому тамоксифену протягом 10 років перевищує ризик ускладнень [91, 92, 93]. У хворих на гормонозалежні пухлини перехід на прийом інгібіторів ароматази після 5-річного прийому тамоксифену супроводжується зниженням ризику рецидиву і смерті. Єдиним ефективним препаратом вибору в разі рецидиву РМЗ залишається фулвестрант [94, 95, 96].

Незважаючи на те що ЕТ є основним видом лікування хворих на гормоночутливий РМЗ, отримати відповідь на проведене лікування вдається не в усіх випадках. Йдеться про розвиток первинної (*de novo*) і вторинної (набутої) резистентності до проведеної раніше ГТ, у ряді випадків є цілком обґрунтованою відмова від продовження ГТ із подальшим початком ХТ [97, 98, 99, 100, 101].

Сучасна таргетна терапія РМЗ включає

- препарати, що діють на рецептор Her2/neu (моноклональні антитіла трастузумаб, пертузумаб; пероральні інгібітори тирозинкінази лапатиніб і нератиніб), а також
- інгібітори mTOR,
- антиангіогенні препарати та
- інгібітори поліаденозиндифосфатрибози (PARP).

Терапія препаратом трастузумаб проводиться тільки у пацієток з рівнем гіперекспресії Her2/neu+++ або з підтвердженою ампліфікацією гена Her2/neu.

Результати лікування трастузумабом в поєднанні з сучасними режимами ХТ і ГТ вказують на те, що його застосування в ад'ювантному режимі у хворих на операбельний РМЗ підвищує виживаність, знижує ризик розвитку рецидиву, виникнення віддалених метастазів і добре переноситься, що дозволяє широко використовувати його в клінічній практиці. При цьому певна група Her2/neu+ хворих може уникнути призначення цитотоксичної ХТ [102–107]. Проблемними питаннями залишаються визначення тривалості застосування і механізм розвитку стійкості до цього препарату [108].

Стандартом ад'ювантної терапії трастузумабом Her2/neu+ РМЗ ранніх стадій залишається однорічне застосування [109, 110].

Важливу клінічну проблему становить резистентність до анти-Her2-препаратів, яку відмічають як при ранніх, так і при поширених стадіях захворювання. У частини пацієток розвивається резистентність до препарату, а частина хворих початково нечутливі до нього. Сьогодні можливості терапії Her2/neu+ РМЗ значно розширилися за рахунок появи нових препаратів — пертузумабу і Т-ДМ1.

У деяких дослідженнях продемонстрована ефективність застосування малої молекули інгібітора Her2/neu і EGFR лапатінібу в різних комбінаціях [111, 112]. Поява нових клінічних даних щодо вже використовуваних у рутинній практиці таргетних препаратів та їх комбінацій призводить до закономірної еволюції терапевтичних підходів.

Гермінальні мутації в генах BRCA1/2 асоційовані з підвищеним ризиком розвитку пРГЗ/мРГЗ та несприятливим прогнозом для таких пацієнтів [113]. Водночас мутації в генах BRCA1/2 виявляють у менш ніж 5,0% хворих із мРГЗ [114, 115, 116, 117]. Для пацієнтів з мутаціями BRCA1/2 характерними є гірші показники виживаності, специфічної для РМЗ, порівняно із такими у хворих із BRCA-негативним та спорадичним РМЗ [3]. Продemonстровано, що пригнічення активності полі(АДФ-рибоза)-полімераз (англ. poly(ADP-ribose) polymerase — PARP) блокує здатність пухлинних клітин ефективно відновлювати пошко-

дження ДНК [7]. Починаючи з 2018 р., Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) схвалено два інгібітори PARP, а саме олапариб і талазопариб, для лікування дорослих пацієнтів із BRCA-асоційованим HER2-негативним мРМЗ [118, 119].

У жовтні 2018 р. на основі даних, отриманих у дослідженні III фази EMBRACA (NCT01945775), FDA схвалено талазопариб для застосування у дорослих пацієнтів із BRCA-асоційованим HER2-негативним мРМЗ та пРМЗ [120, 121, 122]. У дослідженні EMBRACA порівнювали ефективність та профіль безпеки талазопарибу з терапією на вибір лікаря (капецитабін, ерибулін, гемцитабін та вінорельбін) у пацієнтів з поширеним РМЗ з діагностованою гермінальною мутацією BRCA1/2. У цьому дослідженні продемонстровано статистично значуще підвищення виживаності без прогресування (ВБП) на тлі застосування талазопарибу (медіана ВБП становила 8,6 проти 5,6 міс. у групах талазопарибу та контролю відповідно; відносний ризик (ВР) 0,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–0,71; $p < 0,001$) і значно вища частота об'єктивної відповіді (62,6% проти 27,2%; ВР 5,0; 95% ДІ 2,9–8,8; $p < 0,001$) [123, 124]. Медіана тривалості відповіді на терапію у групі талазопарибу становила 6,9 міс., тоді як у групі монокіміотерапії цей показник становив 3,9 міс. [125].

Великий інтерес викликає блокада шляхів mTOR, тому що взаємодії білка mTOR відіграють важливу роль у клітинних функціях, включаючи проліферацію, метаболізм, ріст і виживаність. Активація сигнального шляху mTOR – ключовий адаптивний механізм розвитку резистентності до ЕТ при РМЗ, а використання інгібіторів mTOR може відновлювати чутливість пухлини до ЕТ [119].

Еверолімус – вибірковий інгібітор mTOR, порушує трансляцію кодованих мРНК основних протеїнів, що беруть участь у регуляції клітинного циклу, гліколізу і адаптації клітин до гіпоксії. Ефективність та безпека еверолімусу в лікуванні гормон-позитивного РМЗ вивчена у великих рандомізованих дослі-

дженнях. Препарат показав високу клінічну ефективність, підтверджену даними морфологічного дослідження пухлини [126, 127].

Молекулярна класифікація міцно увійшла в клінічну практику, що дозволяє підвищити цінність звичайних клінічних особливостей пухлини в прогнозі місцевого рецидиву РМЗ [128].

Таким чином, молекулярні підтипи, чутливість або резистентність пухлин до тих чи інших ЛЗ суттєво впливають на результати лікування хворих на РМЗ. Незважаючи на те, що молекулярна класифікація пухлин міцно увійшла в клінічну практику, стандартні схеми ХТ, ЕТ і таргетної терапії, що існують на сьогодні, не завжди виправдовують сподівання на результативність лікування. Усе більше дослідників обирають стратегію застосування персоналізованого підходу до лікувальної тактики у хворих на РМЗ із використанням комплексу лікувальних впливів у конкретної пацієнтки після вивчення чутливості пухлини до засобів ХТ, застосування таргетної терапії, того чи іншого профілю мікроРНК.

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) і сьогодні воєнний стан в Україні спричинили додаткові складні проблеми у наданні допомоги онкологічним хворим, труднощі у продовженні лікування раку. Відвідування лікарень, обстеження, лікування мають потенційні труднощі, які піддають пацієнтів ризику. У цій ситуації існує потреба в удосконаленні підходів до лікування пацієнток із РМЗ, щоб проводити його не тільки ефективно, але й безпечно [129, 130].

Отже, виражена гетерогенність РМЗ і виділення підтипів цього захворювання, що засноване на клініко-морфологічних, молекулярно-генетичних, епідеміологічних та інших підходах, а також помітні відмінності у факторах ризику дозволяють говорити, що питання щодо лікування хворих на РМЗ остаточно не вирішено. Тим не менш сучасний рівень знань про молекулярні механізми виникнення і розвитку РМЗ, його чутливості або резистентності до різних препаратів і впливів дозволяє розробляти перехід від усереднених стан-

дартних схем терапії до призначення лікування відповідно до індивідуальних особливостей пацієнтки і біологічних характеристик пухлини. Крім того, поглиблення розуміння біології РМЗ є ключем до розуміння розвитку місцевого рецидиву та віддалених метастазів після радикального лікування.

1.3 Лікарські засоби для лікування ER/PR-позитивного Her/neu-негативного РМЗ: клініко-фармакологічна характеристика та аналіз доказів ефективності

У більшості випадків РМЗ залишається гормонозалежною та гормоночутливою пухлиною. Ендокринна (гормональна) терапія пухлин — пріоритетний та перспективний напрямок лікування та профілактики в онкології, в основі якого лежить таргетно-молекулярний вплив на ракові клітини. Саме у випадках гормонозалежних пухлин гормонотерапія є частиною ад'ювантного лікування. Ендокринну терапію також можна проводити як паліативну при метастатичних формах РМЗ, а також у неоад'ювантному режимі для зменшення розмірів первинної пухлини.

Вибір ЕТ залежить від рецепторного статусу пухлини, віку жінки та її менструальної функції, а також від групи ризику рецидиву хвороби. Фармакотерапія ER/PR-позитивного Her/neu-негативного РМЗ сьогодні є складною і багатокомпонентною, включаючи препарати ендокринної і таргетної терапії [131]

- антиестрогенні препарати:
- селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM): тамоксифен, тореміфен. Вони допомагають зупинити появу раку, блокуючи рецептори гормонів, запобігаючи зв'язуванню гормонів з ними;
- селективні деградатори естрогенових рецепторів (SERD): елацестрант і фулвестрант діють шляхом блокади та пошкодження рецепторів естрогену;
- інгібітори ароматази (ІА): анастрозол, екземестан і летрозол;

- прогестини та андрогени: агоністи лютеїнізуючого гормону, припиняють вироблення естрогену яєчниками, що призводить до тимчасової менопаузи: гозерелін і лейпролід;
- інгібітори CDK 4/6: абемацикліб, палбоцикліб і рибоцикліб іноді використовуються з ІА або фулвестрантом для ГТ;
- інгібітори mTOR: еверолімус, який покращує ефективність препаратів ЕТ у жінок, які пережили менопаузу;
- інгібітор P13K: алпелісіб, який можна використовувати з фулвестрантом у жінок з поширеним R+, HER2-негативним РМЗ із мутацією гена PIK3CA;
- моноклональні антитіла: сацитузумаб говітекан – моноклональне антитіло з приєднаним хіміотерапевтичним препаратом. Він використовується для лікування деяких прогресуючих HR+, HER2-негативних форм РМЗ.

Перший селективний модулятор естрогенових рецепторів тамоксифен був схвалений FDA у 1977 році для лікування жінок із прогресуючим РМЗ та через кілька років для ад'ювантної терапії первинного РМЗ. Протягом десятиліть тамоксифен був найбільш використовуваним засобом для ендокринного лікування на всіх стадіях ER+ РМЗ і включений до списку основних препаратів ВООЗ для лікування РМЗ. За оцінками експертів, понад 500 000 жінок сьогодні живі завдяки терапії тамоксифеном, а мільйони інших отримали користь від паліативного лікування та подовженого безрецидивного виживання. Тамоксифен використовується для неoad'ювантного, ад'ювантного та метастатичного лікування ER+ інвазивного РМЗ [132], а також для запобігання рецидивам після хірургічного лікування ER+ протокової карциноми *in situ* і для профілактики РМЗ у пацієнтів з високим ризиком [133]. Мета-аналіз, який оцінював понад 5000 пацієнтів, які отримували тамоксифен для лікування мРМЗ, показав загальну частоту відповіді у 34% хворих та рівень клінічної користі у 53% [134].

Інгібітори ароматази (ІА) пригнічують рівень естрогену в плазмі у жінок у постменопаузі шляхом пригнічення або інактивації ароматази, ферменту, відповідального за синтез естрогенів з андрогенних субстратів. На відміну від та-

моксифену, ІА не мають часткової агоністичної активності. У жінок у постменопаузі, у яких синтез естрогену відбувається переважно в периферичних тканинах, ІА третього покоління (анастрозол, летрозол і екземестан) продемонстрували ефективність при зниженні рівня циркулюючого естрогену [135, 136]. Після кількох десятиліть домінування терапії тамоксифеном у першій лінії лікування ER+ мРМЗ, ІА стали переважним способом терапії приблизно два десятиліття тому. Клінічні випробування, у яких порівнювали терапію першої лінії з ІА та тамоксифеном, добре підсумовані [137]. Крім того, окремі випробування показали, що ІА є однією з переважних стратегій неад'ювантної та ад'ювантної терапії для вибраних груп пацієнтів із ранньою стадією ER+ РМЗ [138]. Анастрозол і летрозол є нестероїдними інгібіторами, що оборотно зв'язуються з ароматазою, тоді як екземестан є стероїдним інгібітором, який необоротно зв'язується з ферментом [139]. Хоча немає жодних клінічних доказів, які демонструють, що будь-який ІА кращий за інший, очевидно, що ІА перевершують тамоксифен, і це було продемонстровано в основному метааналізі 8504 пацієнтів із ER+ мРМЗ, що задокументував кращу виживаність з ІА порівняно з тамоксифеном (BP=0,89; 95% ДІ: 0,80–0,99) [140].

Селективні деградатори естрогенових рецепторів (SERDs), прикладом яких є фулвестрант, є класом ендокринних препаратів, які діють шляхом зв'язування з ER і індуюють швидку їх деградацію, тим самим роблячи рецептор недоступним або нереагуючим на естроген. Ці препарати послаблюють здатність ER активувати транскрипцію генів, а також збільшують оборот і деградацію ER, що призводить до глибокого пригнічення сигналізації естрогену. Ключовою характеристикою SERDs, яка відрізняє їх механізми дії від механізмів SERMs, є те, що фулвестрант постійно знижує рівні рецепторів естрогену та прогестерону в пухлині та інших тканинах, не маючи агоністичного ефекту. Застосування субоптимальної дози фулвестранту продемонструвало, що він був таким же ефективним, як і анастрозол, при невдачі тамоксифену [141]. Опубліковані рандомізовані клінічні дослідження показали, що лікування

вищими дозами фулвестранту покращує контроль захворювання та покращує виживаність без прогресування порівняно з анастрозолом у пацієнтів із HR+ мРГЗ, які раніше не піддавалися ЕТ [142]. Було доведено, що фулвестрант є корисним у лікуванні поширеного РМЗ, і станом на 2016 рік він був схвалений як монотерапія в першій лінії лікування ER+ мРМЗ за результатами дослідження FALCON [142, 143]. Фулвестрант не схвалений для ранньої стадії або неоад'ювантного лікування РМЗ. Дослідження ALTERNATE, призначене для оцінки використання фулвестранту в неоад'ювантній терапії ER+ ранньої стадії РМЗ, показало, що ані фулвестрант, ані схема лікування фулвестрант+анастрозол не покращили частоту ендокринно-чутливих захворювань, порівняно з лише анастрозолом у хворих на місцево-поширений ER+ HER2-BC РМЗ [144].

Фулвестрант був спочатку схвалений у 2002 році в дозі 250 мг внутрішньом'язово кожні 28 днів [146]. Проте подальші дослідження показали сильний дозозалежний фармакологічний ефект фулвестранту, що призвело до зміни рекомендованої дози до 500 мг внутрішньом'язово кожні 28 днів із навантаженням на 1, 14 і 28 дні. Спочатку спостерігався сильний дозозалежний фармакологічний ефект у NEWEST неоад'ювантному дослідженні, де було показано, що доза 500 мг фулвестранту більш ефективно зменшує пухлину Ki67 порівняно з дозуванням 250 мг [147]. Дослідження III фази CONFIRM рандомізували пацієнтів у постменопаузі із ER+ мРГЗ з прогресуванням після тамоксифену або ІА для отримання фулвестранту 250 або 500 мг (дні 0, 14, 28 і кожні 28 днів після цього). Обидві дози мали подібний профіль ефективності і безпеки. Використання вищої дози було пов'язано зі статистично значущим більш тривалим періодом ВБП. Пізніше було повідомлено про загальну виживаність (ЗВ), яка показала суттєву різницю в 4,1 місяця ($P=0,02$) на користь дози 500 мг фулвестранту [148, 149]. Після цього дослідження затверджену дозу фулвестранту було оновлено до 500 мг внутрішньом'язово щомісячно з навантажувальною дозою [149]. Значне покращення ВБП порівняно з анастрозолом було вперше поміче-

но у дослідженні фази II [150], де перевага віддавалася фулвестранту порівняно з анастрозолом, і пізніше було підтверджено в дослідженні фази III FALCON [142]. Результати включали покращення медіани ВБП до 16,6 місяців (95% ДІ: 13,83–20,99) у групі фулвестранту порівняно з 13,8 місяцями (11,99–16,59) у групі порівняння. Крім того, результати подальшого аналізу даних у цьому дослідженні продемонстрували, що покращення ВБП при застосуванні фулвестранту порівняно з анастрозолом переважно спостерігалось у пацієнтів із невісцеральними метастатичними захворюваннями, і для розуміння цього висновку необхідні подальші дослідження. Важливо відзначити, що пацієнти в цьому дослідженні не піддавалися ад'ювантній ЕТ, популяція пацієнтів, щодо якої існує брак даних, особливо в розвинених країнах, де більшість випадків РМЗ діагностується за допомогою скринінгу, що обмежує можливість узагальнення висновків. Мабуть, найважливіший висновок із цієї серії досліджень фулвестранту полягає в тому, що препарати типу SERD слід вивчати далі, особливо в ад'ювантних умовах, де покращена ендокринна терапія матиме найбільший вплив.

Агоністи рецепторів естрогену та прогестерону. Декілька альтернативних гормональних методів лікування використовувалися зі змінним успіхом протягом останніх десятиліть і залишаються варіантами, які слід розглядати з метою відстрочки ХТ прогресуючого захворювання якомога довше. Мегестролу ацетат і естрадіол є більш дешевими варіантами, які необхідно враховувати особливо в країнах з низьким рівнем доходів.

Прогестини (мегестролу ацетат і медроксипрогестерон) мають ефективність, але пов'язані з такими побічними ефектами, як збільшення ваги, затримка рідини та підвищення ризику тромбоемболічних подій [151-154]. Середні та високі дози естрадіолу або діетилstilbестролу парадоксально використовували для лікування ER+ мРМЗ з аналогічними показниками відповіді порівняно з тамоксифеном, але з вищим профілем токсичності [155-157]. Естрадіол можна вводити в дозі 6 мг на добу, що виявилось таким же ефективним і менш токсич-

чним, ніж рекомендована раніше добова доза 30 мг [155]. Щоб уникнути гіперкальціємії, слід одночасно застосовувати бісфосфонати, а в останні 5 днів місяця – медроксипрогестерону ацетат, щоб уникнути дисфункціональної маткової кровотечі. Ідеальними пацієнтами для терапії естрадіолом є ті пацієнти, які зазнали тривалого контролю захворювання за допомогою ІА до прогресування захворювання.

Комбінація ендокринних засобів. Логічним підходом до підвищення ефективності ЕТ є комбінування різних класів агентів. Дослідження, у яких порівнювали комбінацію фулвестранту з анастрозолом проти монотерапії анастрозолом, показали суперечливі результати. Дослідження SWOG 0226 повідомило про переваги за показниками ефективності ЗВ та ВБП на користь комбінованої групи [158]. Однак дослідження FACT не показало жодних клінічних переваг комбінації [159]. Аналіз підгруп цих досліджень показав, що переваги, ймовірно, були обмежені пацієнтами, які раніше не отримували ад'ювантного тамоксифену, і відмінності в критеріях відповідності досліджень, ймовірно, пояснюють суперечливі результати. Крім того, дослідження SoFEA показало, що комбінація фулвестранту з анастрозолом не є більш ефективною, ніж монотерапія фулвестрантом або екземестаном у пацієнтів із HR+ мРГЗ, який прогресував, після терапії першої лінії анастрозолом або летрозолом. Знову ж таки, аналіз підгруп показав, що ті пацієнти з експресією як ER, так і PR, сурогатом фенотипу, більш чутливого до гормонів, можуть досягти значної користі [160]. Грунтуючись на цій інформації, можна припустити, що пацієнти з РМЗ на поширених стадіях і пацієнти з високоендокриночутливими пухлинами можуть отримати найбільшу користь від комбінованої ЕТ [161].

Отже, ЕТ РМЗ має у своєму арсеналі як антиестрогенні препарати, такі як тамоксифен, фульвестрант, так і такі, що пригнічують функцію естрогенів, — інгібітори ароматази (ІА) стероїдні (екземестан) і нестероїдні (анастрозол і летрозол) [162].

Попри ці досягнення, наявність первинної (de novo, присутньої до лікування) або набутої (що розвинулася під час терапії) резистентності до ЕТ залишається серйозною клінічною проблемою. Генетичні та біологічні дослідження раку, кількість яких збільшується, свідчать про важливу роль сигнальних шляхів PI3K/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase / mammalian target of rapamycin) і CDK4/6-Rb (cyclin-dependent kinase 4/6-retinoblastoma) в розвитку резистентності і використанні більш ефективних комбінацій для лікування HR+ підтипів РМЗ [161, 163]. Такі комбінації ендокринної терапії з еверолімусом (інгібітор mTOR – mammalian target of rapamycin) і новим класом препаратів інгібіторів циклінзалежних кіназ CDK4/6 швидко трансформували алгоритми точного лікування гормонозалежного поширеного РМЗ.

Інгібітори mTOR. Дерегуляція функції шляху PI3K/AKT/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/ mammalian target of rapamycin) була описана в різних типах пухлин, особливо РМЗ, і корелювала з патогенезом раку з резистентністю до терапії та прогресуванням пухлини [170]. Численні доклінічні дані вказують на значні перехресні зв'язки між сигнальними шляхами PI3K/Akt/mTOR і ER [171, 172]. Інгібітор mTOR еверолімус був схвалений FDA для лікування HR+ мРМЗ у комбінації з екземестаном після неефективності нестероїдних ІА на підставі переваг ВБП, встановлених у дослідженні BOLERO2 [173]. Дослідження BOLERO-2 було першим клінічним дослідженням III фази, яке продемонструвало переваги ВБП за допомогою інгібування одного з активованих адаптивних шляхів, що опосередковують стійкість до ЕТ. У цьому дослідженні рандомізували пацієнтів у постменопаузі з ER+ мРМЗ з попереднім впливом анастрозолу або летрозолу на терапію еверолімусом у комбінації з екземестаном проти монотерапії екземестаном. При середньому періоді спостереження 18 місяців у пацієнтів у групі еверолімусу був значно знижений ризик прогресування захворювання з ВБП 7,8 проти 3,2 місяців у групі плацебо (ВР=0,45; 95% ДІ: 0,38–0,54, $P<0,0001$) [173]. Користь була стабільною незалежно від таких факторів, як попередній вплив ЕТ та наявність вісцеральних ме-

тастазів. Незважаючи на клінічні переваги та статистично значуще збільшення ВБП, ця комбінація не принесла жодної користі в ЗВ [174]. Крім того, половина пацієнтів у групі еверолімусу мала токсичність 3/4 ступеня: стоматити, порушення функції печінки, анемія та гіперглікемія. Тим не менш, ретроспективний аналіз підтвердив, що використання еверолімусу не вплинуло негативно на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HR-QOL) [175].

Фулвестрант у дозі 500 мг та еверолімус у дозі 10 мг на добу були протестовані у пацієнтів із ER+ мРМЗ після прогресування ІА. Це дослідження показало значне покращення ВБП при застосуванні комбінації інгібіторів mTOR і фулвестранту (медіана ВБП становила 10,4 місяця в експериментальній групі проти 5,1 місяця в групі лише ЕТ; ВР=0,61, 95% ДІ: 0,40–0,92; стратифікований log-rank P=0,02). Однак токсичність 3-го ступеня частіше спостерігалася в комбінованій групі порівняно з монотерапією фулвестрантом (53% проти 23%). Крім того, нещодавно представлене дослідження MANTA також підкреслило переваги поєднання фулвестранту з еверолімусом. Пацієнти, у яких хвороба прогресувала після попереднього використання ІА, були рандомізовані для лікування фулвестрантом, фулвестрантом плюс РІЗК вістусертиб або фулвестрант плюс еверолімус. ВБП пацієток, лікованих фулвестрантом плюс еверолімус, була вищою, ніж у тих, кого лікували фулвестрантом плюс вістусертиб або монотерапія фулвестрантом (12,3 проти 7,6 місяців, ВР=0,63, 95% ДІ: 0,45–0,9, P=0,1) [176]. Таким чином, еверолімус залишатиметься корисним підходом до ендокринної терапії резистентного РМЗ.

Інгібітори CDK4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6). Найвизначнішим прогресом у лікуванні мРМЗ за останні кілька років, безсумнівно, стало впровадження нового класу препаратів, інгібіторів CDK4/6, у поєднанні з ендокринним препаратом [177, 178]. Три препарати (палбоцикліб, рибоцикліб і абемацикліб) були схвалені та включені в клінічну практику в комбінації з ЕТ як у першій, так і в другій лінії.

Палбоцикліб був першим інгібітором CDK4/6, схваленим FDA у 2015 році, і це сполука з найбільш зрілими даними щодо оцінки її ефективності та безпеки в різних клінічних умовах. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що палбоцикліб був пов'язаний із пригніченням росту пухлини [179]. Наступні результати дослідження I фази, у якому палбоцикліб комбінували з летрозолом, показали 41% часткової відповіді та 30% стабільного захворювання після зміни графіка через частоту нейтропенії 3/4 ступеня. Перші вагомі докази клінічної активності спостерігалися в дослідженні PALOMA 1, рандомізованому двогруповому дослідженні II фази за участю 165 пацієнтів, яке порівнювало палбоцикліб+летрозол проти плацебо+летрозол і продемонструвало 20,2 проти 10,2 місяців медіани ВБП [180]. Хоча найчастішою побічною реакцією була нейтропенія (54%), нейтропенічна лихоманка не була частим ускладненням. У 2016 році було опубліковано дослідження PALOMA-2, рандомізоване двогрупове дослідження III фази у співвідношенні 2:1 із застосуванням летрозолу з палбоциклібом і лише летрозолом. Сюди було включено 666 пацієнтів, які раніше не отримували лікування метастатичного захворювання. Проте принаймні 48% отримували (нео)ад'ювантну ХТ та 56% ад'ювантну ГТ. Випробування було позитивним щодо первинної кінцевої точки, а медіана ВБП становила 24,8 проти 14,5 місяців, що надає перевагу експериментальній групі (HR, 0,58; 95% ДІ: 0,46–0,72, $P<0,000001$) [181]. Дослідження III фази PALOMA-3 було розроблено для порівняння палбоциклібу в комбінації з фулвестрантом проти монотерапії фулвестрантом у пацієнтів з ER-позитивним / HER-2-негативним мРМЗ, у яких стався рецидив або прогресування на фоні попередньої ЕТ [182]. У 521 пацієнтки дослідження PALOMA-3 показало підвищення медіани ВБП на 9,2 місяця (95% ДІ: 7,5 – не піддається оцінці) для групи палбоциклібу+фулвестрант порівняно з 3,8 місяцями (95% ДІ: 3,5–5,5 місяців) для групи плацебо+фулвестрант (BP=0,42; $P<0,001$).

Попередньо запланований аналіз підгруп азіатських пацієнтів, включених у дослідження PALOMA-3, показав аналогічні переваги ВБП при застосуванні

палбоциклібу, з вищою частотою нейтропенії 3-4 ступеня (92%) і фебрильної нейтропенії (4,1%) [183]. Середній час до погіршення загальної оцінки HR-QOL не був досягнутий, але надавав перевагу групі палбоциклібу порівняно з групою монотерапії ET (BP=0,641, 95% ДІ: 0,45–0,91) [184]. За результатами PALOMA-3 FDA у 2016 році схвалило палбоцикліб у комбінації з фулвестрантом для лікування жінок з ER-позитивним/HER2-негативним мРМЗ після прогресування захворювання з попередньою ET [185].

Рибоцикліб є ще одним інгібітором CDK4/6 із подібними фармакологічними властивостями та терапевтичними ефектами, як палбоцикліб. У першій лінії дослідження MONALEESA II рандомізували лікування 668 пацієнтів, які отримували летрозол плюс плацебо або рибоцикліб у дозі 600 мг на день, три тижні та один тиждень перерви. Дослідження досягло основної кінцевої точки, оскільки тривалість ВБП була значно довшою в групі рибоциклібу (BP=0,56; 95% ДІ: 0,43–0,72). Через 18 місяців показник ВБП становив 63% (95% ДІ: 54,6–70,3%) у групі рибоциклібу та 42% (95% ДІ: 34,8–49,5%) у групі плацебо. Покращені результати ефективності зберігалися при більш тривалому спостереженні, і на момент другого проміжного аналізу медіана ВБП становила 25,3 місяців у групі рибоциклібу та 16 місяців у групі плацебо (BP=0,56, 95% ДІ: 0,45–0,7). Профіль побічних ефектів рибоциклібу дуже схожий на палбоцикліб, причому найпоширенішими проявами токсичності є афебрильна нейтропенія та втома. Подовження інтервалу QT було описано у кількох пацієнтів у дослідженні MONALEESA II. Побічні реакції були оборотними та купірувалися корекцією дози або перервами. Рекомендації щодо лікування рибоциклібом включають моніторинг ЕКГ. Нещодавно опубліковане дослідження MONALEESA 7 оцінювало виключно популяцію в пременопаузі в першій лінії лікування. Пацієнтки були рандомізовані для прийому рибоциклібу або плацебо плюс гозерелін (для пригнічення функції яєчників) і ІА або тамоксифен. Медіана ВБП становила 23,8 проти 13,0 місяців (BP=0,55, 95% ДІ: 0,44–0,69; $P<0,0000001$) на користь групи рибоциклібу [186].

Абемацикліб є третім інгібітором CDK4/6, схваленим для лікування ER+ HER2-негативного MBC. Було розроблено два дослідження III фази, які оцінювали комбінацію абемациклібу з ЕТ для ER-позитивних пацієнтів з MBC [187, 188]. MONARCH 3 – це дослідження III фази, призначене для порівняння комбінації абемациклібу в дозі 150 мг двічі на день у поєднанні з анастрозолом або летрозолом у порівнянні з плацебо як перша лінія терапії [188]. Нещодавно представлені результати показали, що медіана ВБП ще не була досягнута в групі абемациклібу порівняно з 14,7 місяцями лише з нестероїдним ІА (ВР=0,543; 95% ДІ: 0,409–0,723; P=0,000021). У пацієнтів із захворюванням, яке можна було визначити, зниження ВР становило 59,2% з інгібітором CDK4/6 і 43,8% у контрольній групі (P=0,004). Дослідження III фази MONARCH 2 порівнювало комбінацію абемациклібу з фулвестрантом у жінок з ER+ HER2-негативним мРМЗ із прогресуванням захворювання під час прийому неoad'ювантної або ад'ювантної ЕТ протягом менш ніж 12 місяців після закінчення ад'ювантної ЕТ або під час лікування першої лінії для прогресуючої хвороби [187]. За участю 669 пацієнтів це дослідження показало, що абемацикліб і фулвестрант збільшували ВБП порівняно з плацебо і фулвестрантом (медіана 16,4 проти 9,3 місяців; ВР=0,55, P<0,001). Найчастішими побічними ефектами будь-якого ступеня важкості абемациклібу порівняно з плацебо були: діарея (86,4% проти 24,7%), нейтропенія (46% проти 4%), нудота (45,1% проти 22,9%) та втома (39,9% проти 26,9%). Діарея зазвичай виникала під час першого циклу і ефективно контролювалася за допомогою протидіарейних препаратів і зменшення дози. Дослідження II фази MONARCH 1 було розроблено для оцінки безпеки та ефективності монотерапії абемациклібом у пацієнтів з рефрактерним ER-позитивним мРМЗ [189]. Жінки з ER-позитивним/Her2-негативним мРМЗ з прогресуванням захворювання після попередньої ЕТ та 1 або 2 схем хіміотерапії були прийнятними. Абемацикліб 200 мг застосовували перорально за безперервною схемою двічі на день. Дослідження включало 132 пацієнта, 90% з вісцеральними захво-

рюваннями, об'єктивна відповідь становила 19,7%, медіана ВБП – 6 місяців [190].

Порівняно з хіміотерапевтичними препаратами інгібітори CDK4/6 дають менше небажаних явищ. Одним із найбільш частих гематологічних небажаних явищ є виражена нейтропенія під час прийому палбоциклібу [191] і рибоциклібу [192], і меншою мірою у разі прийому абемациклібу [193]. Дані про токсичність, отримані в результаті клінічних випробувань на основі палбоциклібу показали, що у понад третини пацієнтів, які отримували палбоцикліб, виникла потреба у зниженні дози (40% в PALOMA-1; 36% в PALOMA-2; 34% в PALOMA-3) через нейтропенію. Проте, хоча нейтропенія є поширеним небажаним явищем, випадки фебрильної нейтропенії були дуже рідкісними (0 % в PALOMA-1, 0,9 % в PALOMA-3 і 1,5 % в MONALEESA-2) [194, 195].

Поява інгібіторів CDK4/6 змінила алгоритм лікування HR+/HER2– мPMЗ. Усі три препарати включені до міжнародних рекомендацій NCCN [196]. Підгруповий аналіз показав клінічну користь додавання інгібіторів CDK4/6 і в першій, і другій лінії ЕТ [197]. Комбінація інгібітора CDK4/6 та ІА ефективна навіть для жінок з вісцеральним захворюванням [198]. Від 45 до 60 % пацієнтів, включених в усі дослідження першої лінії, мали вісцеральне захворювання. Комбінація інгібітора CDK4/6 та ІА може розглядатися і тоді, коли потрібна швидка та стійка відповідь пухлини (від 50 до 60 % в першій лінії). Це знайшло відображення в міжнародних протоколах, у яких рекомендують використання інгібіторів CDK4/6 при HR+ мPMЗ за наявності вісцеральних уражень, але не вісцерального кризу [199, 200].

Крім того, застосування інгібіторів CDK4/6 у комбінації з ЕТ затримувало початок наступної ХТ. Інгібітори CDK4/6 добре переносяться більшістю пацієнтів, і подовження ВБП може відтермінувати появу більш серйозних симптомів захворювання і відкласти час до наступної лінії терапії. Що довше може бути відкладено початок ХТ, то довше пацієнти можуть уникати підвищеної токсичності, пов'язаної з цитотоксичними препаратами [202].

Поки залишаються невирішеними питання оптимального лікування після прогресування на інгібіторах CDK4/6 і маркерів, які пророкують їх терапевтичну користь, крім HR-позитивного статусу, але спостережувана ефективність інгібіторів CDK4/6 у першій і наступних лініях ЕТ дала змогу змінити поточні стратегії лікування.

Оптимізація лікування HR+/HER2– мРМЗ полягає в додаванні інгібіторів CDK4/6 до ЕТ, що демонструє перевагу у ВБП порівняно з ендокринною монотерапією. Є й інший позитивний аспект такого підходу – це збільшення тривалості ЕТ зі зменшенням резистентності до неї.

Сьогодні також розроблені і новітні препарати, такі як інгібітори фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази (PI3K) [202] та інгібітори гістондеацетилази (HDAC) [203, 204], а також препарати, спрямовані на сімейство Src [205], які тестуються у клінічних дослідженнях.

Модулятори ЕР (антиестрогенові препарати) вже досить довгий час широко застосовують у лікуванні хворих на РМЗ. Найбільш вивченим та розповсюдженим препаратом є тамоксифен, що класично використовується як препарат вибору при естрогенпозитивному статусі пухлини (ER+). До антиестрогенів належать також і більш нові генерації препаратів — ралоксифен (відсутній на українському фармацевтичному ринку), тореміфен та фулвестрант. Найчастішою проблемою застосування тамоксифену є його проестрогенна дія на інші тканини, що зумовлює низку небажаних наслідків – гіперплазію ендометрію та розвиток карциноми, тромбоемболічні ускладнення та гепатотоксичні ефекти.

Найменш токсичними препаратами вважаються ралоксифен та тораміфен. Істинним антиестрогеном називають лише фулвестрант, який здатний руйнувати ЕР-пухлини та знижувати їх експресію. Він позбавлений естрогенної активності. Використання фулвестранту є достатньо новою формою ЕТ.

Основною причиною неефективності ГТ при РМЗ вважають гормональну резистентність — стійкість пухлини до впливу гормональних цитостатичних препаратів [206, 207].

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), інгібітори циклінзалежних кіназ (CDK) 4 та 6 рекомендовано призначати у лікуванні РМЗ з експресією естрогенових рецепторів (ER+) та без експресії рецепторів до людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2-) у пре-, пери- та постменопаузальний період у першій та другій лінії терапії у комбінації з ІА та фулвестрантом. У серпні цього року в Україні зареєстровано препарат Кіскалі (рибоцикліб – інгібітор CDK 4/6), що має три показання до застосування як терапії першої лінії: у жінок у пре- та перименопаузі у комбінації з ІА та агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ), у постменопаузі – в поєднанні з ІА, а також з фулвестрантом (в останньому випадку рибоцикліб рекомендовано використовувати у терапії першої або другої лінії) [208].

Таким чином, рибоцикліб показаний у поєднанні з ІА чи фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним або метастатичним HR+/HER2– РМЗ як початкова ЕТ або пацієнток, котрі раніше отримували ендокринне лікування. У жінок у пременопаузі рибоцикліб слід призначати в поєднанні з ЛГРГ [209].

Підбір терапії першої лінії (вибір між ХТ або ЕТ) має ґрунтуватися на агресивності перебігу захворювання, ступені функціонування органів, а також профілі токсичності препаратів. Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO з лікування пацієнтів з ER+/HER2– мРМЗ у разі наявності перспективи розвитку неминучої органної недостатності доцільно призначати ХТ для отримання швидких результатів, в інших випадках показана ЕТ із застосуванням ІА або фулвестранта разом із інгібітором CDK4/6 (І-А). У разі рецидиву через <12 міс. після закінчення ад'ювантної ЕТ рекомендовано призначати фулвестрант разом з інгібітором CDK4/6. Після прогресування захворювання необхідно у разі відсутності ризику розвитку неминучої органної недостатності

провести аналіз на гермінальні мутації в генах BRCA1/2 та PALB2. За наявності ризику розвитку неминучої органної недостатності призначити ХТ. В інших випадках розглянути можливість застосування фулвестранта з інгібітором CDK4/6, якщо вони раніше не застосовувалися, еверолімус / екземестан або еверолімус / фулвестрант. Для пацієнтів, що раніше застосовували ІА та інгібітор CDK4/6 і у яких після прогресування захворювання було виявлено позитивний статус щодо мутації в гені PIK3CA (в екзонах 7, 9 або 20) за відповідного рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), рекомендується призначити фулвестрант/алпелісіб. Монотерапію інгібіторами PARP (олапарибом або талазопарибом) рекомендовано пацієнтам з патогенними гермінальними BRCA1/2-мутаціями та як варіант для осіб із соматичними патогенними або ймовірно патогенними мутаціями BRCA1/2 або гермінальними мутаціями PALB2. Перевага надається принаймні двом лініям ЕТ до переходу на ХТ. У пацієнтів із загрозою органної недостатності ХТ є кращим варіантом [114].

Висновок до розділу 1

Таким чином, огляд та аналіз наукових джерел літератури свідчить, що стандартної схеми лікування гормонозалежного РМЗ, ефективної для кожного пацієнта з цим діагнозом, не існує. Методи та режим проведення терапії, тривалість лікування підбираються індивідуально, залежно від стадії захворювання, віку та загального стану пацієнта, наявності у нього протипоказань.

Ендокринна терапія при РМЗ направлена на перешкоду впливу естрогенів на злоякісні клітини. Відмінність у тактиці та препаратах, які застосовуються для пацієнток того чи іншого віку, пояснюється різницею механізмів продукції цих гормонів у жінок різних вікових груп. Особливості гормонотерапії залежать від наявності або відсутності у пацієнтки менструацій. В період пременопаузи (постійний менструальний цикл) – обов'язковим є “вимикання” функції яєчників за допомогою оперативного видалення залоз або лікарської кастрації. Оборотно пригнічення функції статевих залоз досягається при застосуванні

агоністів лютеїнізуючого гонадотропін-рилізінг гормону, що викликають пригнічення вироблення в гіпофізі гонадотропінів з подальшим значним зниженням вмісту статевих гормонів. Більшості пацієток на тривалий термін (близько 5 років) призначається тамоксифен. При неефективності тамоксифену рекомендована заміна гормонотерапії при РМЗ в пременопаузі на ІА.

В період постменопаузи – після припинення менструального циклу незначна кількість статевих гормонів синтезується у печінці, надниркових залоз, жировій тканині, молочних залозах за участю ферменту ароматази. Саме тому основна група гормональних препаратів, що використовуються в цей період, – ІА. Найбільш широко поширені нестероїдні ІА анастрозол та летрозол та стероїдний препарат цього класу екземестан. Під впливом цих препаратів вміст у плазмі крові естрогенів знижується на 90-95%, причому пригнічується активність ароматази. Крім того, у багатьох випадках призначається тамоксифен, який за слабкої ефективності замінюється летрозолом. В Україні вибір схем лікування РМЗ визначено чинними клінічними протоколами лікування РМЗ, а також дозволено застосування схем лікування, затверджених Європейською асоціацією онкологів ESMO і Американською Національною онкологічною мережею NCCN. За результатами аналізу клінічної ефективності антинеопластичних засобів для лікування гормонозалежного РМЗ показано, що не зважаючи на стрімке впровадження нових лікарських препаратів, зокрема таргетної терапії, основними лікарськими засобами є інгібітори ароматази та антиестрогенні засоби.

Воєнний стан в Україні спричинив додаткові складні проблеми у наданні допомоги онкологічним хворим, труднощі у продовженні лікування раку. Відвідування лікарень, обстеження та всі способи лікування мають потенційні труднощі, які піддають пацієнтів ризику. У цій ситуації існує потреба в удосконаленні підходів до лікування пацієток з РМЗ, щоб проводити його не тільки ефективно, але й безпечно

РМЗ залишається важливою медико-біологічною та соціально-економічною проблемою ВООЗ та охорони здоров'я України зокрема. Рівень

ураження жіночого населення характеризується високими показниками та стабільним щорічним приростом захворюваності. Високий рівень смертності від РМЗ та низький показник 5-річної виживаності пацієнток значною мірою зумовлені недоліками в організації діагностично-лікувального процесу, зокрема виявленням значної кількості випадків захворювання у занедбаних стадіях та неотриманням спеціального лікування хворих на РМЗ ранньої стадії. Суттєвий вплив на онкоепідеміологічну ситуацію в Україні та позитивні зміни в організації онкологічної допомоги хворим на РМЗ може здійснити впровадження селективних скринінгових програм за умови відповідного матеріально-технічного та кадрового забезпечення, а також забезпечення доступності лікування для хворих шляхом впровадження державних програм відшкодування вартості лікування і оптимізації цих витрат на рівні системи охорони здоров'я за умови обмежених фінансових ресурсів. Все це зумовлює актуальність удосконалення науково-практичних підходів оцінки ефективності витрат на фармакотерапію, зокрема ендокринну терапію гормонозалежного РМЗ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф. Антиестрогенні препарати тамоксифен та фулвестрант: клініко-фармакологічна оцінка застосування в терапії хворих на рак молочної залози. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю 15-16 квіт. 2021 р., м. Харків. Харків, 2021. С. 333.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному розділі розкриті матеріали та методи, які використовувались при проведенні дисертаційних досліджень, як комплексний підхід на основі законодавчої бази щодо надання медичної допомоги із застосуванням сучасних методів оцінки медичних технологій та особистих результатів вивчення цього питання стосовно хворих на РМЗ, зокрема на ER(+) HER2(-) РМЗ, в Україні та інших країнах світу. Описана поетапна методика проведення досліджень.

2.1 Обґрунтування напрямків та об'єктів дослідження

Сучасні національні системи охорони здоров'я все частіше стикаються з нестачею коштів для покриття витрат на медичну та фармацевтичну допомогу різним категоріям хворих.

Вихід між необхідністю підвищувати якість і при цьому відповідати наявним фінансовим можливостям у сфері медичної допомоги лежить у пошуку шляхів раціонального витрачання наявних ресурсів. Методологією проведення оцінки різних медичних технологій на основі одночасного комплексного взаємопов'язаного аналізу отриманих з їх допомогою клінічних результатів і витрат на виконання цих технологій є фармакоекономічна оцінка. Основну суть фармакоекономічної оцінки складають методичні підходи, що дозволяють аналізувати ефективність витрат в області охорони здоров'я з метою раціонального витрачання коштів як окремого споживача, так і держави в цілому.

Зважаючи на високу вартість антинеопластичних ЛЗ, у т. ч. засобів ендокринної терапії, у більшості країн світу питання забезпечення хворих на РМЗ вирішується шляхом впровадження механізмів страхування, реімбурсації вар-

тості ліків за рахунок державних або суспільних фондів (соціального медичного страхування, гуманітарних організацій тощо), що у свою чергу потребує фармакоекономічного обґрунтування.

Отже, забезпечення ефективної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на РМЗ, зокрема на ER(+) HER2(-) фенотип, потребує активного використання результатів комплексних досліджень, які дозволять сформулювати системне бачення шляхів вирішення проблеми підвищення ефективності забезпечення хворих на РМЗ ліками в Україні. Саме це й зумовило мету, об'єкти й предмет наших досліджень.

Мета дослідження розробка науково-практичних підходів до оцінки ефективності витрат на застосування антинеопластичних засобів у лікуванні хворих на гормонозалежний рак молочної залози.

Методологічну основу досліджень становлять теоретико-прикладні, фундаментальні та прикладні засади щодо організації ефективного фармацевтичного забезпечення хворих на ER(+) HER2(-) РМЗ.

Об'єкт дослідження – організація надання хворим на ER(+) HER2(-) РМЗ ефективної медичної та фармацевтичної допомоги за умов існуючого ресурсного забезпечення вітчизняної системи охорони здоров'я.

Предметом дослідження визначено вітчизняну систему фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ в Україні, а також законодавчі та нормативно-правові засади і підходи надання пацієнтам з РМЗ медичної та фармацевтичної допомоги, сучасні принципи організації раціональної фармакотерапії та її ресурсного забезпечення в рамках реалізації державних гарантій з надання онкохворим, у т. ч. на РМЗ, доступної фармацевтичної допомоги з урахування впливу різних факторів (соціально-економічних, епідеміологічних, маркетингових, клініко-економічних тощо).

Інформаційною базою досліджень обрані: законодавчі та нормативно-правові документи, які регулюють питання організації фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ в Україні та за кордоном; сучасні джерела літератури, в

яких представлені дані з етіології, патогенезу, симптоматичних проявів, а також сучасних методів лікування РМЗ та аналізу проблематики організації ефективного фармацевтичного забезпечення зазначеної групи онкохворих у світі та в Україні; епідеміологічні показники захворюваності, поширеності, смертності хворих на РМЗ у світі (дані GLOBOCON) та в Україні; 87 листків лікарських призначень стаціонарним хворим на РМЗ середньостатистичного онкологічного відділення в Україні; цінові характеристики групи антиестрогенних засобів та інгібіторів ароматази у динаміці років (2017-2022 рр.); дані державної реєстрації ЛЗ ендокринної терапії (2019-2023 рр.), які використовуються для лікування гормонозалежного РМЗ; обсяги державних закупівель ЛЗ (за 2017-2022 рр.), що використовуються у схемах ендокринної терапії хворим на РМЗ та здійснювалися на платформі PROZORRO; показники споживання засобів ендокринної терапії РМЗ.

У дисертаційному дослідженні були використані такі наукові методи: ретроспективний, епідеміологічний, аналітичний – для оцінки стану та визначення проблем надання лікарської допомоги хворим на РМЗ; методи маркетингового аналізу – для дослідження вітчизняного ринку ЛЗ, які застосовуються в ЕТ хворих на РМЗ; клініко-економічний аналіз; АТС/DDD-методологія – кількісний метод фармакоепідеміологічного аналізу споживання ЛЗ; математичне моделювання: «дерево рішень»; методи фармакоекономічного аналізу: «витрати-ефективність» та «мінімізації витрат» – для вибору найбільш економічно ефективних схем лікування, аналіз впливу на бюджет.

2.2 Загальна методика та методи дослідження

Для проведення дослідження показників захворюваності населення України на РМЗ на державному і регіональному рівнях були використані офіційні дані за 2017-2021 рр. щорічних бюлетенів та інших публікацій Національного канцер-реєстру України №19-24 «Рак в Україні» за 2017-2021 рр. ДНП «Націо-

нальний інститут раку» [210]. Для здійснення аналізу динаміки захворюваності населення на РМЗ в Україні розраховували статистичні показники: абсолютний приріст (Δ); темп приросту (%), довжина кроку (h); рівень загальної захворюваності за відповідними формулами [211, 212].

Абсолютний приріст (ΔY) розраховували за формулою 2.1:

$$\Delta Y = Y_i - Y_{i-1}, \quad (2.1)$$

де Y_i – рівень ряду динаміки;

Y_{i-1} – різниця одиниць наступного ряду динаміки.

Темп приросту ($T_{\text{пр}}$, %) розраховували за формулою 2.2:

$$T_{\text{пр}} = ((Y_i - Y_{i-1}) / Y_{i-1}) \times 100\%, \quad (2.2)$$

де Y_i – рівень ряду динаміки;

Y_{i-1} – різниця одиниць наступного ряду динаміки.

Довжину кроку (h) розраховували за формулою 2.3:

$$h = (\max - \min) / n, \quad (2.3)$$

де $\max$ – максимальне значення показника;

$\min$ – мінімальне значення показника;

$n = 3$ (кількість груп).

Рівень загальної захворюваності (Z_z) розраховували за формулою 2.4:

$$Z_z = K_z \times 100 / Ч_n, \quad (2.4)$$

де K_z – кількість зареєстрованих хворих за поточний період;

$Ч_n$ – чисельність населення у поточному періоді.

При проведенні досліджень використовувались ретроспективний, математико-статистичний, логічний, системно-аналітичний та порівняльний методи аналізу. Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою стандартних пакетів статистичного аналізу Statistica (version 12.0, StatSoft, Tulsa, USA) and Excel spreadsheet. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим [213, 214].

З метою оцінки стану фармацевтичного забезпечення хворих на РМЗ, що пов'язаний з урегулюванням процесу обігу ЛЗ, було проведено контент-аналіз таких документів:

- Державний реєстр лікарських засобів України (ДРЛЗ) [215];
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози, 2015 р. [216];
- Державні формуляри 10 випуск (2018 р.) [217] та 16 випуск (2024 р.) [218];
- Національний перелік основних лікарських засобів. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431) [219];
- Британський національний формуляр (БНФ) 2020 [220];
- Настанова Американського товариства клінічної онкології 2016 - Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guidelin 2016 [221];
- Настанова Американського товариства клінічної онкології 2021: Ендокринне лікування та таргетна терапія метастатичного раку молочної залози з позитивним гормональним рецептором, 2-негативним рецептором епідермального фактора росту людини [222];
- Настанова Європейського товариства медичної онкології - ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023: ER-positive HER2-negative Breast Cancer [223].
- Наказ МОЗ від 11.08.2021 р. № 1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» [224].

Метою наступного етапу дослідження була оцінка раціональності витрат

на фармакотерапію хворих на РМЗ за результатами клініко-економічного аналізу призначень ЛЗ. Було проаналізовано 87 листків лікарських призначень (форма первинної облікової документації № 003-4/о «Листок лікарських призначень» [225]) стаціонарним хворим на РМЗ середньостатистичного онкологічного відділення в Україні.

Були проаналізовані законодавчі та нормативно-правові акти, що окреслюють надання медичної допомоги хворим на РМЗ, а саме Уніфікований протокол медичної допомоги (УКПМД) хворим на РМЗ (наказ МОЗ України № 396 від 30.06.2015) [216] та Державний формуляр ЛЗ (2015 р.), що були чинними на момент дослідження [226].

Для клініко-економічної оцінки витрат на терапію хворих на РМЗ були використані: ABC-, VEN- та частотний аналіз [227].

ABC-аналіз – це розподіл ЛЗ за принципом Паретто на три групи відповідно до розміру витрат на їх використання: група А – 5-10% від усієї сукупності призначених ЛЗ, витрати на які становлять 70-80%; група В – 15-20% усієї сукупності призначених ЛЗ, витрати на які становлять 15-20%; група С – 70-80% усієї сукупності призначених ЛЗ, витрати на які становлять 5-10% [227].

Для забезпечення раціональності витрат необхідно постійно контролювати застосування препаратів з групи А [227].

У дослідженні був використаний формальний VEN-аналіз – розподіл ЛЗ на дві групи відповідно до їх наявності у нормативних документах МОЗ України: УКПМД та Державному формулярі ЛЗ (2015). В Україні напрямки фармакотерапії хворих на РМЗ та МНН ЛЗ визначені в УКПМД, у Державному формулярі ЛЗ наведені як МНН, так і ТН ЛЗ. Тому категорію «V» ми надавали ЛЗ у разі наявності їх у УКПМД або Державному формулярі ЛЗ (сьомий випуск, 2015 рік). До категорії «N» відносили ЛЗ у разі їх відсутності в цих документах [227].

Частотний аналіз – це ретроспективна оцінка частоти вживання ЛЗ, що у

поєднанні з обліком витрат дозволяє визначити на які ЛЗ приходить основна їх частка: на життєво необхідні і важливі ЛЗ для лікування певної хвороби або на ті, що є другорядними. Зіставлення результатів ABC-, VEN- і частотного аналізу (тобто сукупний аналіз) дає змогу оцінювати наскільки раціонально витрачаються фінансові ресурси закладу охорони здоров'я [227, 228].

З метою визначення наявності лікарських препаратів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ було проведено ретроспективний аналіз асортименту, аналіз зміни середніх роздрібних цін на препарати, що представлені на фармацевтичному ринку України у 2017-2022 роках. Для аналізу були використані дані аналітичної системи «PharmXplorer» інформаційно-пошукової компанії «Моріон». За результатами аналізу були визначені: кількість зареєстрованих ЛЗ на фармацевтичному ринку, форми випуску препаратів, діапазон роздрібних цін.

Для аналізу соціально-економічної доступності лікарських препаратів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ розраховували один з відносних показників економічної доступності, а саме, показник адекватності платоспроможності, (Ca.s.), що показує частку заробітної плати, що витрачається на придбання однієї упаковки ЛЗ і обчислюється за формулою 2.5 [229]:

$$\text{Ca.s.} = (P / \text{Wa.w.}) * 100\%, \quad (2.5)$$

де Ca.s. – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

Wa.w. – середня заробітна плата пересічного українця за відповідні роки: 2017 р. (6273,45 грн.), 2018 р. (7810,88 грн.), 2019 р. (9205,19 грн.), 2020 р. (10340,35 грн.), 2021 р. (12993,56 грн.) та 2022 р. (13376,21 грн.) [230];

P – середня роздрібна ціна упаковки препарату.

Показник адекватності платоспроможності прямо пропорційно залежить від зростання ціни ЛП і обернено – від збільшення зарплати. Тому його підвищення свідчить про зниження доступності ЛП, і навпаки, зниження – про підвищення доступності ЛП [231].

Аналіз споживання лікарських препаратів для гормонотерапії ER(+)

HER2(–) РМЗ проводили за допомогою АТС/DDD-методології [232]. Споживання ЛЗ виражали в показнику DDDs – кількість встановлених добових стандартних доз, які були вжиті хворими в Україні за відповідний рік, та розраховували за формулою 2.6:

$$DDD_s = \frac{\text{кількість препарату (г)}}{DDD \text{ (г)}}, \quad (2.6)$$

де DDD – встановлена добова доза (defined daily dose).

Значення DDD аналізованих ЛП знаходили на сайті BOOЗ за відповідним АТХ-кодом [233].

Для обґрунтування клініко-економічної доцільності застосування анти-неопластичних гормональних засобів, зокрема фулвестранту, для лікування хворих на РМЗ з позиції оцінки медичних технологій була проведена фармако-економічна оцінка застосування фулвестранту (500 мг 1 раз/місяць) [234] порівняно із режимом хіміотерапії CMF (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (–) РМЗ у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (антиестрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу.

Були використані методи фармако-економічного аналізу «витрати-ефективність» в поєднанні з методом математичного моделювання «дерево рішень» [235] (рис. 2.1). Горизонт дослідження – 1 рік.

При проведенні фармако-економічного аналізу враховували тільки прямі витрати з урахуванням коефіцієнту дисконту 3%:

- вартість річного курсу лікування порівнюваними схемами;
- вартість медичних виробів (МВ) та додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції і введення препаратів;

- вартість лікування ПР (фебрильної нейтропенії (ФН) 3-4 ступеня важкості), гастроінтестинальних ПР 3-4 ступеня (діареї та блювання), а також
- вартість перебування хворих у стаціонарі протягом проведення основної терапії та лікування ПР.

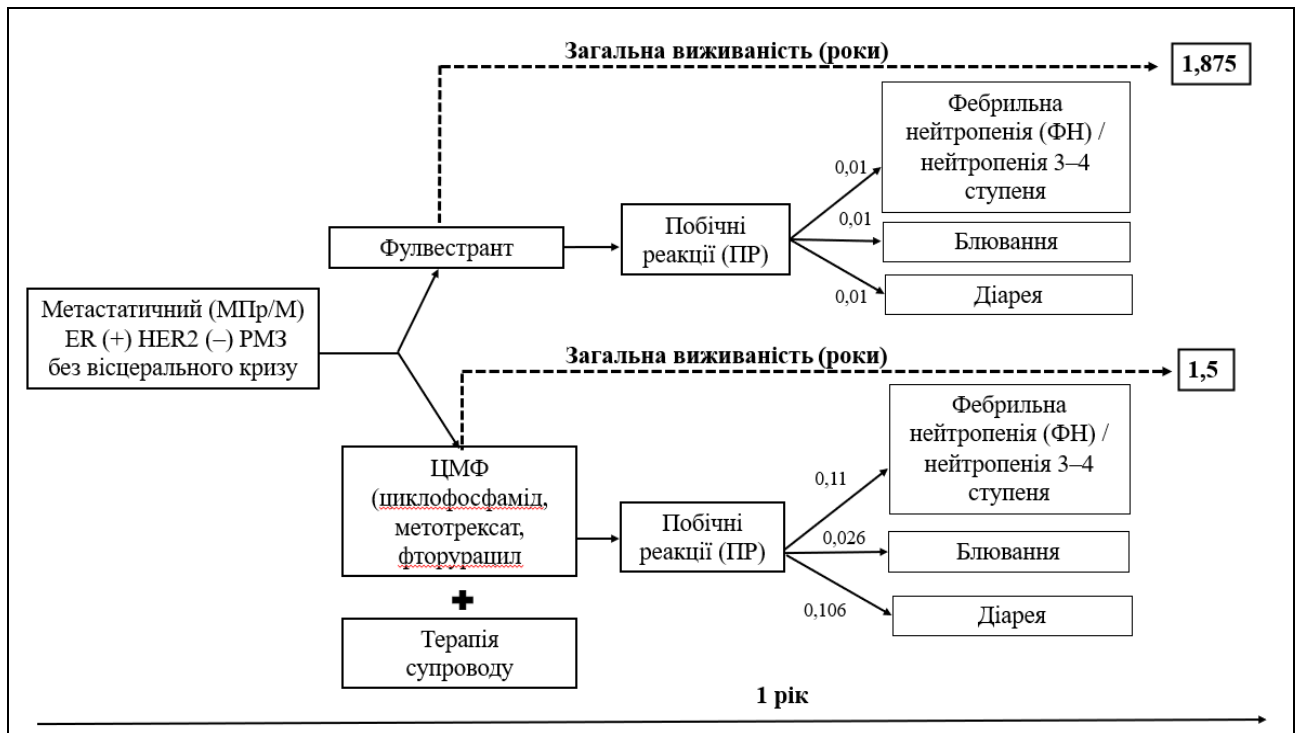


Рис. 2.1 Дерево рішень, що було використано при проведенні фармако-економічної оцінки застосування порівняно із режимом хіміотерапії ЦМФ (CMF) для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (-) РМЗ.

Непрямі витрати не враховували, оскільки вважали, що всі пацієнти пенсійного віку і втрати ВВП є незначними. При проведенні фармако-економічної оцінки враховували наявність препаратів у Національному переліку основних лікарських засобів та у реєстрі оптово-відпускних цін на момент проведен-

ня аналізу [236, 237], оскільки було зроблено припущення, що закупки ЛЗ будуть відбуватись за бюджетні кошти.

Вартість перебування хворих у стаціонарі визначені за даними офіційного сайту приватної клініки «Борис» [238].

Витрати на терапію ПР та ведення пацієнтів у випадку їх виникнення розраховували з урахуванням частоти, що визначали за даними проведеної пошукової стратегії у базі даних Pubmed.

Інкрементальний показник «витрати-ефективність» (ICER) при застосуванні фулвестранту у порівнянні з ХТ CMF розраховували за формулою 2.7:

$$ICER = \frac{\text{витрати схеми фулвестрант} - \text{витрати лікування схеми CMF}}{KE(\text{фулвестрант}) - KE(\text{CMF})}, \quad (2.7)$$

де KE - показник клінічної ефективності (KE) відповідних досліджуваних схем терапії РМЗ.

Як показник клінічної ефективності (KE) досліджуваних схем використовували показник загальної виживаності (overall survival, OS).

Дисконтування витрат проводили за формулою 2.8:

$$C = C_1 \frac{1}{(1+i)} + C_n \frac{1}{(1+i)^n}, \quad (2.8)$$

де

C – витрати на поточний період;

C₁; C_n – витрати відповідно в перший та n рік;

i – ставка дисконту.

У дослідженні був використаний аналіз «мінімізації витрат», припускаючи, що порівнювані схеми лікування мали рівну клінічну ефективність [235]. Тотожність клінічної ефективності порівнюваних схем лікування повинна бути

доведена результатами клінічних досліджень. При аналізі «мінімізації витрат» генеричних препаратів можна припускати їх однакову клінічну ефективність, оскільки умовою їх реєстрації є доведена клінічна ефективність, що відповідає ефективності оригінального препарату.

Розрахунок проводили за формулою 2.9:

$$CMA = DC_1 - DC_2, \quad (2.9)$$

де: CMA – різниця витрат порівнюваних методів лікування;

DC₁ – прямі витрати при 1-му методі лікування;

DC₂ – прямі витрати при 2-му методі лікування.

Аналіз динаміки показників державних закупівель ЛП ЕТ РМЗ здійснювався у діючих на момент проведення торгів цінах за період 2017-2024 р. Використовувалися дані, які представлені у відритому доступі на інформаційній платформі PROZORRO (вартість ЛП та суми закупівель у відкритих торгах) [239].

Висновки розділу 2

1. Обґрунтовано основні напрямки проведення досліджень за означеною проблематикою та методологічну основу. Визначено мету роботи, об'єкт і предмет наукових досліджень. Представлена інформаційна база та визначені методи наукових досліджень.

2. Наведені та описані інструменти, які використовувалися відповідно до окреслених основних напрямків проведення дисертаційного дослідження.

3. Науково-методичні підходи та об'єкти дослідження забезпечили необхідну репрезентативність результатів, які наведені у наступних розділах дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПИТАНЬ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВИТРАТ

3.1 Дослідження показників захворюваності населення України на РМЗ на державному і регіональному рівнях

Результати епідеміологічних досліджень використовуються у дослідженнях із розробки ефективних моделей фармацевтичного забезпечення хворих.

Вивчення медико-демографічних характеристик, тенденцій і закономірностей стану здоров'я населення, зокрема на регіональному рівні, набуває важливого значення, враховуючи зростання показників захворюваності населення України останнім часом. На сьогодні результати епідеміологічного аналізу можуть бути використані у подальших дослідженнях для прогнозування сум реімбурсації лікарських препаратів, які застосовуються для лікування хворих на РМЗ.

Метою цього етапу дослідження було проведення аналізу динаміки показників захворюваності населення на РМЗ в Україні та в її адміністративно-територіальних об'єднаннях (областях). Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати динаміку змін кількості випадків захворювання на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр.;
- дослідити динаміку змін кількості випадків захворювання на РМЗ серед населення України;
- визначити, які адміністративно-територіальні об'єднання є лідерами за кількістю випадків РМЗ;

- розподілити адміністративно-територіальні об'єднання за епідеміологічним показником на три групи за рівнем захворюваності;
- розрахувати загальний рівень захворюваності на РМЗ за адміністративно-територіальними об'єднаннями.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що мінімальна кількість хворих на РМЗ (розповсюдженість), які стоять на обліку в онкологічних закладах, спостерігалась у 2017 р. (142097 осіб) із поступовим зростанням до 157 274 осіб у 2020 р. Слід зазначити, що у 2021 р. спостерігалось зменшення кількості осіб хворих на РМЗ, які стоять на обліку (52752 особи). Слід зазначити, що зниження кількості випадків РМЗ, що були зареєстровані у 2021 році, обумовлені відсутністю даних Донецького регіону у Національному канцер-реєстрі.

У 2020-2021 роках в Україні почалося активне впровадження пакетів Програми медичних гарантій з надання допомоги онкологічним хворим [240]. Безоплатне надання низки діагностичних послуг за Програмою медичних гарантій мало посприяти активізації раннього виявлення онкологічних захворювань і зростанню попиту на лікувальні послуги. Проте ці самі роки відзначалися сплесками епідемії захворювання на COVID-19 і відповідними карантинними обмеженнями, які спричинили зменшення звернень до онкологічних закладів охорони здоров'я пацієнтів з відповідними захворюваннями, що, безумовно, вплинуло на частоту виявлення РМЗ в українській популяції.

Аналіз показників захворюваності на РМЗ жіночої частини населення у розрізі різних вікових категорій показав, що у 2017 р. частка жінок вікової категорії від 18 років до 54 років, тобто фактично працездатного віку, яким був діагностований і підтверджений гістологічно РМЗ, склала 37,0 %; 38,4%; 36,9%; 39,4% та 40,6% відповідно у 2017 р., 2018 р., 2019 р., 2020 р. та 2021 р., тобто дещо зросла (рис. 3.1). Показники захворюваності на РМЗ жіночої частини населення у розрізі вікової категорії від 55 років до 75+ років були в інтервалі 63,0% до 59,4% відповідно у 2017–2021 роках, тобто дещо знизилась.

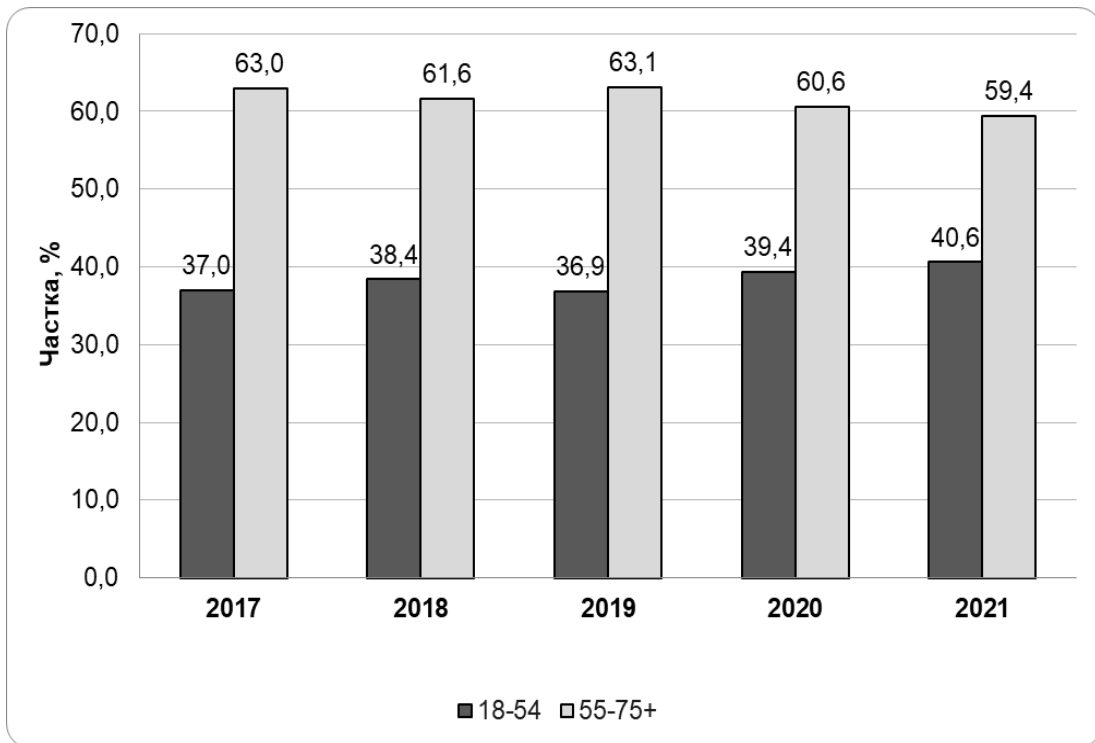


Рис. 3.1 Розподіл показників захворюваності на РМЗ жіночого населення різних вікових категорій в Україні за 2017-2021 рр.

На наступному етапі дослідження нами проведений аналіз динаміки змін кількості зареєстрованих випадків захворювання на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр.

Результати аналізу наведено у табл. 3.1.

Доведено, що максимальне значення абсолютного приросту спостерігається у 2021 р. (1326 осіб), а мінімальне – у 2020 р. (–2031 осіб). Аналіз показників темпу приросту захворюваності на РМЗ за 2017-2021 рр. свідчить про хвилюподібний характер. Так, у 2018 р. темп приросту склав –3,47%, у 2019 р. – –1,08%, у 2020 р. – –13,67 %, а у 2021 р. показник темпу приросту мав значення 10,34 %. Розрахований темп приросту свідчить про тенденцію подальшого росту значень показників захворюваності.

Таблиця 3.1

**Аналіз динаміки змін кількості випадків захворювання та смерті
від РМЗ за 2017-2021 рр.**

Роки	Кількість хворих (1) і померлих (2)		Кількість на 100 тис. населення		Абс. приріст		Темп приросту, %	
	1	2	1	2	1	2	1	2
2017	14514	5685	47,3	15,8	-	-	-	-
2018	15017	5726	46,5	16,0	503	41	3,47	0,72
2019	14855	5472	46,3	15,3	-162	-254	-1,08	-4,44
2020	12824	4998	38,9	14,1	-2031	-474	-13,67	-8,66
2021	14150	4769	44,4	13,7	1326	-229	10,34	-4,58

Також нами був проведений аналіз динаміки змін кількості випадків смертей від РМЗ за 2017-2021 рр. Результати аналізу наведено у табл. 3.2.

Встановлено, що максимальне значення абсолютного приросту кількості випадків смерті від РМЗ спостерігається у 2018 р. (41 особа), а мінімальне – у 2020 р. (-474 особи). Аналіз показників темпу приросту кількості смертельних випадків від РМЗ за 2017-2021 рр. свідчить про хвилеподібний характер. Мінімальне значення показника абсолютного приросту кількості випадків смерті за 2020 р. свідчать про те, що пацієнти з РМЗ в активній формі або в анамнезі мають більш високий ризик важкого перебігу COVID-19. Онкологія на 30% підвищує ймовірність госпіталізації, а також до 13,4% – ризик смерті в результаті хвороби в перші 30 днів з моменту зараження [241], тому причина смерті, ймовірно, констатувалась як від коронавірусної хвороби та її ускладнень.

Наступним важливим етапом дослідження було порівняння показників захворюваності окремо за адміністративно-територіальними об'єднаннями (областями) України з урахуванням демографічно-географічних даних областей впродовж 2017-2021 рр. (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Аналіз показників захворюваності на РМЗ хворих
за областями (2017-2021 рр.)**

Адміністративно-територіальні об'єднання (області)	Коефіцієнт росту/зниження ланцюговий (k)				
	k ₁	k ₂	k ₃	k ₄	k _{сер.}
Рівненська	1,16	0,98	0,92	1,13	1,05
Тернопільська	1,05	1,14	0,70	1,29	1,05
Івано-Франківська	1,07	1,01	0,86	1,16	1,03
Львівська	1,19	0,99	0,80	1,13	1,03
Київ	1,12	0,98	0,86	1,09	1,01
Луганська	1,16	1,11	0,84	0,95	1,01
Волинська	0,97	1,00	0,97	1,09	1,01
Чернігівська	1,04	0,98	0,84	1,17	1,01
Черкаська	0,99	0,97	0,81	1,24	1,00
Запорізька	1,03	0,97	0,81	1,18	1,00
Полтавська	0,97	1,04	0,83	1,15	1,00
Дніпропетровська	1,07	0,95	0,93	1,03	1,00
Одеська	0,98	0,93	0,93	1,13	0,99
Закарпатська	1,00	0,90	0,83	1,22	0,99
Житомирська	1,15	0,89	0,89	1,02	0,99
Сумська	1,03	1,05	0,77	1,09	0,98
Хмельницька	1,03	1,01	0,82	1,08	0,98
Харківська	0,94	0,93	0,88	1,18	0,98
Миколаївська	1,01	0,98	0,86	1,08	0,98
Кіровоградська	0,99	0,97	0,83	1,10	0,97
Київська	1,02	1,02	0,82	1,01	0,96
Чернівецька	0,95	0,89	0,92	1,09	0,96
Херсонська	0,93	0,99	0,92	0,99	0,96
Вінницька	0,95	1,05	0,72	1,06	0,94
Донецька	1,11	0,86	0,91	0,00	0,72
Разом по Україні	1,04	0,98	0,85	1,06	0,98

Установлено, що протягом 2017-2021 рр. спостерігалось збільшення кількості хворих на РМЗ за такими адміністративно-територіальними об'єднаннями як Рівненська, Тернопільська, Івано-Франківська і Львівська області. Найнижчі показники захворюваності відмічені в Київській, Чернівецькій, Херсонській і Вінницькій областях. Найнижчий показник спостерігається у Донецькій області, що пов'язано з відсутністю статистичних даних у Національному канцер-реєстрі за 2021 рік.

Слід зазначити, що у 2021 р. максимальна кількість вперше зареєстрованих хворих, яким було діагностовано злоякісне новоутворення молочної залози спостерігалася у м. Києві (1410 осіб), Дніпропетровській (1340 осіб) та Харківській (994 осіб) областях.

Встановлено, що саме північні області України лідирують за кількісними показниками захворюваності. Так, загальна кількість хворих за цими областями становить від 5361 осіб у 2017 році до 3200 осіб у 2021 році, або 37,8% та 24,6 % відповідно від загальної кількості зареєстрованих хворих.

На наступному етапі дослідження нами було проведено розподіл адміністративно-територіальних об'єднань на три групи за середнім показником захворюваності в Україні за 2017-2021 рр. Розрахований крок інтервалу за показником захворюваності склав 403.

Першу групу сформували області, для яких було характерне коливання в інтервалі 1423-1373, другу – 981-543; третю – 474-213. Із урахуванням результатів проведеного розподілу адміністративно-територіальних об'єднань за епідеміологічним показником були сформовані групи за рівнем захворюваності: високий (1423-1373), середній (981-543) і низький (474-213), які наведено у табл. 3.3.

Отримані результати досліджень свідчать, що найбільша кількість адміністративно-територіальних об'єднань України (16 областей, або 64 % від загальної кількості) представлена у групі низького рівня захворюваності на

РМЗ. Для 7 областей (28 %) характерний середній рівень і лише дві області (8 %) можна віднести до групи високого рівня.

Таблиця 3.3

Результати групування областей України за середнім показником захворюваності населення на РМЗ у 2017-2021 рр.

Групи за рівнем захворюваності	Кількість областей	%	Адміністративно-територіальні об'єднання (захворюваність, кількість осіб)
Високий	2	8,0	м. Київ (1423), Дніпропетровська (1373)
Середній	7	28,0	Харківська (981), Львівська (840), Одеська (781), Київська (706), Запорізька (648), Вінницька (544), Полтавська (543)
Низький	16	64,0	Миколаївська (474), Хмельницька (460), Черкаська (447), Донецька (437), Сумська (436), Херсонська (417), Кіровоградська (403), Житомирська (397), Чернігівська (374), Івано-Франківська (355), Рівненська (309), Тернопільська (307), Волинська (304), Закарпатська (284), Луганська (241), Чернівецька (213)

Із метою визначення стану захворюваності на РМЗ за адміністративно-територіальними об'єднаннями, нами був розрахований та проаналізований показник рівня загальної захворюваності, що є опосередкованим індикатором визначення надання якості медичної та фармацевтичної допомоги хворим на РМЗ. Результати аналізу показника рівня загальної захворюваності населення на РМЗ за областями України у 2021 р. наведені на рис. 3.2. Установлено, що максимальні значення показників рівнів загальної захворюваності населення на РМЗ спостерігаються у м. Київ (0,048%), Дніпропетровській (0,043%) та Кіровоградській (0,042%) областях. Мінімальні показники коефіцієнтів відзначаються у Закарпатській (0,023%), Чернівецькій (0,023%) та Луганській (0,011%) областях.

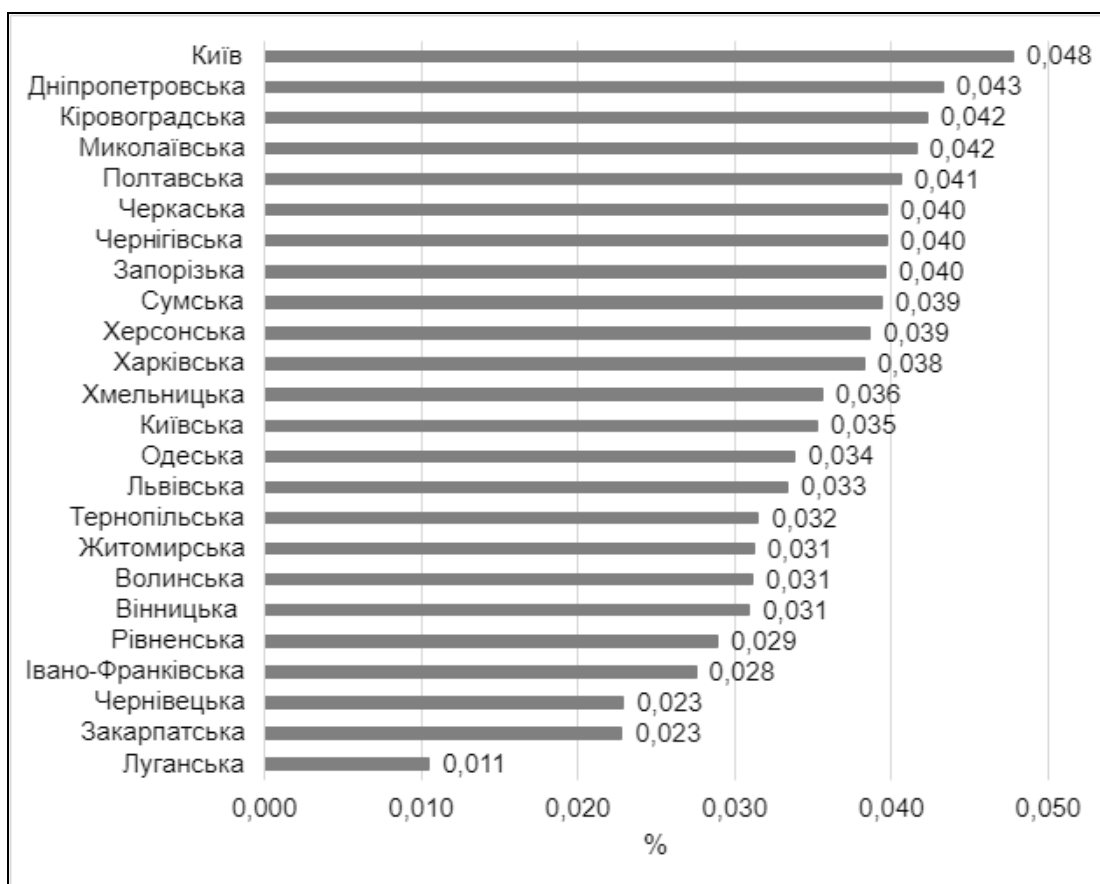


Рис. 3.2. Показники рівня загальної захворюваності населення на РМЗ за областями України у 2021 р.

Таким чином, можна зробити наступні висновки.

Результати аналізу показників захворюваності за 2017-2021 рр. в Україні показали, що мінімальна кількість хворих на РМЗ, які стоять на обліку в онкологічних диспансерах спостерігалась у 2017 р. (142097) із поступовим зростанням до 157274 осіб у 2020 р. У 2021 показник захворюваності склав 52752 осіб. У 2021 рр. відбулося різке зниження рівня захворюваності, що могло статися не за рахунок реального зменшення захворюваності, а внаслідок зниження рівня діагностики, якому сприяли карантинні обмеження щодо коронавірусної інфекції, спалах якої почався в 2019 році [242].

Аналіз динаміки змін кількості випадків захворювання на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. свідчить, що максимальне значення абсолютного приросту спостерігалось у 2017 р. (1326 осіб), а мінімальне – у 2020 р. (– 2031 осіб).

За результатами дослідження показників захворюваності на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. встановлена наявність суттєвої розбіжності зазначених показників у різних адміністративно-територіальних об'єднаннях країни. В Рівненській, Тернопільській, Івано-Франківській і Львівській областях спостерігається збільшення кількості хворих на РМЗ. Найнижчі показники захворюваності спостерігалися в Херсонській, Вінницькій і Донецькій областях [242].

Велика кількість хворих, яким вперше був діагностований РМЗ, обумовлює необхідність ефективності фінансового забезпечення при наданні медичної та фармацевтичної допомоги для реалізації конституційних прав громадян на отримання ефективних лікарських препаратів [242].

Установлено, що максимальні значення рівнів загальної захворюваності на РМЗ спостерігаються у м. Київ (0,048%), Дніпропетровській (0,043%) та Кіровоградській (0,042%) областях. Мінімальні показники коефіцієнтів відзначаються у Закарпатській (0,023%), Чернівецькій (0,023%) та Луганській (0,011%) областях. Такий результат пояснюється економічними, екологічними та соціальними особливостями окремих регіонів [242].

Результати досліджень формують статистичну базу для проведення перспективних науково-дослідницьких робіт із визначення необхідного обсягу фінансування вартості надання фармацевтичної допомоги хворим на РМЗ за адміністративно-територіальними об'єднаннями (областями), прогнозування реімбурсації вартості ЛЗ.

Враховуючи соціально-економічне значення показників, що досліджувалися, важливим напрямком подальших досліджень є оцінка стану надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим на РМЗ для розробки ефективних заходів щодо раціонального використання ресурсів системи охорони здоров'я.

3.2 Результати контент-аналізу законодавчих та нормативно-правових актів, які регулюють питання організації надання хворим на гормонозалежний РМЗ ефективної фармацевтичної допомоги

Ефективне фармацевтичне забезпечення хворих на РМЗ потребує поряд зі значними обсягами фінансового забезпечення, ще й вирішення питань, що пов'язані з урегулюванням процесу обігу ЛЗ. Тому наступним етапом наших досліджень стало проведення контент-аналізу таких документів:

- Державний реєстр лікарських засобів України (ДРЛЗ) [215];
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози, 2015 р. [216];
- Державні формуляри (ДФ) ЛЗ 10 випуск (2018 р.) [217] та 16 випуск (2024 р.) [218];
- Національний перелік основних лікарських засобів. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431) [219];
- Британський національний формуляр (БНФ) 2020 [220];

- Настанова Американського товариства клінічної онкології: Ендокринна терапія метастатичного раку молочної залози з позитивним гормональним рецептором 2016 - Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guidelin 2016 (ASCO, 2016) [221];
- Настанова Американського товариства клінічної онкології 2021: Ендокринне лікування та таргетна терапія метастатичного раку молочної залози з позитивним гормональним рецептором, 2-негативним рецептором епідермального фактора росту людини (ASCO, 2021) [222];
- Настанова Європейського товариства медичної онкології - ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023: ER-positive HER2-negative Breast Cancer [223].
- Наказ МОЗ від 11.08.2021 р. № 1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» [224].

Результати проведеного контент-аналізу наведені в таблиці 3.4.

Отримані результати свідчать, що актуальні міжнародні клінічні настанови, зокрема Настанова з онкології Американське клінічне товариство (2016 р.) рекомендує для ендокринної терапії РМЗ 6 МНН: 3 МНН інгібіторів ароматази – анастрозол, летрозол та екземестан і 3 МНН антиестрогенних препаратів тамоксифен, тореміфен і фулвестрант. У Настанові Американського товариства клінічної онкології (2021 р.): Ендокринне лікування та таргетна терапія метастатичного РМЗ з позитивним гормональним рецептором, 2-негативним рецептором епідермального фактора росту людини [221] не згадується тореміфен, проте наявні препарати інших більш нових фармакотерапевтичних груп, для яких завершені клінічні дослідження і доведена ефективність в лікуванні саме

Таблиця 3.4

**Результати контент-аналізу клінічних настанов, законодавчих та
нормативно-правових актів, що регулюють обіг ЛЗ,
які використовуються у терапії гормонозалежного РМЗ**

Лікарські засоби	Наявність препаратів в НПА								
	ДР ЛЗ	УКП МД 2015	ДФ 2018 / 2024	НП ОЛЗ, ред. 2021	БНФ, 2020	ASCO Guide-line, 2016	ASCO Guide-line Up-date, 2021	ESMO, 2023	Наказ МОЗ № 1723
Інгібітори ароматази									
Анастрозол	+	+	+ / +	+	+	+	+	+	—
Летрозол	+	+	+ / +	+	+	+	+	+	+
Екземестан	+	+	+ / +	+	+	+	+	+	+
Антиестрогенні препарати									
Тамокси-фен	+	+	+ / +	+	+	+	+	+	+
Тореміфен	+	+	+ / +	—	+	+	—	—	—
Фулвеш-трант	+	+	— / +	+	+	+	+	+	+
Елацес-трант	—	—	— / —	—	—	—	—	+	—

Примітка. «+» – наявність ЛЗ; «—» – відсутність препарату ЛЗ.

РМЗ у постменопаузальних жінок і пацієнтів-чоловіків з позитивним гормональним рецептором, 2-негативним рецептором епідермального фактора росту людини – інгібітор фосфатидилінозитол-3-кінази (Pi3K) алпелісіб за умови наявності мутації Pi3K, а також еверолімус – селективний інгібітор mTOR (мішені

рапаміцину у ссавців) за умови відсутності мутації РіЗК. Ці препарати часто рекомендовані в комбінованій терапії з фулвестрантом.

У настанові Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2023) [223] відсутній тореміфен, проте наявний новий антиестрогенний засіб елацестрант, який відсутній у всіх інших документах.

Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози, 2015 р. [216] рекомендовано використання 6 МНН.

У Британському національному формулярі (2020 р.) та в Державному формулярі України (2024 р.) рекомендовано використання всіх 6 МНН, проте в Державному формулярі випуску десятого (2018 р.) фулвестрант відсутній, оскільки ще не був зареєстрований в Україні. Цей засіб був включений до Державного формуляру випуску одинадцятого (2019 р.) [243].

Загалом, доцільно відмітити узгодженість НПА Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози, 2015 р. [216], Британського національного формуляру (2020 р.) [220] та Державного формуляру України (2024 р.) [217] і Настанови з онкології Американського клінічного товариства (2016 р.) [220] щодо використання 6 МНН: 3 МНН інгібіторів ароматази – анастрозолу, летрозолу та екземестану і 3 МНН антиестрогенних препаратів – тамоксифену, тореміфену і фулвестранту для лікування гормонозалежного РМЗ.

Національний перелік основних лікарських засобів. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431) [219] не містить тореміфен, а також елацестрант.

Таким чином, можна дійти висновку, що практично всі препарати, які рекомендовані клінічними протоколами та сучасними настановами, для лікування

хворих на гормонозалежний РМЗ представлені в законодавчих та нормативно-правових документах, які регулюють обіг ЛЗ в Україні [244].

Наступним завданням наших досліджень стало проведення контент-аналізу даних наказу МОЗ від 11.08.2021 р. № 1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» [224]. Зазначений наказ містить перелік ЛЗ, які використовуються в лікуванні онкологічних хворих, у т. ч. хворих на РМЗ.

За даними проведеного аналізу встановлено, що 4 МНН (екземестан, летрозол, тамоксифен, фулвестрант) наведені у відповідній таблиці наказу МОЗ від 11.08.2021 р. № 1723. Тобто, ці препарати можуть бути закуплені за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» [224].

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного аналізу, можна стверджувати, що ефективність організації надання хворим на РМЗ медичної та фармацевтичної допомоги залежить від впливу низки факторів. Серед останніх, важливу роль відіграє узгодженість норм і вимог, які представлені в різних законодавчих та нормативно-правових актах, що регулюють обіг ЛЗ у країні. Насамперед, наявність ЛЗ у складі Національного переліку основних лікарських засобів визначає статус ЛЗ як найважливішого для національної охорони здоров'я, що зумовлює можливість його закупівель за бюджетні кошти. При цьому, порядок проведення державних закупівель вказаних ЛЗ для хворих регулюється ще великою кількістю підзаконних НПА.

Відповідно до оновленого та діючого з 01.01.2022 р. Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році, що затверджений постановою КМУ № 1440 від 29.12.2021 р. «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у

2022 році» [245] повинна здійснюватися оплата вартості наданих медичних послуг, а також діагностичних заходів. Особливе місце в процесі регулювання обігу ЛЗ, які закупаються для потреб хворих на гормонозалежний РМЗ, має практична реалізація механізмів раціонального їх використання на рівні ЗОЗ, зокрема спеціалізованих.

3.3 Оцінка раціональності витрат на фармакотерапію хворих на РМЗ за результатами клініко-економічного аналізу

3.3.1 Результати частотного аналізу призначень лікарських засобів для лікування хворих на РМЗ

Згідно з УКПМД (Наказ МОЗ України № 396 від 30.06.2015) [216] вибір методу лікування хворих на РМЗ визначається стадією захворювання, клінічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, що характеризують окремі властивості пухлини та організму жінки.

Напрями лікування пацієток із РМЗ, що передбачені УКПМД: хірургічне лікування – мастектомія або ОЗО; післяопераційна ПТ; ад'ювантна ХТ; неад'ювантна ХТ; ГТ за наявності гормончутливих пухлин (з урахуванням імуногістохімічного дослідження та віку) [216]. Сучасні схеми фармакотерапії дозволяють досягти позитивних результатів у 50-80% хворих з дисемінованим РМЗ. Ймовірність летального результату при виконанні сучасної поліхіміотерапії становить не більше 3% [216]. Це пов'язано з удосконаленням схем лікування з використанням антинеопластичних препаратів, що рекомендовані чинним УКПМД, який створений на засадах доказової медицини (табл. 3.5).

Було проаналізовано 87 листків лікарських призначень стаціонарним хворим на РМЗ середньостатистичного онкологічного відділення в Україні. Середній вік хворих – 62,8 років. Усім хворим була проведена ПТ та ХТ. Відсоток жінок, яким було проведено оперативне втручання склав 58,62%.

Таблиця 3.5

**Схеми медикаментозного лікування хворих на РМЗ
(хіміотерапія, гормонотерапія), що рекомендовані УКПМД**

Схеми	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів
1	2
	Основний перелік схем медикаментозного лікування РМЗ
CMF	Циклофосфамід (600 мг/м ² в/в, 1 день); метотрексат (40 мг/м ² в/в, 1 день); фторурацил (600 мг/м ² в/в, 1 день)
АС	Доксорубіцин (60 мг/м ² в/в, 1 день); циклофосфамід (600 мг/м ² в/в, 1 день)
FAC	Циклофосфамід (500 мг/м ² в/в, 1 день); доксорубіцин (50 мг/м ² в/в, 1 день); фторурацил (500 мг/м ² в/в, 1 день)
P	Паклітаксел – 175-200 мг/м ² в/в, 1 день
PD	Доксорубіцин – 50-60 мг/м ² в/в, 1 день; Паклітаксел – 175-200 мг/м ² в/в, 1 день.
D	Доцетаксел – 60-100 мг/м ² в/в, 1 день.
DC	Доцетаксел – 75 мг/м ² в/в, 1 день; Циклофосфамід – 600 мг/м ² в/в, 1 день.
DD	Доксорубіцин – 50-60 мг/м ² в/в, 1 день; Доцетаксел – 75 мг/м ² в/в, 1 день.
TAC	Доксорубіцин – 50 мг/м ² в/в, 1 день; Циклофосфамід – 500 мг/м ² в/в, 1 день; Доцетаксел – 75 мг/м ² в/в, 1 день.
DCap	Доцетаксел – 75 мг/м ² в/в, 1 день; Капецитабін – 1000 або 1250 мг/м ² 2, двічі на день, перорально, 1-14 дні.

Продовж. таблиці 3.5

1	2
G	Гемцитабін – 1250 мг/м ² в/в 1, 8 дні.
GP	Гемцитабін – 1250 мг/м ² в/в, 1, 8 дні; Паклітаксел – 175 мг/м ² в/в, 1 день.
GD	Гемцитабін (1000 мг/м ² в/в 1, 8 дні); доцетаксел – 75 мг/м ² в/в, 1 день.
V	Вінорельбін – 25 мг/м ² в/в, 1 день або 30 мг/м ² в/в, 1 день
VG	Вінорельбін – 25-30 мг/м ² в/в, 1, 8 день; Гемцитабін – 1000 або 1200 мг/м ² в/в 1, 8 дні.
Cap	Капецитабін – 1000 або 1250 мг/м ² 2, двічі на день, перорально 1-14 дні або Капецитабін 650 мг/м ² 2, двічі на день, перорально 1-21 дні.
Схеми лікування на основі таргетної терапії	
T	Трастузумаб – 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; – 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія.
T	Трастузумаб – 8 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; – 6 мг/кг в/в 90 хв інфузія
TD	Трастузумаб – 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; – 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія. Доцетаксел – 100 мг/м ² в/в, 1 день.
TP	Трастузумаб – 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; – 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія. Паклітаксел – 175 мг/м ² в/в 2 день.
TC	Трастузумаб – 6 мг/кг в/в 30 хв інфузія, 1 день; Капецитабін – 1250 мг/м ² 2, двічі на день.

Продовж. таблиці 3.5

1	2
РВ	Паклітаксел – 90 мг/м ² в/в, 1, 8, 15 дні; Бевацизумаб – 10 мг/кг 1, 15 день.
При наявності метастатичного ураження кісток скелету внутрішньовенно застосовують «Інгібітори резорбції кісткової тканини» (бісфосфонати):	
Золедронова кислота – 4 мг в/в (15 хв введення); Памідронова кислота – 90 мг в/в протягом 2-4 години; Ібандронова кислота – 6 мг в/в протягом 60 хвилин. Можливий пероральний прийом Ібандронової кислоти (50 мг) або Клодренової кислоти (400 мг).	

Діагноз хворих був визначений відповідно до Міжнародної класифікації злоякісних пухлин за системою TNM (рис. 3.3; 3.4) [246].

Першим етапом клініко-економічного аналізу було проведення частотно-го аналізу за фармакотерапевтичними групами. Для фармакотерапії хворих на РМЗ були використані ЛЗ з 10 фармакотерапевтичних груп (табл. 3.6).

Співставлення визначених домінуючих напрямків фармакотерапії з тими, які рекомендовані чинним УКПМД (Наказ МОЗ України № 396 від 30.06.2015) свідчить, що в цілому вони співпадають. Отже, визначені основні напрямки терапії хворих на РМЗ загалом відповідають вимогам чинного УКПМД. Понад 27% призначень препаратів відноситься до ХТ – головного напрямку лікування: один хворий отримував чотири антинеопластичні засоби. Лікарські засоби для корекції побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (блювання та нудоти) склали 19% призначень і призначались по три ЛЗ кожному хворому.

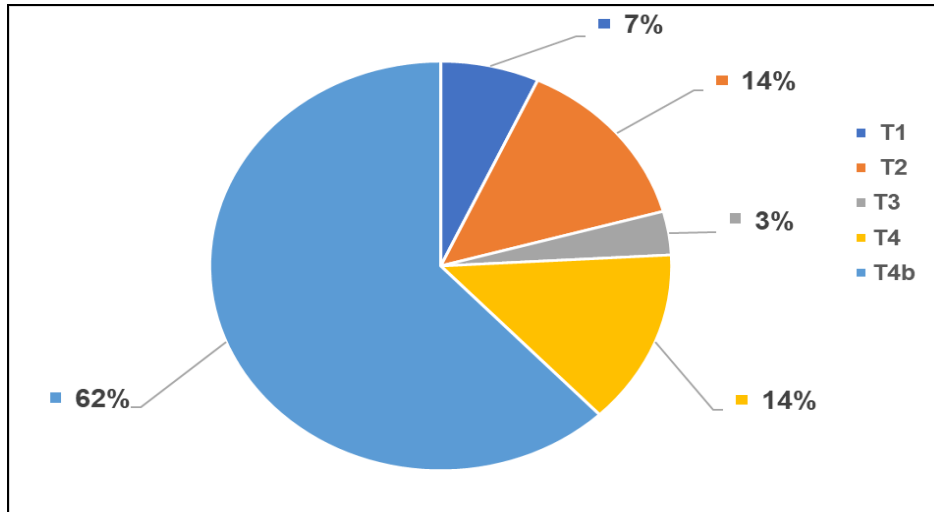
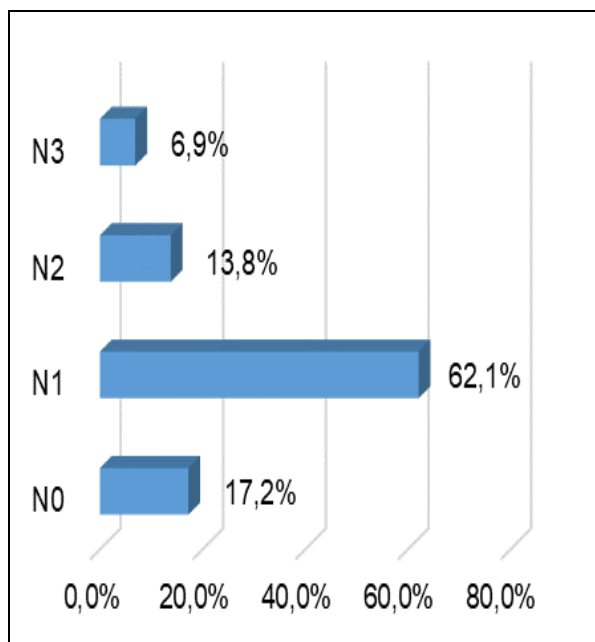
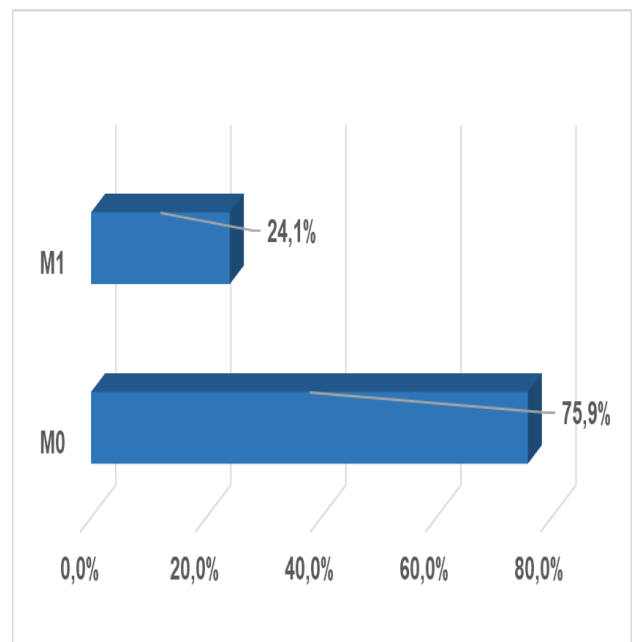


Рис. 3.3 Частка хворих на РМЗ відповідно до стадії первинної пухлини: T1 - пухлина до 2 см; T2 - пухлина до 5 см; T3 - пухлина до 6 см; T4 - пухлина з прямим розповсюдженням на грудну стінку або шкіру; T4b - набряк, лимонна кірка, виразкування шкіри молочної залози.



а



б

Рис. 3.4 Частка хворих на РМЗ відповідно до стану регіональних лімфатичних вузлів (а) та наявності віддалених метастазів (б).

Таблиця 3.6

Частота призначень ЛЗ за фармакотерапевтичними групами

№ п/п	Код АТХ	Фармакотерапевтична група	Частота призначень	% від загальної кількості призначень	Кількість призначень на 1 хворого
1.	L0	Антинеопластичні та імуномодуючі засоби	366	27,42	4,21
2.	A0	Засоби, які впливають на травну систему та метаболізм	258	19,33	2,97
3.	N0	Засоби, які діють на нервову систему	243	18,20	2,79
4.	B0	Засоби, які впливають на систему крові та гемопоез	180	13,48	2,07
5.	M0	Засоби, які впливають на опорно-рухову систему	66	4,94	0,76
6.	C0	Засоби, які впливають на серцево-судинну систему	63	4,72	0,72
7.	J0	Антимікробні засоби системного застосування	63	4,72	0,72
8.	H02A	Препарати гормонів для системного застосування	48	3,60	0,55
9.	R06A	Засоби, які впливають на респіраторну систему	36	2,70	0,41
10.	D08A	Дерматологічні засоби	12	0,90	0,14

ЛЗ, яким надають перевагу лікарі у своїх призначеннях, було встановлено за результатами частотного аналізу за міжнародними непатентованими назвами (МНН) (рис. 3.5).

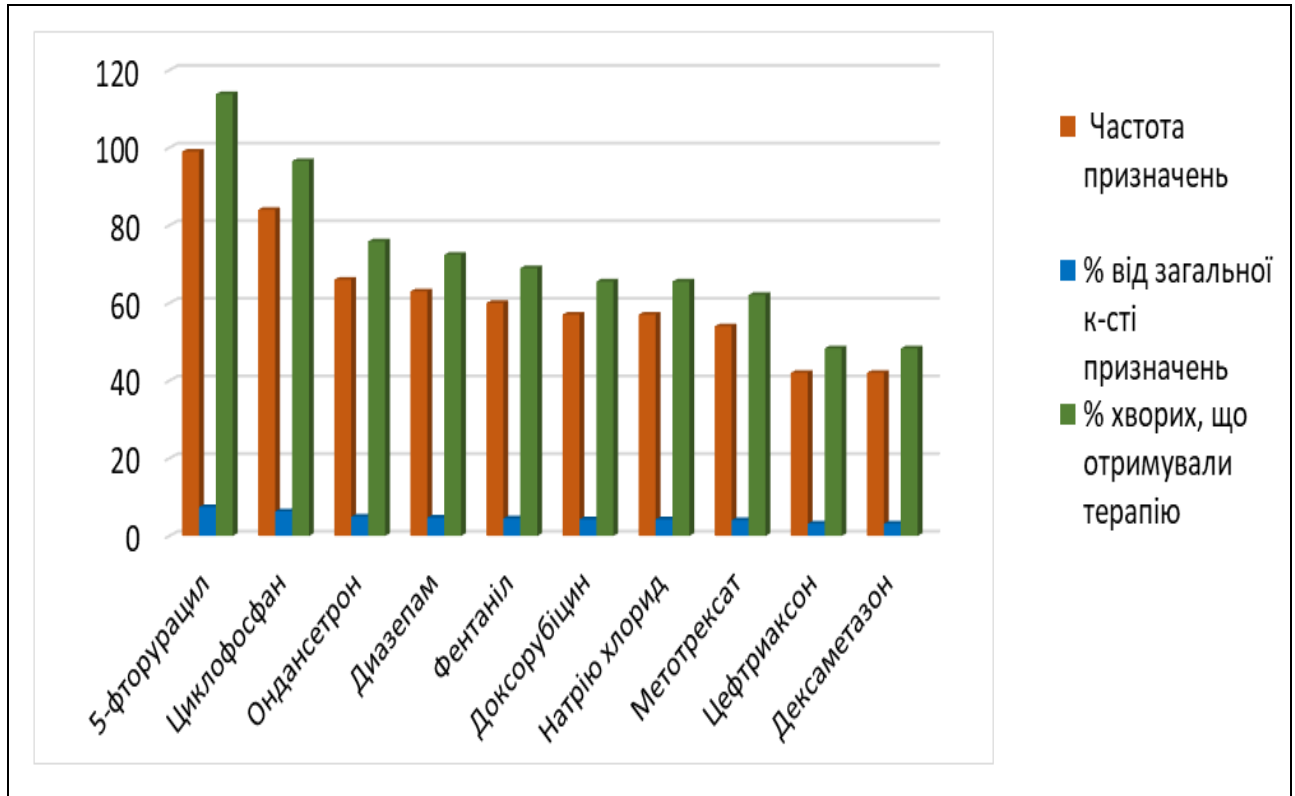


Рис. 3.5 Препарати-лідери (ТОП-10) серед МНН

Десятку препаратів-лідерів за частотою призначення склали такі МНН (рис. 3.5): 5-фторурацил (99 призначень), циклофосфан (84 призначень), доксорубіцин (57 призначень), метотрексат (54 призначень) – це антинеопластичні засоби; ондасетрон (66 призначень) – протиблювотний засіб, який застосовувався для корекції побічних реакцій ХТ; діазепам (63 призначень); фентаніл (60 призначень) для забезпечення аналгетичної терапії; натрію хлорид (57 призначень), що використовувався як розчинник для хіміопрепаратів; цефтріаксон (42 призначень) – антибактеріальний препарат групи цефалоспоринів III покоління, який застосовувався з метою профілактики

постопераційних інфекцій; дексаметазон (42 призначення), що використовувався при противошоківій терапії. Таким чином, в ході проведення частотного аналізу за МНН було встановлено, що лідерами за частотою є хіміотерапевтичні препарати: фторурацил, циклофосфамід, протиблювотний ЛЗ ондасетрон.

В подальшому для визначення раціональності призначень при лікуванні РМЗ, нами був проведений формальний VEN-аналіз, тобто оцінка відповідності призначень фармакотерапії чинним нормативним медико-технологічним документам.

3.3.2 Результати VEN- та сукупного ABC/VEN/частотного аналізу призначень лікарських засобів для лікування хворих на рак молочної залози

Згідно з отриманими результатами із 98 ЛЗ за торговими назвами (ТН), призначених для лікування РМЗ у Державному формулярі наявні 87 ЛЗ, тобто 88,78% усіх ЛЗ, їм було присвоєно категорію «V» та 13 ЛЗ (11,22%) були віднесені до категорії «N» у зв'язку з їх відсутністю в даному документі. До препаратів категорії «V» віднесли: метотрексат, 5-фторурацил, фторолек, гемцитабін, етопозид та інші. Групу препаратів з категорією «N» склали: метаболічні засоби: мілдронат, мілдрокард, актовегін, рибоксин; гепатопротектори: глутаргін, гепадіф, що були використані для корекції побічних реакцій.

Зіставлення результатів частотного і VEN-аналізу (рис. 3.6) свідчить, що майже 91% усіх призначень становлять ЛЗ категорії «V» (життєво необхідні) і майже 9% – ЛЗ категорії «N» (другорядні).

Отже, у призначеннях лікарів для лікування хворих на РМЗ 91% становлять життєво необхідні ЛЗ, що свідчить про високий рівень раціональності призначень та їх відповідність чинним нормативним документам.

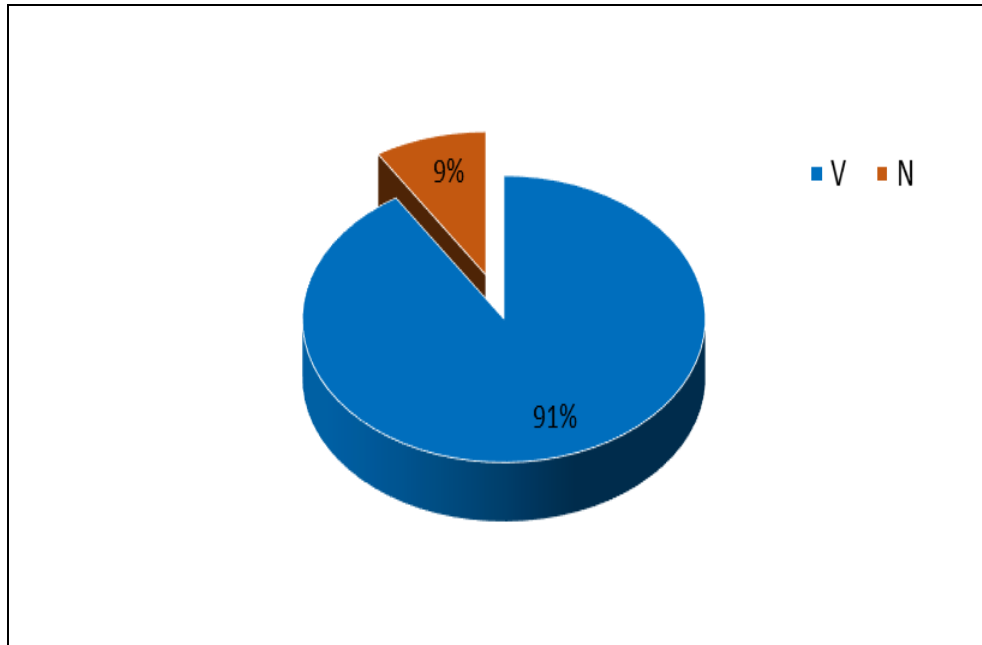


Рис. 3.6 Результати зіставленого частотного і VEN-аналізу

Також була проведена оцінка раціональності витрат за результатами ABC-аналізу, що передбачає розподіл ЛЗ на три групи за витратністю. Результати проведеного ABC-аналізу наведені на рис. 3.7.

Результати ABC-аналізу показали, що до групи «А» належать 14 МНН, що становлять 17,5% від загальної кількості МНН і 20,1% від загальної кількості призначень (рис. 3.8). Витрати на ЛЗ групи «А» становлять 81,81% від загальної суми витрат на терапію РМЗ. Усі ЛЗ із 14 МНН групи «А» відносяться до категорії «V». Отже всі ЛЗ, що становлять 26,82% від загальної кількості призначень, у найбільш витратній групі «А» є життєво необхідними.

З 14 МНН десять – це антинеопластичні препарати: 5-фторурацил, паклітаксел, циклофосфан, доксорубіцин, карбоплатин, гемцитабін, метотрексат, доцетаксел, цисплатин, мітоміцин. З них найбільш призначуваними ЛЗ були: 5-фторурацил (99 призначень), циклофосфан (84 призначень), доксорубіцин (57 призначень), метотрексат (54 призначень); а менш призначуваними

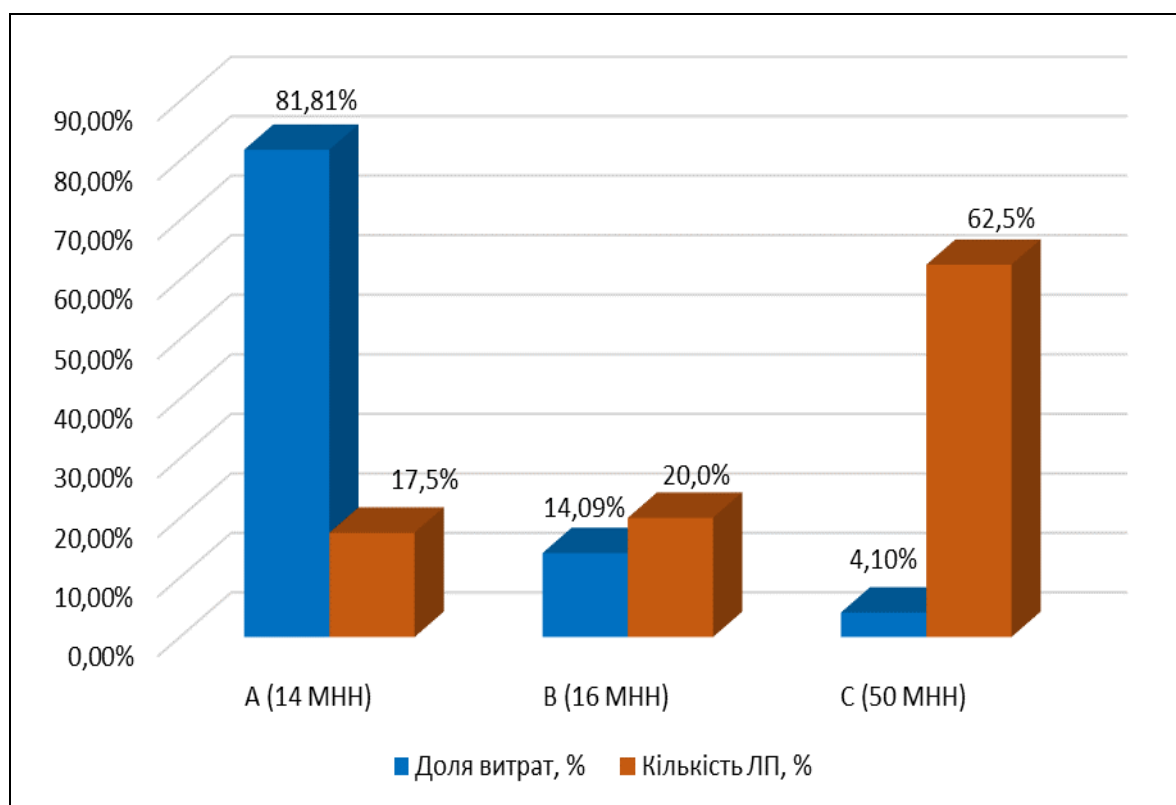


Рис 3.7. Результати ABC-аналізу за МНН

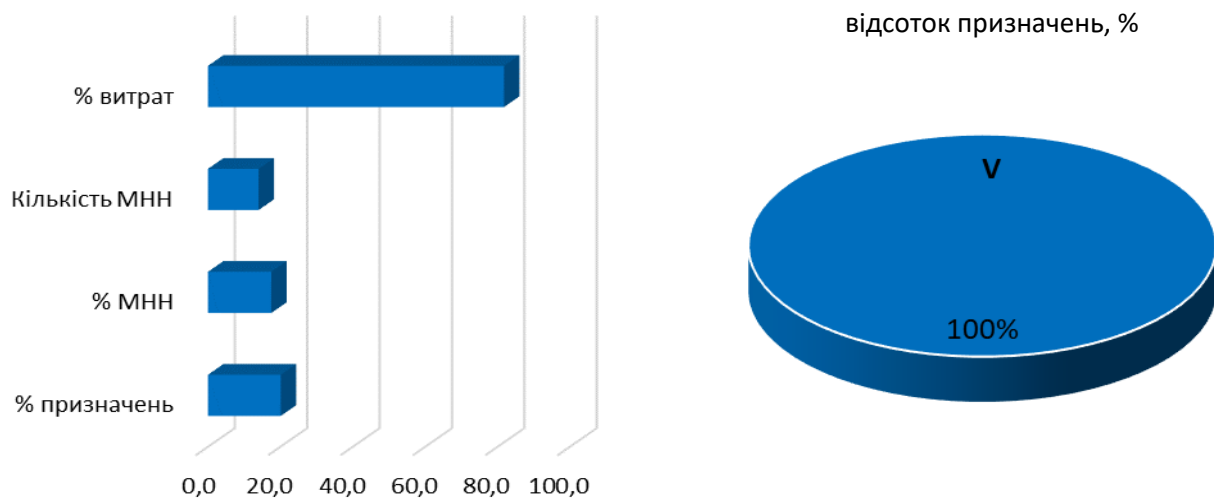


Рис. 3.8 Результати ABC-аналізу за МНН: група А

були цисплатин (12 призначень), паклітаксел (9 призначень), карбоплатин (9 призначень), доцетаксел (6 призначень), мітоміцин (6 призначень), гемцитабін (3 призначень). Останні три ЛЗ є дуже високовартісними.

Також в групу «А» увійшов антинеопластичний ЛЗ антиметаболітної дії динатрію фолінат; ЛЗ із групи біфосфонатів – золедренова кислота, яка є інгібітором остеокластної кісткової резорбції та застосовується для лікування метастазів, і також є високовартісним ЛЗ; декскетопрофен – нестероїдний протизапальний засіб із вираженою аналгетичною дією; желатин – кровозамінний засіб.

До середньо витратної групи «В» – належать 16 МНН, що становлять 20 % від загальної кількості МНН і 38,1% від загальної кількості призначень. Витрати на ЛЗ групи «В» склали 14,9% від загальної суми витрат на терапію. Тринадцять ЛЗ (81,25%) із 16 МНН групи «В» відносяться до категорії «V». Три МНН відносяться до категорії «N»: мельдоній, гемодериват з телячої крові (актовегін), аргінін – це метаболічні засоби. Більшість ЛЗ (81,25%), що становлять 89,97 % від загальної кількості призначень в групі «В», є життєво необхідними. Співвідношення витрат на ЛЗ категорій «V» та «N» – 5,82/1. Більша частка витрат приходить на життєво необхідні ЛЗ.

Найменш витратну групу «С» (3,3% загальної суми витрат) склали 50 МНН, що становлять 62,5% від загальної кількості МНН і 41,8% від загальної кількості призначень. Сорок два із 50 МНН групи «С» відносяться до категорії «V», тобто більшість. Вісім МНН відносяться до категорії «N»: дімедрол, перекис водню 0,15%, інозин, пірацетам, гепадиф, лінекс, супрадин, цитофлавін.

Проведений АВС-аналіз показав, що кошти використовуються досить ефективно. Зіставлення АВС-, VEN- і частотного аналізу свідчить, що основні кошти витрачаються на життєво необхідні ЛЗ, які і склали більшу частку призначень.

Детальний аналіз найбільш витратної групи «А» показав, що її складають ЛЗ, які практично є лідерами за частотою призначень (рис. 3.9).

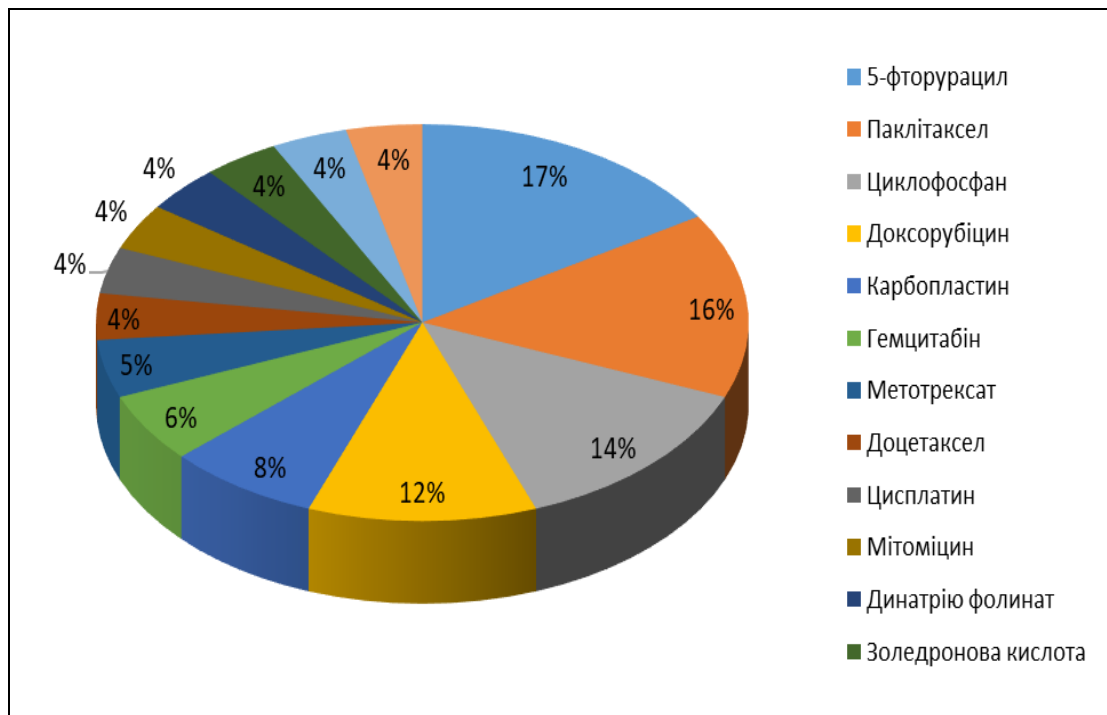


Рис. 3.9 Розподіл витрат (%) на ЛЗ найбільш витратної групи «А»

Першу позицію за витратністю займають ЛЗ для хіміотерапії (89% від суми витрат групи «А») – «L01C D02 Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби». Це такі МНН, як фторурацил, паклітаксел, циклофосфан, доксирубіцин, доцетаксел, цисплатин, мітоміцин, карбоплатин, гемцитабін, метотрексат. Другу позицію за витратністю (5,6% від суми витрат групи «А») займають засоби, які впливають на опорно-рухову систему, такі як декскетопрофен (аналгетик), золедроновая кислота (4%). Третю позицію за витратністю (5,4% від суми витрат групи «А») займають ЛЗ, які впливають на систему крові та гемопоез – динатрію фолінат, желатин.

Таким чином, було встановлено, що у призначеннях лікарів для лікування хворих на РМЗ 91% становлять життєво необхідні препарати, що свідчить про високий рівень відповідності призначень препаратів Наказу МОЗ України №

396 від 30.06.2015 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та Державному формуляру лікарських засобів сьомого випуску (2015 р.), проте серед антинеопластичних препаратів відсутні сучасні засоби, такі як трастузумаб, бевацизумаб, фулвестрант [247, 248].

Результати сукупного ABC/VEN/частотного аналізу свідчать про раціональність витрат на фармакотерапію хворих на РМЗ, оскільки 100% фінансових витрат у найбільш витратній групі «А» приходить на життєво необхідні ЛЗ, проте серед антинеопластичних препаратів відсутні сучасні засоби, такі як трастузумаб, бевацизумаб, фулвестрант [247, 248].

Враховуючи дуже високу вартість антинеопластичної терапії хворих на РМЗ, що зростає відповідно до стадії захворювання, наявності метастазів та ускладнень, першочерговим завданням системи охорони здоров'я України є проведення цільових програм, направлених на запобігання впливу факторів ризику розвитку РМЗ, підвищення економічної доступності чутливих діагностичних тестів та сучасних методів лікування. Це сприятиме як зниженню захворюваності на РМЗ, так і діагностиці хвороби на ранніх стадіях, лікування яких є більш ефективним і потребує менших фінансових витрат. А також необхідним є впровадження системи відшкодування витрат на фармакотерапію РМЗ.

Висновки до розділу 3

Результати аналізу показників захворюваності за 2017-2021 рр. в Україні свідчать, що мінімальна кількість хворих на РМЗ, які стоять на обліку в онкологічних диспансерах спостерігалась у 2017 р. (142097 осіб на 100 тис. населення) із поступовим зростанням до 157274 осіб на 100 тис. населення у 2020 р. У 2021 показник захворюваності склав 52752 осіб на 100 тис. населення. У 2021 рр. відбулося різке зниження рівня захворюваності, що могло статися не за рахунок реального зменшення захворюваності, а внаслідок зниження рівня

діагностики, якому сприяли карантинні обмеження щодо коронавірусної інфекції, спалах якої почався в 2019 році. Аналіз динаміки змін кількості випадків захворювання на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. свідчить, що максимальне значення абсолютного приросту спостерігалось у 2017 р. (1326 осіб), а мінімальне – у 2020 р. (–2031 осіб).

За результатами дослідження показників захворюваності на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. встановлена наявність суттєвої розбіжності зазначених показників у різних адміністративно-територіальних об'єднаннях країни. В Рівненській, Тернопільській, Івано-Франківській і Львівській областях спостерігається збільшення кількості хворих на РМЗ. Найнижчі показники захворюваності спостерігалися в Херсонській, Вінницькій і Донецькій областях.

Велика кількість хворих, яким вперше був діагностований РМЗ, обумовлює необхідність ефективності фінансового забезпечення при наданні медичної та фармацевтичної допомоги для реалізації конституційних прав громадян на отримання ефективних лікарських препаратів.

Установлено, що максимальні значення рівнів загальної захворюваності на РМЗ населення спостерігаються у м. Київ (0,048%), Дніпропетровській (0,043%) та Кіровоградській (0,042%) областях. Мінімальні показники коефіцієнтів відзначаються у Закарпатській (0,023%), Чернівецькій (0,023%) та Луганській (0,011%) областях. Такий результат пояснюється економічними, екологічними та соціальними особливостями окремих регіонів.

Результати сукупного ABC/VEN/частотного аналізу свідчать про раціональність витрат на фармакотерапію хворих на РМЗ, оскільки 100% фінансових витрат у найбільш витратній групі «А» приходить на життєво необхідні ЛЗ, проте серед антинеопластичних препаратів були відсутні сучасні засоби, такі як трастузумаб, бевацизумаб, фулвестрант.

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного аналізу, можна стверджувати, що ефективність організації надання хворим на РМЗ медичної та фармацевтичної допомоги залежить від впливу низки факторів. Серед останніх,

важливу роль відіграє узгодженість норм і вимог, які представлені в різних законодавчих та нормативно-правових актах, що регулюють обіг ЛЗ у країні. Насамперед, наявність ЛЗ у складі Національного переліку ОЛЗ визначає статус ЛЗ як найважливішого для національної охорони здоров'я, що зумовлює можливість його закупівель за бюджетні кошти. При цьому, порядок проведення державних закупівель вказаних ЛЗ для хворих регулюється ще великою кількістю підзаконних НПА.

Відповідно до оновленого та діючого з 01.01.2022 р. Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році, що затверджений постановою КМУ № 1440 від 29.12.2021 р. «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році» [245] повинна здійснюватися оплата вартості наданих медичних послуг, а також діагностичних заходів. Особливе місце в процесі регулювання обігу ЛЗ, які закупаються для потреб хворих на гормонозалежний РМЗ, має практична реалізація механізмів раціонального їх використання на рівні ЗОЗ, зокрема спеціалізованих.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Дослідження показників захворюваності населення України на рак молочної залози на державному і регіональному рівнях. *Фармацевтичний журнал*. 2023 (4), 27-37. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1367> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
2. Mishchenko O., Adonkina V., Tkachova O., Ulanova V., Kalko K., Pyliuha L., Greshko Iu. The results of the clinical and economic assessment of drugs prescriptions to patients with breast cancer in the ukrainian health care institution. *Research Journal of Pharmacy and Technology (RJPT)*. 2019. Vol. 12, Issue 07.

P.3307-3312. DOI : 10.5958/0974-360X.2019.00557.2 (Scopus).
<https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=12&issue=7&article=032> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).

3. Фармакоекономічна оцінка призначень лікарських засобів хворим на рак молочної залози. *Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, Чернівці, БДМУ, 07, 09, 14 лютого 2022 року*. Чернівці: Медуніверситет, 2022. – С. 396-397.
4. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю. Контент-аналіз законодавчих та нормативно-правових актів, які регулюють питання організації надання ефективної фармацевтичної допомоги хворим на гормонозалежний рак молочної залози. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 296-298.*

РОЗДІЛ 4

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОРМОНОЗАЛЕЖНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ ТА ОЦІНКА СПОЖИВАННЯ

4.1. Аналіз асортименту та цін лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ, що представлені на фармацевтичному ринку України

Впродовж останніх десятиліть підходи до лікування гормонозалежного HER2-негативного метастатичного РМЗ постійно доповнюються новими ЛЗ, проте антиестрогенні засоби (L02B A), а саме тамоксифен (L02B A01), тореміфен (L02B A02), фулвестрант (L02B A03) та інгібітори ароматази (L02B G), а саме анастрозол (L02B G03), летрозол (L02B G04) та екземестан (L02B G06) складають основу ЕТ.

На фармацевтичному ринку України у 2017-2022 роках антиестрогенні засоби для гормонотерапії ER(+) HER2(–) РМЗ упродовж усього досліджуваного періоду (Додаток Д) були представлені 3 МНН: тамоксифен (L02B A01), тореміфен (L02B A02) та фулвестрант (L02B A02) (табл. 4.1).

Серед них тамоксифен був представлений 2 торговими назвами (ТН): 1 ТН закордонного виробництва (Тамоксифен "ЕБЕВЕ", Сандоз, Швейцарія)) і 1 ТН вітчизняного виробництва (Тамоксифен-Здоров'я, Здоров'я ТОВ, Україна), таблетована форма виробництва у двох дозуваннях по 10 мг та 20 мг, кількість пігулок в упаковці різна: № 30 та № 60 у блістері та контейнері, тобто з урахуванням різних лікарських форм всього 4 препарати – у 2017 році. У 2018 році на фармацевтичному ринку було представлено вже 3 препарати: Тамоксифен-Здоров'я, лікарська форма 20 мг № 60 у блістері вибула з ринку і більше не була представлена на ринку протягом досліджуваного періоду. З 2020 року і до кінця до-

сліджуваного періоду на ринку не було представлено ще однієї лікарської форми 10 мг №60 Тамоксифену-Здоров'я. Тобто, на кінець 2022 року Тамоксифен-Здоров'я був представлений на ринку лише 2 лікарськими формами: 20 мг № 30 контейнер та 10 мг № 60 блістер.

Таблиця 4.1

**Асортимент антиестрогенних засобів (L02B A), що застосовуються
для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ, представлених
на фармацевтичному ринку України в 2017-2022 рр.**

МНН	Торгова назва	Рік					
		2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7	8
Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве" 20 мг, № 30	+	+	+	+	+	+
	Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60	+	+	+			
	Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 30 бл.	+	+	+	+	+	+
	Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60 бл.	+	+	+	+	+	+
	Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 60 бл.	+					
Тореміфен	ФАРЕСТОН, Orion, 20 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	ФАРЕСТОН, Orion, 60 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	ФАРЕСТОН, Orion, 60 мг № 60	+	+	+	+	+	+

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Фулвестрант	Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2	+	+	+	+	+	+
	Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №1			+	+	+	
	Фулведжект, р-н д/ін. 250 мг/5 мл шприц, у блістері 5 мл, №2					+	+
	Фулвестрант-Віста, р-н д/ін. 250 мг/5 мл попередньо. заповнений шприц, №2						+

Примітка. «+» – наявність препарату на фармацевтичному ринку.

Тореміфен був представлений 1 ТН закордонного виробництва (Фарестон, Оріон, Фінляндія) у вигляді таблеток у двох дозуваннях 20 мг та 60 мг по 30 та 60 пігулок у флаконі, тобто на ринку протягом досліджуваного періоду представлено 3 препарати тореміфену.

Фулвестрант у 2017-2020 рр. був представлений 1 ТН закордонного виробництва (Фазлодекс, АстраЗенека, Велика Британія) в 2017 р. однією лікарською формою (250 мг р-н д/ін. шприц 5 мл №1), починаючи з 2018 р. і по 2020 р. – двома лікарськими формами в дозуванні (250 мг р-н д/ін. шприц 5 мл №1 та №2). У 2021 р. фулвестрант вже був представлений на ринку 2 ТН закордонного виробництва: Фазлодекс, АстраЗенека, Велика Британія у вигляді двох лікарських форм (250 мг р-н д/ін. шприц 5 мл № 1 та №2) і Фулведжект, Rompharm Company Georgia LLC, Грузія (р-н д/ін. шприц 5 мл № 2). У 2022 р.

фулвестрант представлений 3 ТН закордонного виробництва: Фазлодекс, АстраЗенека (250 мг р-н д/ін. шприц 5 мл № 2), Фулведжект, Rompharm Company Georgia LLC (р-н д/ін. шприц 5 мл № 2), і Фулвестрант-Виста, Mistral Capital Management (р-н д/ін. шприц 5 мл № 2) .

Наступним етапом дослідження був аналіз середніх роздрібних цін на антиестрогенні засоби. Встановлено, що досліджуваний період характеризувався відносною стабільністю цього маркетингового показника, який має стійку зростаючу тенденцію з незначними коливаннями окремих ТН, зокрема Фарестон, Огіон в усіх лікарських формах. Водночас, ціна ТН Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2 мала хвилеподіну тенденцію до зниження протягом досліджуваного періоду.

Моніторинг середніх роздрібних цін на антиестрогенні засоби наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Середні роздрібні ціни на антиестрогенні засоби впродовж 2017-2022 рр.

Торгова назва	Рік					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7
Тамоксифен "Ебеве" 20 мг, № 30	320,81	359,8	393,23	432,76	428,38	500,73
Тамоксифен- Здоров'я 10 мг, № 60	114,10	128,6	132,08	-	-	-
Тамоксифен-Здо- ров'я 20 мг, № 30 бл.	102,43	113,82	124,79	138,09	149,99	153,18
Тамоксифен- Здоров'я 10 мг, № 60 бл.	113,54	124,42	137,76	148,85	159,04	170,07

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Тамоксифен- Здоров'я 20 мг, № 60 бл.	201,31	-	-	-	-	-
Фарестон, Orion, 20 мг №30	403,31	434,17	399,33	421,94	420,15	514,48
Фарестон, Orion, 60 мг №30	792,20	873,08	793,29	793,29	832,21	867,84
Фарестон, Orion, 60 мг №60	1341,87	1815,42	1815,42	1529,37	1616,37	1724,96
Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2	16656,99	16611,02	16917,73	19328,03	15891,66	12087,8
Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №1	-	-	10296,04	5606,16	7111,77	-
Фулведжект, р-н д/ін. 250 мг/5 мл шприц, 5 мл, №2	-	-	-	-	6647,02	6768,98
Фулвестрант- Виста, р-н д/ін. 250 мг/5 мл попе- редньо заповне- ний шприц, №2	-	-	-	-	-	11522,1

Середні роздрібні ціни на антиестрогенні засоби для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ упродовж усього дослідження у порядку зростання становили: на Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60 – 124,93 грн. (114,10-132,08) → Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 30 бл. – 130,38 грн. (102,43-153,18) → Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60 бл. – 142,28 грн. (113,54-170,07) → Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 60 бл. – 201,31 грн. (201,31) → Тамоксифен "Ебеве" 20 мг, № 30 бл. – 405,95 грн. (320,81-500,73) → Фарестон, Orion, 20 мг №30 – 432,23 грн. (399,33-514,48) → Фарестон, Orion, 60 мг №30 – 825,32 грн. (793,29-867,84) → Фарестон, Orion, 60 мг №60 – 1624,71 грн. (1341,872-1815,42) → Фулведжект, р-н д/ін. 250 мг/5 мл шприц, у блістері 5 мл, №2 – 6708,00 грн. (6647,02-6768,98) → Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №1 – 7671,32 грн. (5606,16-10296,04) → Фулвестрант-Виста, р-н д/ін. 250 мг/5 мл попередньо заповнений шприц, №2 – 11522,06 грн. (11522,06) → Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2 – 162648,87 грн. (12087,78-19328,03).

Також нами був досліджений асортимент ІА, які представлені на фармацевтичному ринку України (Додаток Г). Було з'ясовано, що на фармацевтичному ринку України у 2017–2022 рр. були представлені три МНН ІА: анастрозол (L02B G03), летрозол (L02B G04) та екземестан (L02B G06) (табл. 4.3).

Анастрозол у 2017 р. був представлений чотирма ТН, такими як Аксастрол (Grindeks, Латвія), Анастрозол Сандоз (Sandoz Pharmaceuticals, Словенія), Аримідекс (AstraZeneca, Велика Британія), Егістрозол (Egis, Угорщина). Усі чотири ТН представлені у вигляді пігулок, в одному дозуванні 1 мг і однакової кількості пігулок в упаковці № 28. Протягом 2018–2020 рр. МНН анастрозол був вже представлений більшою кількістю препаратів – шістьма ТН (всі імпортного виробництва). Такими як, Аксастрол (Grindeks, Латвія), Анастрозол Сандоз (Sandoz Pharmaceuticals, Словенія), Анастрозол-Віста (Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія), Анатеро (Hetero Labs, Індія), Аримідекс (AstraZeneca, Велика Британія), Егістрозол (Egis, Угорщина) – усі препарати були представлені у таблетованій формі в одному дозуванні - 1 мг та однакової кількості пігулок в упа-

ковці № 28. Лише препарат Анатеро був представлений на ринку в іншому пакуванні – 30 пігулок в упаковці.

Таблиця 4.3

**Асортимент інгібіторів ароматази (L02B G), що застосовуються
для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ,
представлених на фармацевтичному ринку України в 2017-2022 рр.**

МНН	Торгова назва	Рік					
		2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7	8
Ана- строзол	Аксастрол Grindeks 1 мг, № 28	+	+	+	+	+	+
	Анастрозол Сандоз, Sandoz Pharmaceuticals, 1 мг, № 28	+	+	+	+	+	
	Анастрозол-Віста, Сінтон Хіспанія, С. Л., 1 мг, № 28		+	+	+	+	
	Анатеро, Hetero Labs, 1 мг, № 30		+	+	+	+	
	Аримідекс, AstraZeneca 1 мг, № 28	+	+	+	+	+	
	Егістрозол, Egis, 1 мг, № 28	+	+	+	+	+	
Летрозол	Аралет, Zentiva, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30	+	+				
	Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100	+	+				
	Летеро, Hetero Labs, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Летровіста, Сінтон Хіспанія, С.Л. 2,5 мг, № 30			+	+	+	+

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
	Летродей 2,5, Aurobindo Pharma, 2,5 мг №30						+
	Летрозол Дженефарм, Generpharm, 2,5 мг №30						+
	Летрозол Амакса, Амаха Pharma, 2,5 мг, № 30				+	+	
	Летрозол КРКА, KRKA, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Летрозол КРКА, KRKA, 2,5 мг № 90	+	+	+	+	+	+
	Летрозол-Віста, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Летрозол-Віста, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100	+	+	+	+	+	+
	Летрозол-Віста АС, 2,5 мг №30						+
	Летрозол-Тева, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Летромара, Фармак, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Фемара, Novartis Pharma, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Етрузил, Egis, 2,5 мг № 30	+	+	+	+	+	+
Екземе- стан	Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 100	+	+	+	+		
	Аромастан, Sindan Pharma, 25 мг № 100	+					

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
	Екземарин, Zentiva, 25 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	ЕкземеВіста Синтон Хиспаниа, С.Л, 25 мг №30			+	+	+	+
	Екземестаан Аккорд 25, Accord Healthcare, 25 мг № 30	+					
	Екземестан Гріндекс, Grindeks, 25 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Екземестан-Віста, Сіндан Фарма С.Р.Л, 25 мг № 30	+	+	+	+	+	+
	Екземестан-Тева, Teva, 25 мг № 30	+	+	+	+		

Примітка. «+» – наявність препарату на фармацевтичному ринку.

Летрозол у 2017–2018 рр. був представлений на ринку 20 ТН, 11 із них – закордонного виробництва: Аралет (Zentiva, Чеська Республіка), Лезра (Сіндан Фарма СРЛ, Румунія) у різному фасуванні – 30 та 100 пігулок у блістері відповідно, Летеро, (Hetero Labs, Індія), Летрозол КРКА (KRKA d.d. Novo Mesto, Словенія) у різному фасуванні – 30 та 90 пігулок у блістері відповідно, Летрозол-Віста, (Сіндан Фарма СРЛ, Румунія) у різному фасуванні – 30 та 100 пігулок у блістері відповідно, Летрозол-Тева (Тева, Ізраїль), Фемара (Novartis Pharma, Швейцарія), Етрузил (Egis, Угорщина) всі представлені ТН були в єдиному дозуванні 2,5 мг і однаковому фасуванні – 30 пігулок в упаковці. І лише одна ТН вітчизняного виробництва – Летромара (Фармак, Україна). Всі лікарські препарати були представлені у таблетованій формі і одному дозуванні – 2,5 мг але різною кількістю пігулок в упаковці.

У 2019-2021 рр. летрозол вже був представлений 11 ТН: 10 ТН – закордонного виробництва і 1 ТН вітчизняного - Летромара (Фармак, Україна). Закордонні препарати були представлені такими ТН: Аралет (Zentiva, Чеська Республіка), Летеро, (Hetero Labs, Індія), Летровіста (Сінтон Хіспанія, С. Л.), Летрозол Амакса (Амаха Pharma, Велика Британія) був представлений на ринку лише у 2020-2021 рр. у формі пігулок і містив 2,5 мг діючої речовини по 30 пігулок у пакуванні. Летрозол КРКА (KRKA d.d. Novo Mesto, Словенія) у різному фасуванні – 30 та 90 пігулок у блістері відповідно, Летрозол-Віста, (Сіндан Фарма СРЛ, Румунія) у різному фасуванні – 30 та 100 пігулок у блістері відповідно, Летрозол-Тева (Тева, Ізраїль), Фемара (Novartis Pharma, Швейцарія), Етрузил (Egis, Угорщина) всі ТН були представлені в одному дозуванні – 2,5 мг. В 2022 році летрозол був представлений 14 ТН і лише одна з них вітчизняного виробництва - Летромара (Фармак, Україна) 2,5 мг № 30, а 13 ТН - закордонного виробництва: Аралет (Zentiva, Чеська Республіка), Летеро, (Hetero Labs, Індія), Летровіста (Сінтон Хіспанія, С. Л.), Летродей 2,5, (Aurobindo Pharma, Індія), Летрозол Дженефарм (Generpharm, Греція), Летрозол КРКА (KRKA d.d. Novo Mesto, Словенія) у різному фасуванні – 30 та 90 пігулок у блістері відповідно, Летрозол-Віста, (Сіндан Фарма С.Р.Л., Румунія) у різному фасуванні – 30 та 100 пігулок у блістері відповідно, Летрозол-Віста АС, (Сінтон Хіспанія, Іспанія), Летрозол-Тева (Тева, Ізраїль), Фемара (Novartis Pharma, Швейцарія), Етрузил (Egis, Угорщина) – всі препарати були представлені в одному дозуванні – 2,5 мг і переважно містили 30 пігулок в упаковці.

Екземестан за весь досліджуваний період був представлений максимально 9 ТН виключно закордонного виробництва але ця кількість змінювалася з року у рік. Так у 2017р. на ринку було представлено 8 ТН цієї МНН: Аромазин (Pfizer Inc., США) у різному фасуванні – 30 та 100 пігулок у блістері відповідно, Аромастан (Sindan Pharma, Румунія) у одному фасуванні – 100 пігулок, Екземарин (Zentiva, Чеська Республіка), Екземестаан Аккорд 25 (Accord Healthcare, Велика Британія), Екземестан Гріндекс, (Grindeks, Латвія), Екземе-

стан-Віста (Сіндан Фарма С.Р.Л., Румунія), Екземестан-Тева (Teva, Ізраїль). Всі ТН були представлені в одному дозуванні – 25 мг та більшість з них мала фасування 30 пігулок в упаковці. У 2018 році на ринку було присутні 6 ТН екземестану за рахунок відсутності таких ТН, як: Аромастан (Sindan Pharma, Румунія) і Екземестаан Аккорд 25 (Accord Healthcare, Велика Британія). У 2019-2020 рр. ця група лікарських препаратів налічувала 7 ТН за рахунок відсутності двох ТН - Аромастан (Sindan Pharma, Румунія) та Екземестаан Аккорд 25 (Accord Healthcare, Велика Британія) але на ринок з'явився новий препарат групи інгібіторів ароматази - ЕкземеВіста (Сінтон Хіспанія, Іспанія). У 2021-2022 рр. інгібітори ароматази на фармацевтичному ринку України були представлені 5 ТН, такими як, : Аромазин (Pfizer Inc., США) в одному фасуванні – 30 пігулок, Екземарин (Zentiva, Чеська Республіка), ЕкземеВіста (Сінтон Хіспанія, Іспанія), Екземестан Гріндекс, (Grindeks, Латвія), Екземестан-Віста (Сіндан Фарма С.Р.Л., Румунія) – усі в одному фасуванні – 30 пігулок в упаковці.

Наступним етапом було проведення аналізу середніх роздрібних цін на інгібітори ароматази. Було з'ясовано, що ціновий показник має стійку зростаючу тенденцію але для деяких ТН вона має хвилеподібний характер, навіть зі зменшення середньої роздрібною ціни, зокрема це такі ТН, як: Аккастрол (Grindeks), Аримідекс, (AstraZeneca), Аралет (Zentiva), Фемара (Novartis Pharma), Аромазин 25 мг № 100 (Pfizer) та Екземарин (Zentiva).

Середні роздрібні ціни на інгібітори ароматази для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ становили (відповідно до зростання): Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30 - 474,76 грн. (993,60-935,62) → Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 30 - 479,84 грн. (561,70-427,81) → Летрозол-Віста АС, Сінтон Хіспанія, 2,5 мг №30 - 485,52 грн. (485,52) → Летродей 2,5, Aurobindo Pharma, 2,5 мг №30 - 542,62 грн. (542,62) → Летрозол-Тева, 2,5 мг № 30 - 554,09 грн. (587,25-528,97) → Анастрозол-Віста, Сінтон Хіспанія, С. Л., 1 мг, № 28 - 554,17 грн. (517,26-598,59) → Летрозол-Віста, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30 - 556,34 грн. (659,08-495,31) → Аралет, Zentiva, 2,5 мг № 30 - 566,17 грн. (643,24-

504,12) → Екземарин, Zentiva, 25 мг № 30 - 576,71 грн. (1069,0-519,90) → Лете-ро, Hetero Labs, 2,5 мг № 30 - 577,07 грн. (730,01-308,65) → Анастрозол Сандоз, Sandoz Pharmaceuticals, 1 мг, № 28 - 605,17 грн. (657,97-560,73) → Летромара Фармак, 2,5 мг № 30 - 640,45 грн. (688,49-571,74) → Егістрозол, Egis, 1 мг, № 28 - 641,22 грн. (695,80-587,48) → Екземестаан Аккорд 25, Accord Healthcare, 25 мг № 30 - 648,47 грн. (648,47) → Летрозол Дженефарм, Genepharma, 2,5 мг №30 - 668,76 грн. (668,76) → Екземестан-Тева, Teva, 25 мг № 30 - 694,84 грн. (734,75-660,40) → Летрозол Амакса, Амаха Pharma, 2,5 мг, № 30 - 701,51 грн. (702,77-700,26) → Летровіста, Сінтон Хіспанія, С.Л. 2,5 мг, № 30 7- 12,32 грн. (875,45-526,91) → Анатеро, Hetero Labs, 1 мг, № 30 - 716,99 грн. (774,69-671,84) → Екземестан-Віста, Сіндан Фарма С.Р.Л., 25 мг № 30 - 723,65 грн. (870,78-612,79) → Етрузил, Egis, 2,5 мг № 30 - 757,38 грн. (940,68-645,20) → Екземестан Гріндекс, Grindeks, 25 мг № 30 - 943,14 грн. (1060,70-881,75) → Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100 - 964,61 грн. (993,60-935,62) → Фемара, Novartis Pharma, 2,5 мг № 30 - 1053,40 грн. (1371,03-916,34) → ЕкземеВіста, Синтон Хиспаниа, С.Л , 25 мг №30 - 1135,10 грн. (870,78-612,79) → Аромастан, Sindan Pharma, 25 мг № 100 - 1238,77 грн. (1238,77) → Аримідекс, AstraZeneca 1 мг, № 28 - 1296,35 грн. (2208,59-1005,25) → Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 30 - 1340,82 грн. (1521,10-1288,01) → Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 90 1- 354,12 грн. (1502,87-1253,17) → Аксастрол Grindeks 1 мг, № 28 - 1511,27 грн. (1769,54-1344,56) → Летрозол-ВістаСіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100 - 1671,48 грн. (1941,46-1453,46) → Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 100 - 2427,27 грн. (2545,27-1500,00).

За результатами аналізу роздрібних цін на інгібітори ароматази (L02B G) для гормонотерапії ER (+) HER2 (-) РМЗ, що були представлені на фармацевтичному ринку України у 2017–2022 рр., було встановлено (табл. 4.4), що у 2017 р. вони коливалися від 460,46 грн. до 4163,82 грн; у 2018 р. – від 486,28 грн. до 1849,05 грн.; у 2019 р. – від 308,65 грн. до 1676,97 грн.; у 2020 р. – від

Таблиця 4.4

Середні роздрібні ціни на інгібітори ароматази впродовж 2017-2022 рр.

Торгова назва	Рік					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7
Аксастрол Grindeks 1 мг, № 28	1769,54	1703,94	1473,62	1420,77	1344,56	1355,19
Анастрозол Сандоз, Sandoz Pharmaceuticals, 1 мг, № 28	657,97	599,58	596,20	560,73	575,30	641,22
Анастрозол-Віста, Сінтон Хіспанія, С. Л., 1 мг, № 28	-	526,23	598,59	535,21	517,26	593,55
Анатеро, Hetero Labs, 1 мг, № 30	-	728,30	671,84	774,69	717,48	692,63
Аримідекс, AstraZeneca 1 мг, № 28	2208,59	1118,25	1005,25	1062,50	1108,32	1275,17
Егістрозол, Egis, 1 мг, № 28	587,48	588,33	640,00	671,68	695,80	664,05
Аралет, Zentiva, 2,5 мг № 30	643,24	613,48	538,72	504,12	523,77	573,66
Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30	460,46	489,07	-	-	-	-
Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100	993,60	935,62	-	-	-	-
Летеро, Hetero Labs, 2,5 мг № 30	499,15	551,89	308,65	719,63	653,10	730,01

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7
Летровіста, Сінтон Хіспанія, С.Л. 2,5 мг, № 30	-	-	526,91	704,10	742,83	875,45
Летродей 2,5, Aurobin- do Pharma, 2,5 мг №30	-	-	-	-	-	542,62
Летрозол Дженефарм, Generpharm, 2,5 мг №30	-	-	-	-	-	668,76
Летрозол Амакса, Амаха Pharma, 2,5 мг, № 30	-	-	-	702,77	700,26	-
Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 30	498,02	486,28	427,81	449,57	455,67	561,70
Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 90	1382,35	1366,72	1253,17	1329,89	1289,72	1502,87
Летрозол-Віста, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30	513,23	577,52	546,83	495,31	546,10	659,08
Летрозол-Віста Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100	1492,07	1849,05	1676,97	1453,46	1615,86	1941,46
Летрозол-Віста АС, Сінтон Хіспанія, 2,5 мг №30	-	-	-	-	-	485,52
Летрозол-Тева, 2,5 мг № 30	550,68	544,64	528,97	548,70	564,28	587,25
Летромара Фармак, 2,5 мг № 30	687,19	684,46	688,49	602,17	571,74	608,62

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7
Фемара, Novartis Pharma, 2,5 мг № 30	1371,03	968,16	916,34	959,67	962,76	1142,43
Етрузил, Egis, 2,5 мг № 30	780,15	645,20	670,38	705,77	802,09	940,68
Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 30	1292,07	1342,70	1288,01	1312,61	1288,40	1521,10
Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 100	4163,82	1500,00	1500,00	2545,27	-	-
Аромастан, Sindan Pharma, 25 мг № 100	1238,77	-	-	-	-	-
Екземарин, Zentiva, 25 мг № 30	644,76	692,80	519,90	502,50	538,22	562,06
ЕкземеВіста, Синтон Хіспанія, С.Л., 25 мг №30	-	-	1052,27	1069,00	1147,32	1271,80
Екземестаан Аккорд 25, Accord Healthcare, 25 мг № 30	648,47	-	-	-	-	-
Екземестан Гріндекс, Grindeks, 25 мг № 30	942,11	926,98	881,75	902,45	944,84	1060,70
Екземестан-Віста, Сіндан Фарма С.Р.Л., 25 мг № 30	612,79	870,78	711,46	653,48	689,22	804,18
Екземестан-Тева, Teva, 25 мг № 30	676,36	707,86	660,40	734,75	-	-

449,57 грн. до 2545,27 грн.; у 2021 р. – від 455,67 грн. до 1615,86 грн.; у 2022 р. – від 485,52 грн. до 1941,46 грн.

Таким чином, треба зазначити, що значного зростання цін на препарати з групи інгібіторів ароматази не тільки не спостерігається, а і є явна тенденція до її стабілізації і навіть зниження для деяких ТН, якщо порівнювати показники 2017 р. та 2022 р. Ймовірно, це є наслідком достатньо стабільних макроекономічних процесів у країні впродовж 2017-2021 років, незначних змін рівнів інфляції [249] та курсів іноземних валют [250]. Зниження цін на деякі ТН цих препаратів, зокрема закордонного виробництва, у 2022 році, очевидно стало прагненням виробників, зокрема європейських, зберегти свої позиції на фармацевтичному ринку України в умовах воєнного стану.

4.2 Аналіз економічної доступності лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ

Одним із відносних показників соціально-економічної доступності ЛЗ, що пов'язаний з розміром середньої заробітної плати в країні, є коефіцієнт адекватності платоспроможності (Ca.s.) населення. Як свідчить динаміка показника Ca.s. антиестрогенних засобів, що наведена у табл. 4.5, значення коефіцієнту адекватності платоспроможності населення для кожного досліджуваного препарату з групи антиестрогенних засобів зменшилось наприкінці аналізованого періоду порівняно з його значенням на початку досліджуваного періоду.

Практично у кожній ТН досліджуваних препаратів, були поодинокі роки із показником Ca.s. незначно вищим за попередній період. Однак це не носило системного характеру і не вплинуло на загальну тенденцію зниження Ca.s., що, у свою чергу, свідчить про ріст доступності усіх досліджуваних ТН антиестрогенних засобів (з урахуванням лікарської форми та дозування) для середньостатистичного громадянина України [248, 252].

Таблиця 4.5

**Динаміка коефіцієнта адекватності платоспроможності (Ca.s.)
антиестрогенних засобів упродовж 2017-2022 рр.**

Торгова назва	Рік					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7
Тамоксифен "Ебеве" 20 мг, № 30	5,1	4,6	4,3	4,2	3,3	3,74
Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60	1,8	1,6	1,4	1,4	1,2	1,27
Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 30 блістер	1,6	1,5	1,4	1,3	1,2	1,15
Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60 блістер	1,8	1,6	1,5	-	-	-
Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 60 блістер	3,2	-	-	-	-	-
Фарестон, Orion, 20 мг №30	6,4	5,6	4,3	4,1	3,2	3,85
Фарестон, Orion, 60 мг №30	12,6	11,2	8,6	8	6,7	7,92
Фарестон, Orion, 60 мг №60	21,4	22	19,7	14,8	12,4	12,9
Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2	265,5	212,7	183,8	186,9	122,3	90,37
Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №1	-	-	111,9	54,2	54,7	-
Фулведжект, р-н д/ін. 250 мг/5 мл шприц, у блістері 5 мл, №2	-	-	-	-	51,2	50,6
Фулвестрант-Віста, р-н д/ін. 250 мг/5 мл попередньо заповнений шприц, №2	-	-	-	-	-	86,14

Ряд середніх значень Ca.s. у порядку зростання за період моніторингу становив: Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 30 бл. – 1,36 → Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60 бл. – 1,46 → Тамоксифен-Здоров'я 10 мг, № 60 – 1,60 → Тамоксифен-Здоров'я 20 мг, № 60 бл. – 3,20 → Тамоксифен "Ебеве" 20 мг, № 30 бл. – 4,21 → Фарестон, Orion, 20 мг №30 – 4,58 Фарестон, Orion, 60 мг №30 – 9,17 → Фарестон, Orion, 60 мг №60 – 17,20 → Фулведжект, р-н д/ін. 250 мг/5 мл шприц, у блістері 5 мл, №2 – 50,90 → Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №1 – 73,60 → Фулвестрант-Віста, р-н д/ін. 250 мг/5 мл попередньо заповнений шприц, №2 – 86,14 → Фазлодекс, AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2 – 176,93. Оскільки за період дослідження заробітна плата зростала і зросли ціни на всі ТН, окрім Фазлодекс (AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №1), на цей препарат ціна знизилася, від початку аналізу, тому можна вважати, що відносна економічна доступність антиестрогенних засобів за період з 2017 р. по 2022 р. підвищилась [248, 252].

Також нами було досліджено і іншу групу ЛЗ для лікування РМЗ – інгібітори ароматази, табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Динаміка коефіцієнта адекватності платоспроможності (Ca.s.)
інгібіторів ароматази упродовж 2017-2022 рр.**

Торгова назва	Рік					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7
Аксастрол Grindeks 1 мг, № 28	28,21	21,81	16,01	13,74	10,35	10,13
Анастрозол Сандоз, Sandoz Pharmaceuticals, 1 мг, № 28	10,49	7,68	6,48	5,42	4,43	4,79

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5	6	7
Анастрозол-Віста, Сінтон Хіспанія, С. Л., 1 мг, № 28		6,74	6,50	5,18	3,98	4,44
Анатеро, Hetero Labs, 1 мг, № 30		9,32	7,30	7,49	5,52	5,18
Аримідекс, AstraZeneca 1 мг, № 28	35,21	14,32	10,92	10,28	8,53	9,53
Егістрозол, Egis, 1 мг, № 28	9,36	7,53	6,95	6,50	5,35	4,96
Аралет, Zentiva, 2,5 мг № 30	10,25	7,85	5,85	4,88	4,03	4,29
Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30	7,34	6,26				
Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100	15,84	11,98				
Летеро, Hetero Labs, 2,5 мг № 30	7,96	7,07	3,35	6,96	5,03	5,46
Летровіста, Сінтон Хіспанія, С.Л. 2,5 мг, № 30			5,72	6,81	5,72	6,54
Летродей 2,5, Aurobindo Pharma, 2,5 мг №30						4,06
Летрозол Дженефарм, Genepharma, 2,5 мг №30						5,00
Летрозол Амакса, Амаха Pharma, 2,5 мг, № 30				6,80	5,39	
Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 30	7,94	6,23	4,65	4,35	3,51	4,20
Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 90	22,03	17,50	13,61	12,86	9,93	11,24
Летрозол-Віста, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30	8,18	7,39	5,94	4,79	4,20	4,93

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5	6	7
Летрозол-Віста Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100	23,78	23,67	18,22	14,06	12,44	14,51
Летрозол-Віста АС, Сінтон Хіспанія, 2,5 мг №30						3,63
Летрозол-Тева, 2,5 мг № 30	8,78	6,97	5,75	5,31	4,34	4,39
Летромара Фармак, 2,5 мг № 30	10,95	8,76	7,48	5,82	4,40	4,55
Фемара, Novartis Pharma, 2,5 мг № 30	21,85	12,40	9,95	9,28	7,41	8,54
Етрузил, Egis, 2,5 мг № 30	12,44	8,26	7,28	6,83	6,17	7,03
Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 30	20,60	17,19	13,99	12,69	9,92	11,37
Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 100	66,37	19,20	16,30	24,61		
Аромастан, Sindan Pharma, 25 мг № 100	19,75					
Екземарин, Zentiva, 25 мг № 30	10,28	8,87	5,65	4,86	4,14	4,20
ЕкземеВіста, Синтон Хіспанія, С.Л, 25 мг №30			11,43	10,34	8,83	9,51
Екземестаан Аккорд 25, Accord Healthcare, 25 мг № 30	10,34					
Екземестан Гріндекс, Grindeks, 25 мг № 30	15,02	11,87	9,58	8,73	7,27	7,93
Екземестан-Віста, Сіндан Фарма С.Р.Л., 25 мг № 30	9,77	11,15	7,73	6,32	5,30	6,01
Екземестан-Тева, Teva, 25 мг № 30	10,78	9,06	7,17	7,11		

За досліджувані 2017-2022 рр. спостерігається загальна тенденція до зниження показників адекватності платоспроможності у групі ІА, що свідчить про

ріст доступності усіх досліджуваних ТН з урахуванням лікарської форми та дозування) для середньостатистичного громадянина України [253, 254].

Ряд середніх значень Ca.s. у порядку зростання за період моніторингу становив: Летрозол-Віста АС, Сінтон Хіспанія, 2,5 мг №30 – 3,63 → Летродей 2,5, Aurobindo Pharma, 2,5 мг №30 – 4,06 → Летрозол Дженефарм, Generpharm, 2,5 мг №30 – 5,00 → Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 30 – 5,14 → Анастрозол-Віста, Сінтон Хіспанія, С. Л., 1 мг, № 28 – 5,37 → Летрозол-Віста, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30 – 5,91 → Летрозол-Тева, 2,5 мг № 30 – 5,92 → Летеро, Hetero Labs, 2,5 мг № 30 – 5,97 → Летрозол Амакса, Амаха Pharma, 2,5 мг, № 30 – 6,09 → Апарет, Zentiva, 2,5 мг № 30 – 6,19 → Летровіста, Сінтон Хіспанія, С.Л. 2,5 мг, № 30 – 6,20 → Екземарин, Zentiva, 25 мг № 30 – 6,33 → Анастрозол Сандоз, Sandoz Pharmaceuticals, 1 мг, № 28 – 6,55 → Егістрозол, Egis, 1 мг, № 28 – 6,78 → Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 30 – 6,80 → Анатеро, Hetero Labs, 1 мг, № 30 – 6,96 → Летромара Фармак, 2,5 мг № 30 – 7,00 → Екземестан-Віста, Сіндан Фарма С.Р.Л., 25 мг № 30 – 7,71 → Етрузил, Egis, 2,5 мг № 30 – 8,00 → Екземестан-Тева, Teva, 25 мг № 30 – 8,53 → ЕкземеВіста, Сінтон Хіспанія, С.Л., 25 мг №30 – 10,03 → Екземестан Гріндекс, Grindeks, 25 мг № 30 – 10,07 → Екземестаан Аккорд 25, Accord Healthcare, 25 мг № 30 – 10,34 → Фемара, Novartis Pharma, 2,5 мг № 30 – 11,57 → Лезра, Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100 – 13,91 → Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 30 – 14,29 → Летрозол КРКА, KRKA d.d. Novo Mesto, 2,5 мг № 90 – 14,53 → Аримідекс, AstraZeneca 1 мг, № 28 – 14,80 → Аккастрол Grindeks 1 мг, № 28 – 16,71 → Летрозол-Віста Сіндан Фарма СРЛ, 2,5 мг № 100 – 17,78 → Аромастан, Sindan Pharma, 25 мг № 100 – 19,75 → Аромазин, Pfizer Inc., 25 мг № 100 – 31,62.

За період дослідження заробітна плата зростала проте переважна більшість цін на ІА знизилася від початку аналізу, тому можна вважати, що відносна економічна доступність цих препаратів за період з 2017 р. по 2022 р. підвищилась [253, 254].

4.3 Аналіз обсягів споживання лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ

Аналіз обсягу споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ за показником DDDs показав, що протягом досліджуваного періоду 2017-2022 рр. відбулося поступове зменшення обсягів споживання цих препаратів загалом, а також тамоксифену з 4 709 821,44 DDDs у 2017 році до 3 455 655,25 DDDs у 2022 році, що, ймовірно, пов'язано з тим, що на деякі ТН тамоксифену закінчився термін реєстрації в Україні (рис. 4.1).

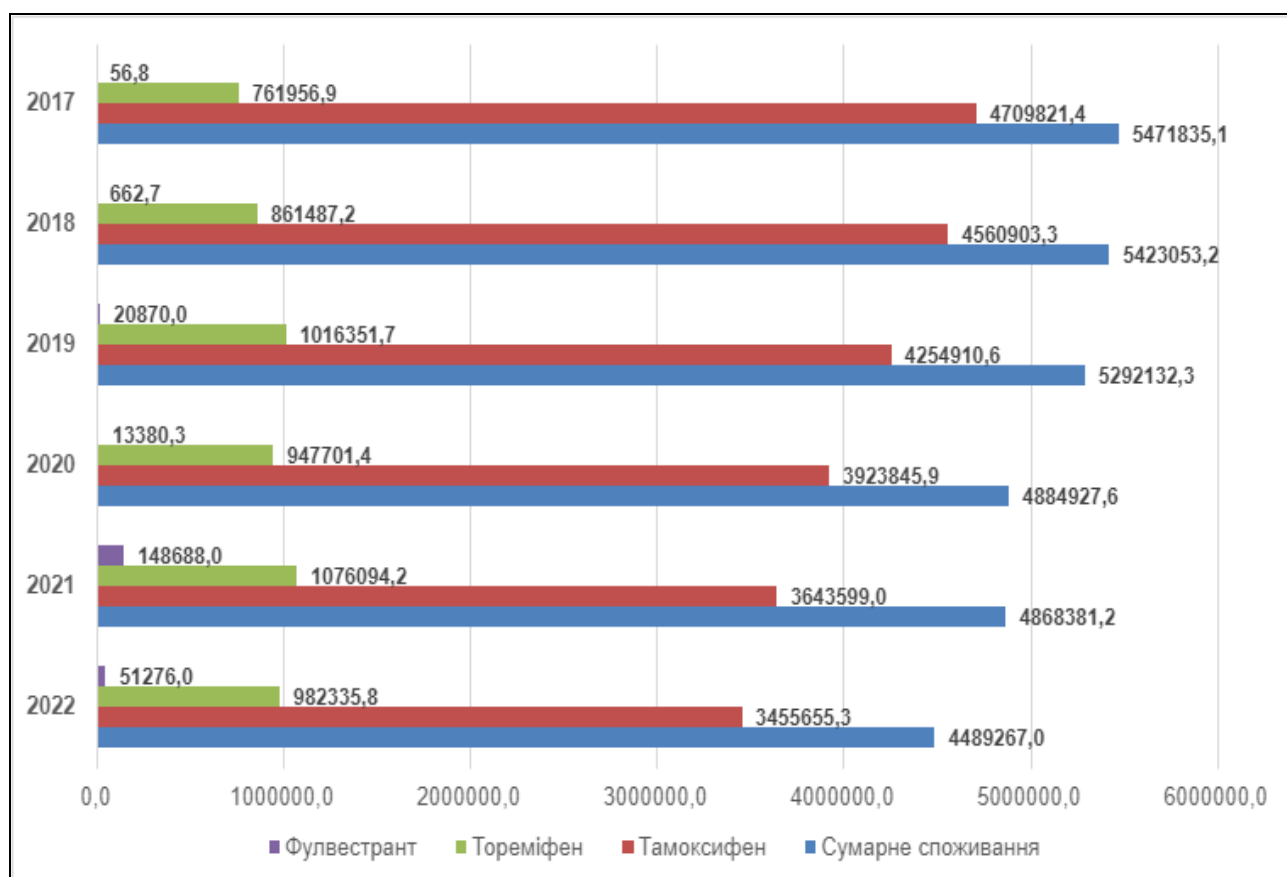


Рис. 4.1 Динаміка обсягів споживання антиестрогенних засобів за 2017-2022 рр.

Проте, за досліджуваний період відбулося поступове збільшення обсягів споживання тореміфену з 761 956,89 DDDs у 2017 р. до 982 335,83 DDDs у 2022 році. А також відбулося значне збільшення обсягів споживання фулвестранту з 56,77 DDDs у 2017 році до 51275,95 DDDs у 2022 році, ймовірно, за рахунок виходу на ринок нових ТН цього препарату.

Спостерігається загальна чітка тенденція до зменшення з року в рік споживання препаратів з групи антиестрогенних засобів більшою мірою за рахунок зменшення споживання препаратів тамоксифену. Проте, відмічена стійка тенденція до збільшення споживання препарату – фулвестранту [255].

Незважаючи на найнижчу цінову доступність фулвестранту, споживчий попит на цей препарат поступово зростає і за показником DDDs і за кількістю реалізованих упаковок (у 2017 р. – реалізовано 1 упаковку; у 2018 р. – 11 упаковок; у 2019 р. – 346 упаковок, у 2020 р. – 252 упаковки, у 2021 р. – 2502 упаковки, у 2022 р. – 851 упаковка). Це може вказувати на те, що ряд лікарів, у випадку більш зручного у використанні методу лікування (для дорослих жінок, включаючи осіб літнього віку, рекомендована доза становить 500 мг – ін'єкції з інтервалом 1 міс., через 2 тижні після першої ін'єкції вводиться додаткова доза 500 мг.), можуть зробити вибір на користь більш зручного у використанні і клінічно ефективного, хоча й більш високовартісного методу лікування. У 2020 р. відмічається зниження попиту на цей препарат (реалізовано 192 упаковки порівняно з 346 упаковками в 2019 р.), що може бути пов'язано із загальним зниженням купівельної спроможності населення на тлі пандемії коронавірусної хвороби.

Також було проведено дослідження обсягів споживання ІА для гормонотерапії ER(+) HER2(–) РМЗ за показником DDDs, який показав, що протягом досліджуваного періоду 2017-2020 рр. відбулося стрімке збільшення обсягів споживання з 1697365,4 DDDs у 2017 р. до 9234812,8 DDDs – у 2020 році, а з 2021 по 2022 рр. поступове зменшення обсягів споживання цих препаратів загалом – до 6538080,5 DDDs у 2022 році. Лише споживання екземестану мало

зростаючу тенденцію протягом усього періоду з 217264,1 DDDs у 2017 році до 815432,8 DDDs у 2021 р. і незначне зменшення обсягів споживання у 2022 р. – до 770397,7 DDDs. Обсяги споживання анастрозолу мали досить стрімку динаміку у бік збільшення споживання за рахунок появи на ринку нових ТН у 2018 р., таких як Анастрозол-Віста (Сінтон Хіспанія, С. Л., 1 мг № 28) та Анатеро (Hetero Labs, 1 мг № 30). Обсяги споживання анастрозолу збільшилися з 92065,6 DDDs у 2017 році до 623594,6 DDDs у 2021 році і незначно знизилися у 2022 році до 555303,0 DDDs.

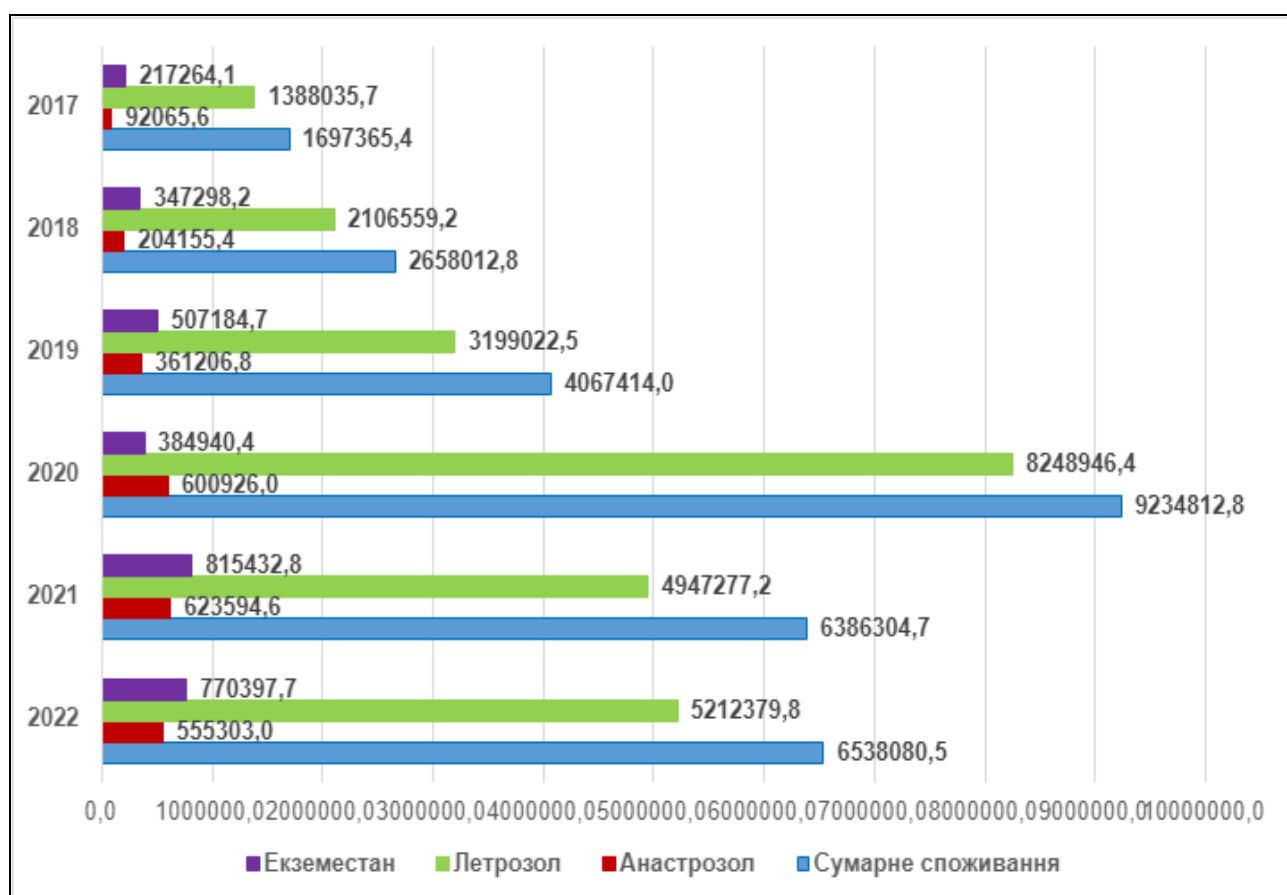


Рис. 4.2 Динаміка обсягів споживання інгібіторів ароматази за 2017-2022 рр.

Споживання препаратів летрозолу також мало досить стрімку динаміку: від 1388035,7 DDDs у 2017 році до 8248946,4 DDDs у 2020 році, а в 2021-2022 рр. відбулося зменшення обсягів споживання цього ЛЗ до 5212379,8 DDDs у 2022 році за рахунок виходу на ринок нових ТН.

Спостерігається загальна чітка тенденція до зменшення з року в рік споживання препаратів з групи ІА більшою мірою за рахунок зменшення споживання препаратів летрозолу [255].

Висновки до розділу 4

На фармацевтичному ринку України у 2017-2022 роках антиестрогенні засоби для гормонотерапії ER(+) HER2(–) РМЗ впродовж всього досліджуваного періоду були представлені 3 МНН: тамоксифен (L02B A01), тореміфен (L02B A02) та фулвестрант (L02B A03); інгібітори ароматази – у вигляді трьох МНН: анастрозол (L02B G03), летрозол (L02B G04) та екземестан (L02B G06) переважно іноземного виробництва.

Ціни на досліджувані препарати мають стійку зростаючу тенденцію з незначними коливаннями на окремі ТН (Фарестон, Orion в усіх лікарських формах), в той же час ціни на ТН Фазлодекс (AstraZeneca, р-н д/ін. 250 мг шприц 5 мл, №2) мали хвилеподіну тенденцію до зниження протягом досліджуваного періоду. Значного зростання цін на препарати з групи інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER (+) HER2 (–) РМЗ не тільки не спостерігається, а і є явна тенденція до їх стабілізації і навіть зниження, якщо порівнювати показники 2017 р. та 2022 р.

У результаті аналізу економічної доступності антиестрогенних засобів для терапії ER(+) HER2(–) РМЗ на українському фармацевтичному ринку в 2017-2022 рр. для всіх засобів встановлена стійка тенденція до збільшення економічної доступності, проте фулвестрант характеризується найбільшим коефіцієнтом адекватності платоспроможності. За досліджувані 2017-2022 рр. спо-

стерігається загальна тенденція до зниження показників адекватності платоспроможності у групі інгібіторів ароматази, що свідчить про ріст доступності усіх досліджуваних ТН для середньостатистичного громадянина України.

Аналіз обсягів споживання антиестрогенних засобів показав, що з року в рік спостерігалася чітка тенденція до зменшення обсягів споживання, більшою мірою за рахунок зменшення споживання препаратів тамоксифену і збільшення споживання препаратів фулвестранту. Аналіз обсягів споживання інгібіторів ароматази показав, що існує чітка тенденція до зростання споживання препаратів з цієї групи до 2020 року і загальна поступова тенденція до зниження обсягів споживання у 2021-2022 рр.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (-) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Лікарська справа*. 2021. № 3-4. С. 86-91. http://nbuv.gov.ua/UJRN/LiSp_2021_3-4_14 (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9. №4. С. 62-69. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/32367> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
3. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І. С. Маркетинговий аналіз антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical

- pharmacology and clinical pharmacy: матеріали науково-практичної Internet - конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. – С. 178-180. <https://drive.google.com/drive/folders/1PFVn4fmWBFSwJGCS2rsURMjPtpd4DMPW>
4. Mishchenko O. Ya., Greshko Iu. I., Adonkina V. Yu. Antiestrogens for the hormone therapy of breast cancer: analysis of economic availability and volume of consumption. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики : матеріали XI міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. / ред. кол.: В. В. Малий [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2024. – С. 363. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/32766>
 5. Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І., Должнікова О. М. Дослідження асортименту інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER(+) HER2(–) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 225-227. <https://drive.google.com/file/d/1rYMEHNXcgAp-Aq3lPjIPUdQzSIw94cul/view>

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОЇ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИНЕОПЛАСТИЧНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ПОЗИЦІЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

5.1 Фармакоекономічна оцінка застосування фулвестранту порівняно із хіміотерапією для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (–) РМЗ

В основі принципів сучасного лікування м-РМЗ лежить індивідуальний підбір терапії з урахуванням біологічних особливостей пухлини. Головна ціль лікування – це досягнення ремісії захворювання та продовження її протягом максимально тривалого періоду. При цьому дуже важливим є збереження якості життя пацієнток [256–264].

Ендокринна терапія з використанням ІА, антиестрогенних засобів є терапією вибору для лікування гормонозалежного РМЗ. Ефективність її не поступається ефективності ХТ, а частота і ступінь важкості небажаних явищ (побічних реакцій) значно нижчі, ніж при ХТ [256, 265–269].

Фулвестрант є синтетичним селективним дисрегулятором естрогенових рецепторів. На відміну від тамоксифену, якому властива часткова агоністична дія, та від ІА, що зменшують кількість естрогену, доступного для клітин пухлини, фулвестрант конкурентно приєднується до естрогенових рецепторів і блокує їх [265]. Це призводить до повного пригнічення проходження естрогенних сигналів через рецептори. Фулвестрант позбавлений перехресної резистентності з іншими препаратами ендокринотерапії [265–270]. Це створює умови для широкого застосування фулвестранту у хворих з гормонозалежним РМЗ і відкриває можливості для більш тривалого контролю за захворюванням.

Естроген-рецептор позитивний РМЗ є чутливим до ГТ, але в кінцевому підсумку розвивається резистентність. Перехід на інший тип ГТ, коли розвивається резистентність, може обійти цю проблему і нівелювати потребу в цитотоксичній ХТ.

Показанням до застосування фулвестранту є місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (–) РМЗ у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії ГТ (антиестрогенних засобів та ІА). В Україні широке застосування фулвестранту ускладнюється його високою вартістю, і дуже часто в реальній практиці за наявності показань до його застосування використовуються традиційні схеми ХТ, найчастіше – схема CMF (ЦМФ, циклофосфамід + метотрексат + фторурацил) [228].

Метою даного етапу дослідження була фармакоекономічна оцінка застосування фулвестранту (500 мг 1 раз/міс.) порівняно із режимом ХТ CMF (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2(–) РМЗ у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії ГТ (антиестрогенів та ІА) і за відсутності вісцерального кризу.

5.1.1 Оцінка витрат на застосування фулвестранту

Розрахунок вартості річного курсу лікування фулвестрантом хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (–) РМЗ. У переліку оптово-відпускних цін [237] фулвестрант (торгова назва Фазлодекс, Астра Зенека ЮК Лімітед, Велика Британія) був наведений лише в одному дозуванні 250 мг/5 мл № 2 вартістю 15791,96 грн. Виходячи з мети дослідження, для фармакотерапії хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний (МПр/М) ER (+) HER2 (–) РМЗ необхідно використати 2 ампули ЛЗ по 250 мг, щоб от-

римати необхідну дозу. На річний курс терапії потрібні 13 доз фулвестранту по 500 мг кожна (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Вартість річного курсу лікування одного хворого
на МПр/М ER (+) HER2 (-) РМЗ фулвестрантом**

МНН (ТН)	Форма випуску	Вартість упаковки, грн.	Вартість річного курсу лікування (13 доз по 500 мг), грн.
Фулвестрант (Фазлодекс, Астра Зенека ЮК Лімітед, Велика Британія)	амп. 250 мг / 5 мл № 2	15791,96	205295,48

При розрахунку загальної вартості терапії фулвестрантом враховували вартість МВ та додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції і парентеральне введення ЛЗ: рукавичок медичних латексних стерильних, маски медичної, вати, шприців, систем для переливання крові, що склала на 13 курсів лікування 108,94 грн (табл. 5.2).

Розрахунок вартості лікування побічних реакцій (ПР) при застосуванні фулвестранту. За даними наукової літератури [257], при застосуванні фулвестранту приблизно в 1 % хворих розвивається фебрильна нейтропенія (ФН) або нейтропенія 4 ступеня важкості, також відомі гастроінтестинальні ПР: блювання та діарея. Тому було доцільним враховувати витрати на фармакотерапію цих ПР.

Таблиця 5.2

**Вартість МВ та додаткових засобів, за допомогою яких виконують
маніпуляції і в/м введення фулвестранту**

Назва МВ	Вартість, грн		
	одиниці МВ	1 курсу	13 курсів
Рукавички медичні латексні оглядові стерильні IGAR (Shandong Yuyuan Latex Gloves Co. Ltd, China)	5,4	5,4	70,2
Маска медична тришарова на резинках «Славна®» стерильна (ТОВ «ТЕХНОКОМПЛЕКС», Україна)	2,38	2,38	30,94
Вата медична гігроскопічна гігієнічна стерильна ролик (ТОВ «ЕКОБИНТ», Україна)	0,30	0,60	7,8
Разом	19,15	19,15	108,94

Відповідно до клінічних рекомендацій лікування ФН, пацієнти мають отримувати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) — глікопротеїн, який регулює утворення функціонально активних нейтрофілів та їх вихід у кров із кісткового мозку. Вже у перші 24 год. після введення ЛЗ значно збільшує число нейтрофілів у периферичній крові із невеликим підвищенням числа моноцитів. Лікування або профілактику важких інфекційних ускладнень при ФН проводять за допомогою парентерального введення карбапенемів і протигрибкових ЛЗ. У чинні міжнародні клінічні настанови лікування включені глюкокортикостероїди (дексаметазон) та β-лактамі антибіотики, зокрема меропенем [271].

Таблиця 5.3

**Витрати на фармакотерапію ФН при лікуванні хворих
на МПр/М ER (+) HER2 (-) РМЗ фулвестрантом**

Назва ЛЗ	Вартість уп., грн.	Добова доза	Вартість добової дози, грн	Термін ліку- вання, діб	Вартість супроводу 1 курсу, грн
Нейпоген/Neupogen® (Амджен Європа Б.В., Нідерланди), 30 млн ОД (300 мкг) / 0,5 мл	1001,07	30 млн. ОД		14	14014,98
Меронем (АстраЗе- нека ЮК Лімітед, Велика Британія) 1000 мг № 10	5418,08	3000 мг		7	11377,97
Амфоліп (Бхарат Сі- рамс енд Вакцинс Лімітед, Індія) 5 мг/мл, фл. 10 мл № 1	3141,93	5 мг/кг		14	30791,6
Дексаметазон (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), 0,5 мг №10	101,95	16 мг	326,24	3	978,72
Дексаметазон (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), 4 мг/1 мл по 1 мл, № 25	228,98	20 мг	45,80	3	137,388
Разом за 1 курс					57300,658
Разом за 13 курсів					744908,55
Разом за 13 курсів з урахуванням частоти 1%					7449,09

Примітки: * – дози наведені відповідно до інструкції для застосування ЛЗ;

** – вартість дози амфотерицину розрахована на середньостатистичного пацієнта з масою тіла 70 кг.

Розрахунок вартості МВ та додаткових засобів, за допомогою яких виконують введення ЛЗ при лікування ФН наведено в таблиці 5.4.

Філграстим (Нейпоген/Neupogen[®], 1 попередньо наповнений шприц містить філграстиму 30 млн ОД (300 мкг)/0,5 мл, Амджен Європа Б.В., Нідерланди) призначають в/в краплинно протягом 14 діб після хіміотерапії у випадку розвитку ФН. Відповідно до інструкції з використання, філграстим вводять в/в краплинно, попередньо розчинивши у 200 мл 5 % глюкози. Оскільки цей ЛЗ випускається у формі попередньо наповнених шприців, шприц для розведення не потрібен.

Меропенем (Меронем, 1 флакон містить меропенему тригідрату 1140 мг еквівалентно 1000 мг меропенему безводного, АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) у випадку розвитку ФН призначають в/в краплинно протягом 7 діб. Відповідно до інструкції з використання, меропенем вводять краплинно, попередньо розчинивши у 200 мл 5 % глюкози; для розчинення треба використовувати шприц об'ємом 5 мл.

Амфотерицин В (Амфоліп, 1 мл суспензії містить амфотерицину В (мікронізованого) 5 мг, Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія) у випадку розвитку ФН призначають в/в краплинно протягом 14 діб після хіміотерапії. Відповідно до інструкції з використання, амфотерицин В вводять в/в краплинно, попередньо розчинивши у 200 мл 0,9 % натрію хлориду; для розчинення треба використовувати шприц об'ємом 5 мл.

Дексаметазон (Дексаметазон, 1 мл розчину для ін'єкцій містить 4 мг дексаметазону фосфату у вигляді дексаметазону натрію фосфату, КРКА, д.д., Ново место, Словенія) у випадку розвитку ФН призначають в/в краплинно протягом 3 діб. Відповідно до інструкції з використання, дексаметазон вводять краплинно, попередньо розчинивши у 200 мл 0,9 % натрію хлориду; для розчинення треба використовувати шприц об'ємом 5 мл.

Таблиця 5.4

Вартість допоміжних ЛЗ, МВ і додаткових засобів, за допомогою яких виконують введення ЛЗ при лікуванні ФН

Допоміжні ЛЗ, МВ	Ціна од., грн.	Кількість використаних одиниць	Термін лікування, діб	Витрати, грн.
1	2	3	4	5
при застосуванні філграстиму				
Глюкоза р-н д/інф. 50 мг/мл по 200 мл у контейнерах	12,90	1	14	180,60
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE»	12,00	1	14	168,0
Рукавички медичні	5,40	1	14	75,60
Разом при застосуванні філграстиму				424,20
при застосуванні меропенему				
Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл, № 5	11,40	12	7	957,60
Рукавички медичні	5,40	3	7	113,40
Шприц 20 мл	2,49	3	7	52,29
Разом при застосуванні меропенему				1123,29
при застосуванні амфотерицину В				
Натрію хлорид р-ін д/інф. 9 мг/мл по 200 мл в № 1	8,80	1	14	123,20
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE»	12,00	1	14	168,00
Шприц 5 мл	1,77	1	14	24,78
Рукавички медичні	5,40	1	14	75,60
Разом при застосуванні амфотерицину В				391,58
при застосуванні дексаметазону				
Натрію хлорид р-ін д/інф. 9 мг/мл по 200 мл в № 1	8,80	1	3	26,40

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE»	12,00	1	3	36,00
Шприц 5 мл	1,77	1	3	5,31
Рукавички медичні	5,40	1	3	16,20
Разом при застосуванні дексаметазону				83,90
інших МВ на весь термін лікування ФН				
Вата	11,37	2		22,74
Бинт	23,16	2		23,16
Лейкопластир	22,05	1		22,05
Маска 14* 2,38	2,38	14		33,32
Разом при застосуванні інших МВ				101,27
Загалом				2124,25
Разом з урахуванням 13 курсів лікування фулвестрантом				27615,25
Разом з урахуванням 13 курсів лікування фулвестрантом з урахуванням частоти 1%				276,15

Витрати на фармакотерапію ФН разом з вартістю МВ та додаткових засобів, за допомогою яких виконують парентеральне введення препаратів, на одного хворого на рік з урахуванням частоти розвитку ПР ФН (1%) склали 7725,24 грн. (7449,09+276,15).

З метою визначення частоти *гастроінтестинальних ПР (діареї та блювання 3–4 ступеня) при лікуванні фулвестрантом* був проведений пошук та аналіз релевантних літературних джерел, в результаті якого було відібране дослідження PALOMA [257]. Згідно з даними цього дослідження частота виникнення діареї та блювання 3 ступеня важкості при лікуванні фулвестрантом становить 1 % [257].

Вартість лікування ПР блювання та діареї при застосуванні фулвестранту наведено відповідно в табл. 5.5 та 5.7, вартість МВ, за допомогою яких викону-

Таблиця 5.6

Вартість МВ та додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції та в/в введення ЛЗ при лікуванні ПР блювання

Назва МВ	Вартість од, грн	Кількість на курс	Вартість на 1 курс, грн	Вартість 13 курсів з урахуванням частоти ПР, грн
Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл, № 5 (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна)	11,4	2	22,8	296,4
Лейкопластир медичний в рулонах Medrull «Transparent», розмір 2,5 см × 500 см (SIA forans, Latvia)	22,05	1	22,05	286,65
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE», (ТОВ «Допомога-І», Україна)	12	3	36	468
Рукавички медичні латексні оглядові стерильні IGAR (Shandong Yuyuan Latex Gloves Co. Ltd, China)	5,4	12	64,8	842,4
Маска медична тришарова на резинках «Славна®», стерильна (ТОВ «ТЕХНОКОМПЛЕКС», Україна)	2,38	8	19,04	247,52
Вата медична гігроскопічна гігієнічна стерильна ролик, (ТОВ «ЕКОБИНТ», Україна)	11,37	1	11,37	147,81
Бинт марлевий медичний стерильний 5 м × 20 см (ТОВ «УКРМЕДТЕКСТИЛЬ», Україна)	23,15	2	46,3	601,9
Шприц 5мл 3-комп. МР MedPlast (Set) 22G×1/2, 0,7×38 мм	1,77	5	8,85	115,05
Разом				3005,73
Разом 13 курсів з урахуванням частоти 1%				30,06

Таблиця 5.7

Вартість лікування ПР діареї при застосуванні фулвестранту

Назва ЛЗ	Вартість уп., грн	Термін лікування, діб	Добова доза	Вартість супроводу 1 курсу, грн
Лоперамід, таб. 2 мг № 20	7,29	2	24 мг	8,75
Октреотид ПАТ «Фармак» 0,1 мг / мл 1 мл № 5	550	2	300 мг	660
Дексаметазон (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), 4 мг/1 мл по 1 мл, № 25	228,98	2	12 мг	54,96
Офлоксацин / Ципринол (КРКА, д.д., Ново место, Словенія) 200 мг 1 фл	101,4	2	200 мг	101,4
Офлоксацин/ Ципринол (КРКА, д.д., Ново место, Словенія) 250 мг № 10	58,69	3	500 мг	53,22
Інфузійна регідраційна терапія 5 % глюкоза (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) 200,0 мл	12,9	2 доби	1000 мл	129
Інфузійна регідраційна терапія 0,9% фізіологічний розчин (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) 200,0 мл	8,8	2 доби	1000 мл	88
Разом				1095,33
Разом 13 курсів з урахуванням частоти 1%				142,39

Отже, було визначено, що витрати на фармакотерапію гастроінтестинальних ПР 3–4 ступеня (діарея та блювання) разом з вартістю МВ, за допомогою яких виконують маніпуляції та парентеральне введення ЛЗ, з урахуванням імовірності виникнення 1 % на 1 хворого склали 271,87 грн. (62,75 + 30,06 + 142,39 + 36,67).

Таблиця 5.8

**Вартість МВ та додаткових засобів, за допомогою яких виконують
маніпуляції та в/в введення ЛЗ при лікування ПР діареї**

Назва МВ	Вартість од, грн	Кількість на курс	Вартість на 1 курс, грн
Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл, № 5 (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна)	11,4	2	22,8
Лейкопластир медичний в рулонах Medrull «Transparent», розмір 2,5 см × 500 см (SIA forans, Latvia)	22,05	1	22,05
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE», (ТОВ «Допомога-І», Україна)	12	6	72
Рукавички медичні латексні оглядові стерильні IGAR (Shandong Yuyuan Latex Gloves Co. Ltd, China)	5,4	12	64,8
Маска медична тришарова на резинках «Славна®» стерильна (ТОВ «ТЕХНОКОМПЛЕКС», Україна)	2,38	12	28,56
Вата медична гігроскопічна гігієнічна стерильна ролик (ТОВ «ЕКОБИНТ», Україна)	11,37	1	11,37
Бинт марлевий медичний стерильний 5 м × 20см, (ТОВ «УКРМЕДТЕКСТИЛЬ», Україна)	23,15	2	46,3
Шприц 5мл 3-комп. МР MedPlast (Set) 22G×1/2, 0,7×38 мм	1,77	8	14,16
Разом			282,04
Разом 13 курсів з урахуванням частоти 1%			36,67

Вартість перебування хворого у стаціонарі протягом проведення терапії фулвестрантом. Згідно з інформацією з офіційного сайту приватної клініки «Борис» [238], вартість перебування хворих у стаціонарі протягом проведення терапії (1 год.) становить 148 грн., протягом 1 доби (при лікуванні ПР) - 3340 грн.

Загальна вартість лікування пацієнтів фулвестрантом протягом одного року (13 курсів) наведена в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

**Загальна вартість лікування хворих на МПр/М ER (+) HER2 (-) РМЗ
фулвестрантом протягом одного року**

Види витрат	грн.
Вартість лікування фулвестрантом, в т. ч. з вартістю МВ	205404,43
Вартість перебування в клініці під час лікування фулвестрантом	1924,00
Вартість лікування ФН / нейтропенії 3-4 ступеня разом з МВ, за допомогою яких виконують в/в маніпуляції при ФН і з урахуванням частоти (1 %)	7725,24
Вартість перебування в лікарні під час лікування ФН	6078,80
Вартість лікування гастроінтестинальних ПР 3-4 ступеня у стаціонарі з урахуванням частоти (1 %)	271,87
Вартість перебування в лікарні під час лікування гастроінтестинальних ПР	3039,40
Разом	224 443,74
Разом з урахуванням коефіцієнту дисконту 3%	217906,54

5.1.2 Оцінка витрат на застосування хіміотерапії ЦМФ

Схема CMF лікування хворих на МПр/М ER (+) HER2 (-) РМЗ включає: циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м².

Із хіміотерапевтичних ЛЗ до першого видання Національного переліку основних лікарських засобів були включені: циклофосфамід у дозі 1 флакон 500 мг, метотрексат 50 мг і фторурацил у дозі 250 мг (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Мінімальні оптово-відпускні ціни на препарати циклофосфаміду, метотрексату і фторурацилу та їх дозування на середню статистичну площу поверхні тіла (ППТ)

МНН/назва ЛЗ	Ціна упаковки, грн.	Доза ЛЗ на 1 м ² ППТ, мг/м ² в/в, 1 доба	Доза ЛЗ із розрахунку на середню ППТ 1,73 м ² , мг
Циклофосфамід/Ендоксан® 500 мг, флак. 500 мг № 1	459,13	600	1038
Метотрексат/Метотрексат-Тева, 25 мг/мл флак. 2 мл №1	97,98	40	69,20
Фторурацил/5-Фторурацил «ЕБЕВЕ», 50 мг/мл, флак. 10 мл №1	238,93	600	1038

Для отримання необхідного дозування циклофосфаміду (1038 мг) необхідно взяти 3 флакони по 500 мг, тобто вартість однієї дози циклофосфаміду становить: $459,13 \times 3 = 1377,39$ (грн.).

Для отримання необхідного дозування метотрексату (69,2 мг) потрібні 2 флакони по 50 мг/мл, а їх вартість буде становити: $97,98 \times 2 = 195,76$ (грн).

Для отримання необхідної дози 5-фторурацилу потрібні 2 флакони 50 мг/мл по 10 мл за ціною $238,93 \times 2 = 477,86$ (грн).

Вартість 12 курсів лікування хворих на МПр/MER (+) HER2 (-) РМЗ схемою CMF [272, 273] наведені в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Вартість лікування хворих на МПр/MER (+) HER2 (-) РМЗ за схемою CMF

МНН / назва ЛЗ	Вартість 1 курсу, грн.	Вартість 12 курсів, грн.	Вартість 12 курсів з урахуван- ням зниження дозы до 80 %, грн.
Циклофосфамід (Ендоксан® 500 мг, флак. 500 мг № 1)	1377,39	16528,68	13222,944
Метотрексат (Метотрексат-ТЕВА, 25 мг/мл флак. 2 мл № 1)	195,76	2349,12	1879,296
5-фторурацил (5-Фторурацил «ЕБЕВЕ» 50 мг/мл, флак. 5 мл № 1)	477,86	5734,32	4587,456
Разом	2051,01	24612,12	19689,70

Примітка. вартість схеми CMF з використанням інших ТН ЛЗ вища, у приведених розрахунках наведена схема з найменшою вартістю ЛЗ.

При розрахунку загальної вартості ХТ необхідно врахувати ціну на МВ і додаткові засоби, за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення ЛЗ.

Вартість додаткових засобів знаходили у переліку оптово-відпускних цін [237], а МВ — у Реєстрі оптово-відпускних цін на МВ [236] (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Вартість МВ і додаткових ЛЗ, за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення у режимі СМФ

Назва МВ	Вартість, грн.		
	од.	1 курсу	12 курсів
1	2	3	4
Натрію хлорид (Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл № 5, ТОВ «Юрія-Фарм»)	11,4	11,4	136,80
Натрію хлорид (Натрію хлорид р-н д/інф. 9 мг/мл по 200 мл № 1 (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) для переливання метотрексату необхідно 2 флакони	8,8	17,6	211,20
Натрію хлорид (Натрію хлорид р-н д/інф. 9 мг/мл по 200 мл № 1, ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) для переливання циклофосфаміду необхідно 2 флакона	8,8	17,6	211,20
Натрію хлорид (Натрію хлорид р-н д/інф. 9 мг/мл по 200 мл № 1, ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) для переливання 5-фторурацилу необхідно 2 флакони	8,8	17,6	211,20

Продовження табл. 5.12

1	2	3	4
Лейкопластир медичний в рулонах Medrull «Transparent», розмір 2,5 см × 500 см (SIA forans, Latvia)	20,56	61,66	739,96
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE», (ТОВ «Допомога-І», Україна)	12	36	432,00
Рукавички медичні латексні оглядові стерильні IGAR (Shandong Yuyuan Latex Gloves Co.Ltd, China)	5,4	5,4	64,80
Маска медична тришарова на резинках «Славна®» стерильна (ТОВ «Фірма «ТЕХНОКОМПЛЕКС», Україна)	2,38	2,38	28,56
Вата медична гігроскопічна гігієнічна стерильна, ролик (ТОВ «ЕКОБИНТ», Україна)	11,37	11,37	136,44
Бинт марлевий медичний стерильний 5 м × 10 см (ТОВ «УКРМЕДТЕКСТИЛЬ», Україна)	4,14	4,14	49,68
Шприц 5мл 3-комп. МР MedPlast (Set) 22G×1/2, 0,7×38 мм 3 шт.	1,77	8,85	106,20
Разом			2328,04

При проведенні хіміотерапії СМФ необхідною є терапія супровіду для запобігання розвитку ПР, вартість якої наведена в табл. 5.13.

Розрахунок витрат на фармакотерапію ПР за схемою СМФ. Відомо, що ХТ онкозахворювань і, зокрема РМЗ, супроводжується розвитком ряду ПР, які

потребують додаткової фармакотерапії. Найбільш загрозливими ПР при застосуванні хіміотерапії є нейтропенія та подальші інфекційні ускладнення,

Таблиця 5.13

Вартість терапії супроводу при використанні схеми СМФ

Терапія супроводу	Ціна од., грн	Тривалість терапії / доза	Вартість 1 курсу ХТ, грн.	Вартість 12 курсів ХТ, грн..
1	2	3	4	5
Нейпоген (Neupogen® 30 млн ОД (300 мкг)/0,5 мл	1038,68	300 мкг /добу, 4 доби після курсу ХТ	4154,72	49856,64
Тропісетрон (Тропісетрон 1 мг/мл, амп. 5 мл № 5)	312,00	однократно перед ХТ	312,00	3744,00
Тропісетрон (Тропісетрон, капс. 5 мг № 5)	78,24	5 мг на добу 5 діб після ХТ	78,24	938,88
Дексаметазон (Дексаметазон таб. 0,5 мг № 10)	25,73	по 8 мг 2 рази / добу, 3 доби	247,01	2964,12
Дексаметазон (Дексаметазон 4 мг/1 мл по 1 мл № 25)	209,59	20 мг в/в одно- кратно до ХТ	41,90	502,80
Лоперамід-Здоров'я (Лопе- рамід, таб. 2 мг № 20	7,29	16 мг на курс	2,88	34,56
Разом вартість фармакотерапії			4836,75	58041,00
Вартість МВ для ведення терапії супроводу (табл. 5.14)			59,56	714,72
Разом			4896,31	58755,72

Таблиця 5.14

Вартість МВ для ведення супроводу терапії СМФ

Назва МВ	Вартість, грн		
	од.	курсу	13 курсів
1	2	3	4
Натрію хлорид (Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл № 5, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна)	11,4	11,4	136,8
Натрію хлорид (Натрію хлорид р-н д/інф. 9 мг/мл по 200 мл в № 1 (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна)	8,8	8,8	105,6
Лейкопластир медичний в рулонах Medrull «Transparent», розмір 2,5 см × 500 см (SIA forans, Latvia)	22,05	22,05	264,6
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE», (ТОВ «Допомога-І», Україна)	12	12	144
Шприц 5 мл 3-комп. МР MedPlast (Set) 22G×1/2, 0,7×38мм 3 шт	1,77	5,31	63,72
Разом		59,56	714,72

тяжкість яких залежить від схеми, інтенсивності і дозування ХТ, наявності в анамнезі пацієнта променевої або цитотоксичної терапії, супутніх захворювань.

Найбільш серйозною ПР при застосуванні ХТ, що потребує фармакотерапії, є нейтропенія, зокрема, ФН і нейтропенія 3–4 ступеня важкості, що потребують лікування з використанням колонієстимулюючих факторів росту. В умовах нейтропенії, зазвичай, приєднується бактеріальна і грибова інфекції, що також потребує фармакотерапії антибіотиками широкого спектру дії (меропенемом) та системними протигрибковими засобами (амфотерицин В).

Був проведений аналіз наукової літератури у базі Pubmed щодо застосування режиму ХТ CMF. Пошукова стратегія проводилась за ключовими словами: breast cancer, metastatic breast cancer, chemotherapy, effectiveness, adverse events, overall survival, time to progression. З 40 абстрактів були відібрані 6 повних публікацій з відомостями про ФН/нейтропенію 3–4 ступеня, діарею та блювання 3–4 ступеня при застосуванні ХТ CMF (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

**Використані літературні джерела для встановлення частоти виникнення
ПР при застосуванні хіміотерапії за схемою CMF**

№	Автори, назва статі	Діарея 3–4 ступеня, %	Блювання 3–4 ступеня, %	ФН / ней- тропенія 3–4 ступеня, %
1	Stockler M. R., Harvey V.J., Francis P.A. et al., 2011 [274]	5,5	2,8	35
2	Cameron D.A., Massie C., Kerr G., Leonard R.C.F., 2003 [275]	-	-	10
3	Fisher B., Anderson S., Tan-Chiu E., Wolmark N. et al., 2001 [276]	3	2	4
4	De Placido S., De Laurentiis M., De Lena M., et al., 2005 [259]	0,9	3,5	4,4
5	Engelsman E., Klijn J.C.M., Rubens R.D. et al. 1991 [263]	33	-	2,4
6	Fountzilas G., Pectasides D., Christodoulou C. et al., 2006 [264]	-	2	9
	Розраховані показники частоти ПР	10,6 (95 % ДІ 4,15; 25,35)	2,58 (95 % ДІ 1,87; 3,28)	10,8 (95 % ДІ 1,02; 20,58)

Розрахунок витрат на лікування ФН, діареї та блювання при застосуванні схеми CMF. Фебрильна нейтропенія призводить до подовження перебування хворого в стаціонарі, підвищення витрат на лікування, а також до зниження якості життя пацієнтів [277–279]. Витрати на фармакотерапію ФН та гастроінтестинальних ПР (діареї та блювання) при застосуванні схеми CMF, а також вартість МВ і додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції та парентеральне введення ЛЗ для лікування ПР та витрати на них були розраховані аналогічним способом як і для схеми лікування фулвестрантом (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

**Витрати на фармакотерапію ФН при лікуванні хворих
на МПр/М ER (+) HER2 (–) РМЗ схемою CMF**

Назва ЛЗ	Вартість уп., грн.	Добова доза	Вартість добової دوزи, грн	Термін ліку- вання, діб	Вартість супрово- ду 1 курсу ХТ, грн
Нейпоген/Neupogen® (Ам- джен Європа Б.В., Нідер- ланди), 30 млн ОД (300 мкг)/0,5 мл	1001,07	30 млн. ОД		14	14014,98
Меронем (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Бри- танія) 1000 мг № 10	5418,08	3000 мг		7	11377,97
Амфоліп (Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія) 5 мг/мл, фл. 10 мл № 1	3141,93	5 мг/кг		14	30791,6
Дексаметазон (Дарниця, Україна), 0,5 мг №10	28,10	16 мг	89,92	3	269,76
Дексаметазон (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), 4 мг/1 мл по 1 мл, № 25	228,98	20 мг	46,03	3	138,09
Разом за 1 курс					56592,4
Разом за 12 курсів					679108,8
Разом за 12 курсів з урахуванням частоти 0,11					74701,98

Розрахунок вартості МВ і додаткових засобів, за допомогою яких виконують введення ЛЗ при лікуванні ФН було наведено в таблиці 5.4. Враховуючи частоту прояву ФН при застосуванні схеми СМФ, вартість становить 2784,37 грн. (2109,37 x 12 x 0,11).

Вартість лікування гастроінтестинальних ПР з урахуванням частоти проявів при застосуванні режиму хіміотерапії СМФ. Були також розраховані витрати на профілактику гастроінтестинальних ПР, МВ і додаткові засоби, за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення ЛЗ при ФН і гастроінтестинальних ПР (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Вартість лікування ПР блювання при застосуванні хіміотерапії СМФ

Назва ЛЗ	Вартість уп., грн	Термін лікування, діб	Добова доза	Вартість при 1 курсу ХТ, грн	Вартість при 12 курсах ХТ, грн
1	2	3	4	5	6
Тропісетрон («Фармстандарт-Біолік», Україна) 1 мг/мл, 5 мл, ампл. № 5	312	3	5	187,2	2246,40
Тропісетрон («Фармстандарт-Біолік», Україна) капсул. по 5 мг, № 5	78,24	5	5	78,24	938,88
Інфузійна регідраційна терапія 5 % глюкоза (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) 200,0 мл	12,9	2	2000 мл	129	1548,00

Продовження табл. 5.17

1	2	3	4	5	6
Інфузійна регідаційна терапія 0,9 % фізіологічний розчин (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) 200,0 мл	8,8	2	2000 мл	88	1056,00
Разом фармакотерапія блювання					5789,28
Разом фармакотерапія блювання з урахуванням частоти 2,6%					150,52

Розрахунок вартості МВ і додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення ЛЗ при фармакотерапії блювання.

Було зроблене припущення, що пацієнти з гастроінтестинальними ПР потребують стаціонарного лікування протягом 7 діб, з яких 2 доби пацієнт отримує парентеральні ліки та в/в регідаційну терапію. Була вибрана найпростіша схема застосування 2 л інфузійної терапії із застосуванням 5 % глюкози та 0,9 % фізіологічного розчину. Для введення треба застосовувати 2 одноразові системи для в/в переливання крові та кровозамінників. Ми зробили припущення, що тропісетрон для лікування блювання перші 2 доби вводять в/в. Відповідно до інструкції з використання, тропісетрон вводять краплинно, попередньо розчинивши у 200 мл 0,9 % натрію хлориду, для розчинення необхідно використовувати шприц об'ємом 5 мл. Потім протягом 5 діб застосовують тропісетрон п/о.

Вартість лікування блювання буде включати ціни на МВ, додаткові засоби, за допомогою яких виконують маніпуляції, та на ЛЗ для фармакотерапії блювання і з урахуванням частоти подій 2,6 % буде становити: 193,60 грн. (150,52 грн + 43,08 грн).

Таблиця 5.18

**Вартість МВ і додаткових засобів,
за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення ЛЗ
для лікування блювання**

Назва виробу медичного призначення	Вартість од, грн	Кількість на курс	Вартість на 1 курс, грн	Вартість 12 курсів з ура- хуванням частоти ПР, грн.
Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл, № 5 (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна)	11,4	2 уп.	22,8	273,6
Лейкопластир медичний в руло- нах Medrull «Transparent», розмір 2,5 см × 500 см (SIA forans, Latvia)	22,05	1 шт.	22,05	264,6
Одноразова система для перели- вання крові та кровозамінників «MEDICARE», (ТОВ «Допомога- І», Україна)	12	3 шт.	36	432
Рукавички медичні латексні огля- дові стерильні IGAR (Shandong Yuyuan Latex Gloves Co. Ltd, China)	5,4	3 пари	16,2	194,4
Маска медична тришарова на ре- зинках «Славна®», стерильна (ТОВ «ТЕХНОКОМПЛЕКС», Ук- раїна)	2,38	7 шт.	16,66	199,92
Вата медична гігроскопічна гігіє- нічна стерильна ролик, (ТОВ «ЕКОБИНТ», Україна)	11,37	1 шт.	11,37	136,44
Бинт марлевий медичний стерил- ьний 5 м × 10 см (ТОВ «УКР- МЕДТЕКСТИЛЬ», Україна)	4,14	1 шт.	4,14	49,68
Шприц 5мл 3-комп. MP MedPlast (Set) 22G×1/2, 0,7×38 мм	1,77	5 шт.	8,85	106,2
Разом				1656,84
Разом з урахуванням частоти 2,6%				43,08

Таблиця 5.19

Вартість лікування ПР діареї при застосуванні хіміотерапії СМФ

Назва ЛЗ	Вартість уп., грн	Термін лікування, діб	Добова доза	Вартість при 1 курсу ХТ, грн	Вартість при 12 курсах ХТ, грн
1	2	3	4	5	6
Лоперамід, таб. 2 мг № 20	7,29	2	24 мг	8,75	105,00
Октреотид ПАТ «Фармак» 0,1 мг/мл 1 мл № 5	550	2	300 мг	660	7920,00
Дексаметазон (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), 4 мг/1 мл по 1 мл, № 25	228,98	2	12 мг	54,96	659,52
Офлоксацин / Ципринол (КРКА, д.д., Ново место, Словенія) 200 мг 1 фл	101,4	2	200 мг	101,4	1216,80
Офлоксацин / Ципринол (КРКА, д.д., Ново место, Словенія) 250 мг № 10	58,69	3	500 мг	53,22	638,64
Інфузійна регідраційна те- рапія 5 % глюкоза (ТОВ «Юрія-Фарм») 200,0 мл	12,9	2 доби	1000 мл	129	1548,00
Інфузійна регідраційна те- рапія 0,9% фіз. розчин (ТОВ «Новофарм-Біосин- тез», Україна) 200,0 мл	8,8	2 доби	1000 мл	88	1056,00
Разом					13143,96
Разом з урахуванням частоти 10,6%					1393,26

Розрахунок вартості МВ і додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення ЛЗ при фармакотерапії діареї (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Вартість МВ і даткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції і в/в введення ЛЗ для лікування діареї

Назва МВ	Вартість од, грн	Кількість на курс	Вартість на 1 курс, грн	Вартість при 12 курсах ХТ, грн
Натрію хлорид 9 мг/мл по 5 мл, № 5 (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна)	11,4	2 уп.	22,8	273,60
Лейкопластир медичний в рулонах Medrull «Transparent», розмір 2,5 см × 500 см (SIA forans, Latvia)	22,05	1 шт.	22,05	264,60
Одноразова система для переливання крові та кровозамінників «MEDICARE», (ТОВ «Допомога-І», Україна)	12	6 шт.	72	864,00
Рукавички медичні латексні оглядові стерильні IGAR (Shandong Yuuyan Latex Gloves Co. Ltd, China)	5,4	4 пари	21,6	259,20
Маска медична тришарова на резинках «Славна®» стерильна (ТОВ «Технокомплекс», Україна)	2,38	7	16,66	199,92
Вата медична гігроскопічна гігієнічна стерильна ролик (ТОВ «ЕКОБИНТ», Україна)	11,37	1 шт.	11,37	136,44
Бинт марлевий медичний стерильний 5 м × 20 см, (ТОВ «УКРМЕДТЕКСТИЛЬ», Україна)	11,05	1 шт.	11,05	132,60
Шприц 5мл 3-комп. MP MedPlast (Set) 22G×1/2, 0,7×38 мм	1,77	8 шт.	14,16	169,92
Разом				2300,28
Разом з урахуванням частоти 10,6%				243,83

Нами було зроблене припущення, що пацієнти з діареєю потребують стаціонарного лікування протягом 7 діб, з яких 2 доби пацієнт отримує парентеральні ліки та в/в регідраційну терапію. Була вибрана найпростіша схема застосування 2 л інфузійної терапії із застосуванням 5 % глюкози та 0,9 % фізіологічного розчину. Для введення необхідно застосувати 2 одноразові системи для в/в переливання крові та кровозамінників. Відповідно до рекомендацій з лікування діареї 3–4 ступеня, пацієнту в першу добу призначають лоперамід кожні 2 год, а при його неефективності застосовують октреотид п/ш протягом 2 діб. Для застосування октреотиду потрібні 2 шприци. Для профілактики інфекційного процесу перші 2 доби пацієнти з діареєю 3–4 ступеня отримують офлоксацин в/в крапельно, а останні 3 доби — п/о. Для в/в введення офлоксацину треба використовувати 2 шприци і 2 системи для переливання крові та кровозамінників. Ми зробили припущення, що протягом 2 діб пацієнти з діареєю 3–4 ступеня отримують регідратаційну терапію 1000 мл фізіологічного розчину і 1000 мл 5 % глюкози. Для введення потрібно застосувати 2 системи для переливання крові та кровозамінників.

Вартість лікування діареї буде включати ціни на МВ, додаткові засоби, за допомогою яких виконують маніпуляції, та на ЛЗ для фармакотерапії діареї і з урахуванням частоти ПР 10,6 % буде становити 1637,08 грн (1393,26 грн + 243,82 грн.).

Вартість перебування хворих у стаціонарі при проведенні ХТ СМФ. За основу розрахунку ми взяли вартість перебування пацієнта у приватній клініці «Борис»: 1 час – 148 грн, 1 доба – 3340 грн. Було зроблено припущення, що режим ведення хіміотерапії СМФ разом з препаратами супроводу буде тривати упродовж 3 год, а лікування ФН потребує знаходження у стаціонарі протягом 14 діб [238]. Вартість знаходження у стаціонарі для проведення ХТ становить 5328 грн. (148 грн. $\times$ 12 курсів $\times$ 3 год.). Вартість перебування пацієнта у стаціонарі протягом лікування нейтропенії/ФН з урахуванням імовірності події становить 60600,96 грн. (3340 грн. $\times$ 14 діб $\times$ 12 курсів $\times$ 0,108).

Вартість перебування пацієнта у клініці протягом лікування діареї з урахуванням імовірності події та лікувальних засобів (інфузійна терапія, лоперамід, атрибіютики, октреотид) становить 29 739,36 грн. ($3340 \text{ грн.} \times 7 \text{ діб} \times 12 \text{ курсів} \times 0,106$). Вартість перебування пацієнта у клініці протягом лікування блювання (інфузійна терапія, тропістрон) з урахуванням імовірності події становить 7238,45 грн. ($3340 \text{ грн.} \times 7 \text{ діб} \times 12 \text{ курсів} \times 0,026$).

Загальні витрати на фармакотерапію хворих на МПр/М ER (+) HER2 (–) РМЗ з використанням схеми CMF наведені в табл. 5.21.

Таблиця 5.21

**Загальна вартість фармакотерапії хворих на МПр/М ER (+) HER2 (–) РМЗ
з використанням схеми CMF**

Види витрат	грн.
Вартість ХТ CMF з урахування 12 курсів без зниження дози з урахуванням частоти події 0,76	18705,21
Вартість ХТ CMF з урахуванням зниження дози на 80 % з урахуванням частоти події 0,24	4725,53
Вартість виробів медичного призначення для проведення курсу ХТ	2328,04
Вартість терапії супроводу для запобігання ПР разом з МВ і додатковими засобами	58755,72
Вартість лікування ФН з урахуванням імовірності ПР і МВ	77486,36
Вартість лікування блювання з урахуванням імовірності ПР і МВ	193,60
Вартість лікування діареї з урахуванням імовірності та МВ	1637,08
Вартість перебування в стаціонарі для проведення режиму ХТ CMF	5328
Вартість перебування в стаціонарі для лікування ФН*	60600,96
Вартість перебування в стаціонарі для лікування блювання*	7238,45
Вартість перебування в стаціонарі для лікування діареї*	29 739,36
Разом	266 738,31
Разом з урахуванням коефіцієнту дисконту 3%	258 969,23

Примітка. * – припущення, що діарея, блювання та ФН кожного разу була у різних хворих.

Порівняння структури витрат (рис. 5.1 та 5.2) для досліджуваних схем терапії м-РМЗ свідчить, що при застосуванні фулвестранту 92% витрат приходить на основну терапію (вартість фулвестранту). У структурі витрат на застосування ХТ CMF витрати на основну схему складають лише 12%, а 88% вартості становлять витрати на терапію супроводу, ПР та перебування в стаціонарі.

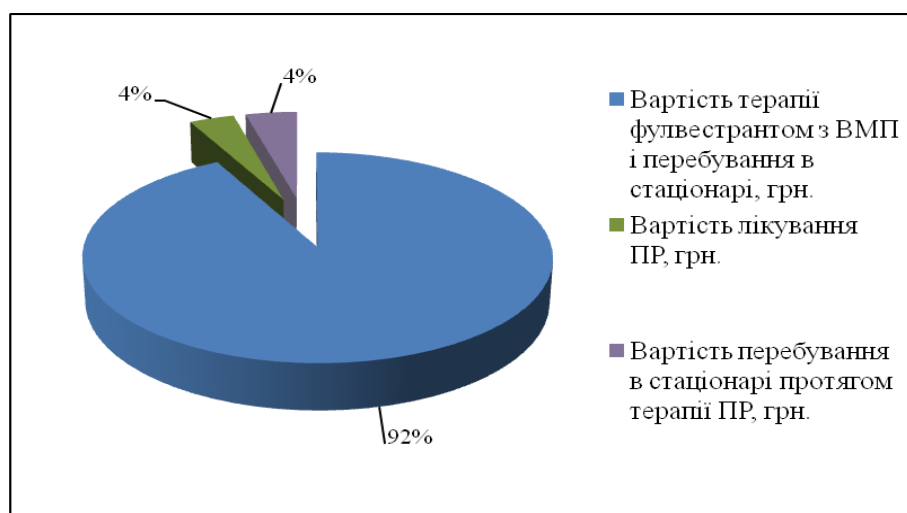


Рис. 5.1 Структура витрат на терапію хворих на МПр/М ER (+) HER2 (-) РМЗ фулвестрантом

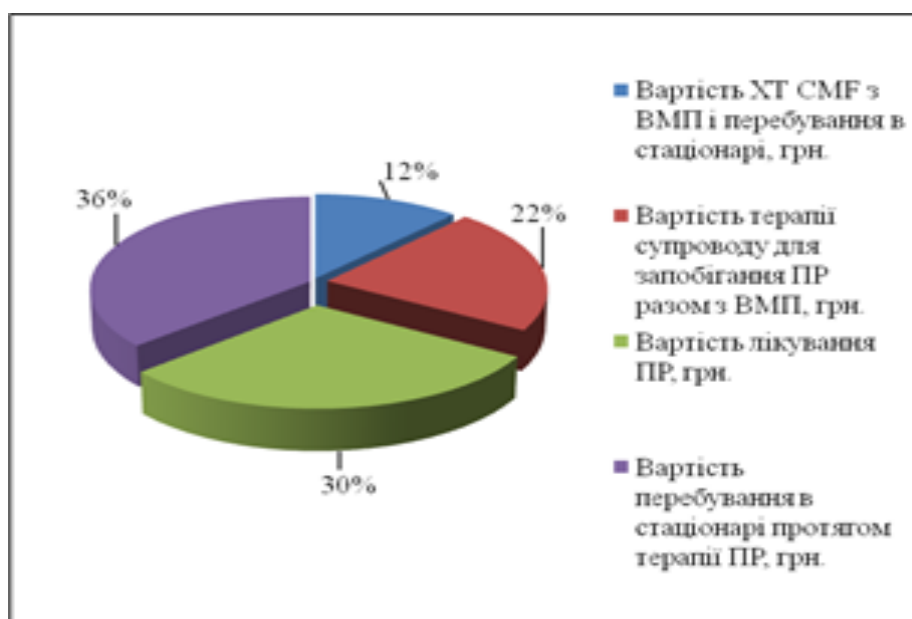


Рис. 5.2 Структура витрат на терапію хворих на МПр/М ER (+) HER2 (-) РМЗ схемою CMF

5.1.3 Визначення показника витрати-ефективність та інкрементального показника витрати-ефективність при застосуванні фулвестранту порівняно зі схемою хіміотерапії ЦМФ

Згідно дослідження Stockler M. R. із співавт. [274] встановлено, що загальна виживаність при застосуванні CMF становить у середньому 18 міс., тобто 1,5 року (табл. 5.22).

Згідно оцінки [268] застосування фулвестранту 500 мг при мРМЗ загальна виживаність становить 22,5 міс., тобто 1,875 року.

Інкрементальний показник витрати-ефективність (ICER) при застосуванні фулвестранту порівняно зі схемою ХТ CMF становить –109497,84 грн. на один додатковий рік збереженого життя пацієнта.

Таблиця 5.22

Результати аналізу «витрати-ефективність»

Схеми лікування	Загальні витрати, грн.	Різниця витрат, грн.	Показник ефективності, загальна виживаність (роки)	Різниця в показнику виживаності (роки)	ICER, грн. на один додатковий рік збереженого життя
Фулвестрант	217 906,54		1,875	0,375	–109497,84
CMF	258 969,23	41061,69	1,5		

Витрати на основні схеми терапії фулвестрантом і CMF дуже відрізняються: 205295,48 грн. для фулвестранту (табл. 5.9) і 24612,12 грн. для схеми CMF (табл. 5.21). Проте загалом схема лікування фулвестрантом є більш ефек-

тивною і більш безпечною (частота виникнення ПР (ФН /нейтропенії 3-4 ступеня важкості та блювання і діареї 3-4 ступеня важкості) становить 1% відповідно проти 10,8%; 2,58% та 10,6% при застосуванні схеми CMF). Порівняння структури витрат (рис. 5.1) для досліджуваних схем терапії м-РМЗ свідчить, що при застосуванні фулвестранту 92% витрат приходить на основну терапію (вартість фулвестранту). У структурі витрат на застосування ХТ CMF витрати на основну схему складають лише 12%, а 88% вартості становлять витрати на терапію супроводу, ПР та перебування в стаціонарі з причини їх виникнення, тобто більшість коштів витрачається не на основну схему лікування, а на корекцію ПР, які значно знижують якість життя пацієнтів [261, 262]. З урахуванням вартості лікування ПР та витрат на перебування в клініці під час лікування, а також значні витрати на терапію супроводу ХТ, що направлена на профілактику виникнення ПР, схема ХТ CMF є більш витратною.

Результати проведеного фармакоеконімічного аналізу свідчать, що застосування фулвестранту у порівнянні з хіміотерапією CMF є менш витратним на 41061,69 грн., при цьому сприяє подовженню загальної виживаності пацієнтів на 0,375 року (4,5 міс.) і економії коштів у розмірі 109497,84 грн. на один додатковий рік збереженого життя пацієнта.

Таким чином, в умовах системи охорони здоров'я України застосування фулвестранту (500 мг 1 раз/міс) порівняно зі схемою хіміотерапії CMF (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (-) РМЗ у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (антиестрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу є домінантним – менш витратним і більш ефективним [280].

Таким чином, застосування фулвестранту (500 мг 1 р./міс) порівняно з хіміотерапією CMF (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) у лікуванні місцевопрогресуючого або метастатичного

ER (+) HER2 (–) РМЗ у жінок у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (антагоністів естрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу є клінічно обґрунтованим з точки зору частоти виникнення побічних реакцій і тривалості життя пацієнтів та є економічно більш вигідним.

5.2 Аналіз впливу на бюджет застосування фулвестранту для лікування ER(+) HER2(–) РМЗ порівняно зі схемою ЦМФ у адміністративно-територіальних об'єднаннях України з високим рівнем захворюваності

З метою визначення розмірів можливої економії коштів закладів охорони здоров'я регіональних об'єднань при лікуванні фулвестрантом, був проведений аналіз впливу на бюджет щодо адміністративно-територіальних об'єднань із високим рівнем захворюваності на РМЗ: м. Київ та Дніпропетровська обл., що були визначені в результаті попередніх досліджень.

При розрахунку використовували дані щодо поширеності люмінального А підтипу РМЗ – 71,1% [281].

Результати аналізу впливу на бюджет використання фулвестранту у хворих на РМЗ, що можуть мати саме люмінальний А підтип ER(+) HER2(–) РМЗ, у розрахунку на один рік наведені в табл. 5.23.

Таким чином, аналіз впливу на бюджет показав, що за умови, якщо всі хворі на РМЗ, які лікуються, перейдуть на застосування фулвестранту замість схеми СМФ, то економія бюджетних коштів становитиме 41,5 млн грн. за рік та 40,03 млн грн. за рік відповідно у м. Києві та у Дніпропетровській обл.

Отримані результати можуть бути використанні для обґрунтування доцільності застосування фулвестранту як альтернативи схемі ХТ СМФ у хворих на ER(+) HER2(–) РМЗ люмінального А підтипу.

Таблиця 5.23

**Результати аналізу впливу на бюджет використання фулвестранту
у хворих на люмінальний А підтип ER(+) HER2(–) РМЗ
у м. Києві та Дніпропетровській області**

Схема лікування	Витрати, грн.	Кількість хворих на РМЗ	Кількість хворих, які застосовують ЛЗ	Витрати з урахуванням кількості хворих, грн.	Економія бюджетних коштів, млн. грн.
м. Київ					
Фулвестрант	217906,54	1423	1 010	220 157 515	41,5
CMF	258969,23	1423	1010	261 644 382	
Дніпропетровська обл.					
Фулвестрант	217906,54	1373	975	212421832,4	40,03
CMF	258969,23	1373	975	252450974,5	

5.3 Визначення найменш вартісних лікарських препаратів серед інгібіторів ароматази за результатами аналізу мінімізації витрат

З метою визначення найменш вартісних лікарських препаратів серед ІА, що використовуються для лікування гормонозалежного РМЗ, був проведений аналіз мінімізації витрат 6 ТН МНН анастрозол (АТС-код L02B G03), 14 ТН МНН летрозол (АТС-код L02B G04) та 5 ТН МНН екземестан (АТС-код L02B G06) та були визначені найменш вартісні препарати за показником однорічного курсу лікування (табл. 5.24).

Вартість лікування одного року лікування серед наявних на українському фармацевтичному ринку (станом на 2023 р.) ЛП анастрозолу варіює від

Таблиця 5.24

Результати аналізу мінімізації витрат інгібіторів ароматази

АТС-код	МНН	Торгова назва	Лікарська форма	Кількість в уп.	Виробник	Середня ціна уп., грн.	Вартість 1 таб., грн	Вартість добової дози, грн	Вартість 1 року лікування, грн.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G03	Анастро- зол	Аксастрол	таб. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	1355,19	48,40	48,40	17 665,85
		Анастрозол Сандоз	таб. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у кар- тон. упак.	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	641,22	22,90	22,90	8 358,71
		Ана- строзол- Віста	таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	593,55	21,20	21,20	7 737,36
		Анатеро	таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	30	Hetero Labs (Індія)	692,63	23,09	23,09	8 427,05
		Аримідекс	таб. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Ве- лика Британія)	1275,17	45,54	45,54	16 622,76
		Егістрозол	таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	664,05	23,72	23,72	8 656,38

Продовження табл. 5.24

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Аралет	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	573,66	19,12	19,12	6 979,59
		Летеро	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Hetero Labs (Індія)	730,01	24,33	24,33	8 881,80
		Летровіста	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	875,45	29,18	29,18	10651,37
		Летродей 2,5	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Aurobindo Pharma (Індія)	542,62	18,09	18,09	6 601,89
		Летрозол Дженефарм	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Genepharm (Греція)	668,76	22,29	22,29	8 136,52
		Летрозол КРКА	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	561,70	18,72	18,72	6 833,98
		Летрозол КРКА	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	1502,87	16,70	16,70	6 094,99
		Летрозол- Віста	таб. в/плів. об. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	659,08	21,97	21,97	8 018,75

Продовження табл. 5.24

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	1941,46	19,41	19,41	7086,31
		Летрозол- Віста АС	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	485,52	16,18	16,18	5 907,19
		Летрозол- Тева	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	587,25	19,57	19,57	7 144,86
		Летромара	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	608,62	20,29	20,29	7 404,93
		Фемара	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	1142,43	38,08	38,08	13 899,59
		Етрузил	таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	940,68	31,36	31,36	11 444,92

Продовження табл. 5.25

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G06	Екзе- местан	Аромазин	таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	1521,10	50,70	50,70	18 506,70
		Екземарин	таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чешська Республіка)	562,06	18,74	18,74	6 838,36
		Екземевіста	таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер, ко- робка картон.	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	1271,80	42,39	42,39	15 473,56
		Екземестан Гріндекс	таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	1060,70	35,36	35,36	12 905,15
		Екземестан- Віста	таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	804,18	26,81	26,81	9 784,17

7737,36 грн до 17665,85 грн., тобто практично різниться у 2,3 разу. Найменш високовартісним є однорічний курс лікування гормонозалежного РМЗ із використанням препарату Анастрозол-Віста (таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер, виробництва Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)) – 7737,36 грн. Найбільш високовартісним за показником вартості однорічного курсу лікування є застосування препарату Аксастрол (таб. в/плів. оболон. 1 мг виробництва Grindeks (Латвія)) – 17 665,85 грн.

Летрозол представлений 14 ТН, серед яких 13 ТН іноземного виробництва і 1 ТН українського виробництва. Вартість лікування одного року лікування серед наявних на українському фармацевтичному ринку ЛП летрозолю варіює від 5 907,19 грн до 13 899,59 грн., тобто практично різниться в 2,4 разу. Найменш високовартісним є однорічний курс лікування гормонозалежного РМЗ з використанням препарату Летрозол-Віста АС (таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер, виробництва Sindan Pharma (Румунія)) – 5 907,19 грн. Найбільш високовартісним за показником вартості однорічного курсу лікування є застосування препарату Фемара (таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер, виробництва Novartis Pharma (Швейцарія)) – 13 899,59 грн. Вартість однорічного курсу лікування з використанням вітчизняного препарату Летромара виробництва Фармак ВАО (таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер) склала 7 404,93 грн, що займає середню позицію серед інших 14 ТН летрозолю.

Інгібітор ароматази екземестан представлений 5 ТН іноземного виробництва. Вартість лікування одного року лікування серед наявних на українському фармацевтичному ринку ЛП екземестану варіює від 6 838,36 грн до 18506,70 грн., тобто практично різниться в 2,7 разу. Найменш високовартісним є однорічний курс лікування гормонозалежного РМЗ з використанням препарату Екземарин (таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер, виробництва Zentiva (Чеська Республіка)) – 6838,36 грн. Найбільш високовартісним за показником вартості однорічного курсу лікування є застосування препарату Аромазин (таб. в/сах. оболон. 25 мг блістер, виробництва Pfizer Inc. (США)) – 18 506,70 грн.

Таким чином, за результатами проведеного фармакоекономічного аналізу мінімізації витрат за умови однакової ефективності усіх ІА препаратами з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ серед ТН летрозолу є Летрозол-Віста АС (таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер, виробництва Sindan Pharma (Румунія)) з вартістю лікування 5 907,19 грн.; серед ТН анастрозолу є Анастрозол-Віста (таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер, виробництва Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)) з вартістю лікування 7737,36 грн, серед ТН екземестану є Екземарин (таб. в/цукр. оболон. 25 мг блістер, виробництва Zentiva (Чеська Республіка) з вартістю лікування 6 838,36 грн. Включення саме цих препаратів до переліку державних закупівель надає можливість оптимізувати витрати на лікування гормонозалежного РМЗ та оптимально витратити фінансові кошти охорони здоров'я.

5.4 Визначення найменш вартісних лікарських препаратів серед антиестрогенних засобів за результатами аналізу мінімізації витрат

Результати аналізу мінімізації витрат антиестрогенних засобів для лікування гормонозалежного РМЗ наведені в таблиці 5.25.

Був проведений аналіз мінімізації витрат ТН препаратів МНН тамоксифен (АТС-код L02B A01), МНН тореміфен (АТС-код L02B A02) та МНН фулвестрант (АТС-код L02B A03), що представлені 3 ТН, та були визначені найменш вартісні препарати за показником вартості однорічного курсу лікування.

Вартість одного року лікування серед наявних на українському фармацевтичному ринку (станом на 2023 р.) ЛП тамоксифену варіює від 6092,23 грн до 1863,63 грн., тобто практично різниться в 3,2 рази. Найменш високівартісним є однорічний курс лікування гормонозалежного РМЗ з

Таблиця 5.25

Аналіз мінімізації витрат антиестрогенних препаратів

АТС-код	МНН	Торгова назва	Лікарська форма	Кількість в уп.	Виробник	Середня ціна уп., грн.	Вартість 1 таб., грн	Вартість добової дози, грн	Вартість 1 року лікування, грн.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	таб. 20 мг контейнер	30	Ебеве Pharma (Австрія)	500,73	16,69	16,69	6092,23
		Тамоксифен-Здоров'я	таб. 20 мг блістер	30	Здоров'я БАТ (Україна, Харків)	153,18	5,11	5,11	1863,63
		Тамоксифен-Здоров'я	таб. 10 мг блістер	60	Здоров'я БАТ (Україна, Харків)	170,27	2,84	5,68	2071,56
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	таб. 20 мг фл.	30	Огіон (Фінляндія)	514,48	17,15	51,45	18778,50
		Фарестон	таб. 60 мг фл.	30	Огіон (Фінляндія)	1060,01	35,33	35,33	12896,76
		Фарестон	таб. 60 мг фл.	60	Огіон (Фінляндія)	1724,96	28,75	28,75	10493,49

Продовження табл. 5.25

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Велика Британія)	12087,78	6043,89	12087,78	145053,31
L02B A03	Фулвестрант	Фулведжект	р-н д/ін. 250 мг / 5 мл шп., в блістері 5 мл	2	Rompharm Company Georgia LLC (Грузія)	6768,98	3384,49	6768,98	81227,78
L02B A03	Фулвестрант	Фулвестрант- Віста	р-н д/ін. 250 мг/5 мл попер. запов. шп.	2	Mistral Capital Management (Велика Британія)	11522,06	5761,03	11522,06	138264,69

використанням вітчизняного препарату Тамоксифен-Здоров'я (таб. 20 мг № 30 блістер, виробництва Здоров'я ВАТ, Україна, Харків) – 1863,63 грн. Найбільш високовартісним за показником вартості однорічного курсу лікування є застосування іноземного препарату Тамоксифен "Ебеве" (таб. 20 мг №30 контейнер, виробництва Ebewe Pharma (Австрія)) – 6092,23 грн.

Антиестрогенний засіб тореміфен представлений 3 ТН з двома варіантами дози 20 мг та 60 мг і двома різновидами кількості таблеток 30 та 60 одного іноземного виробника - Orion (Фінляндія). За результатами аналізу мінімізації витрат вартість лікування одного року лікування серед наявних на українському фармацевтичному ринку ЛП тореміфену варіює від 10493,49 грн до 18778,50 грн., тобто практично різниться в 1,8 разу. Найменш високовартісним є однорічний курс лікування гормонозалежного РМЗ з використанням препарату Фарестон (таб. 60 мг № 60 фл., виробництва Orion (Фінляндія) – 10493,49 грн.

Найбільш високовартісним за показником вартості однорічного курсу лікування є застосування іншої ТН цього виробника препарату Фарестон (таб. 20 мг № 30 фл.) – 18778,50 грн.

Антиестрогенний засіб більш нової генерації фулвестрант також представлений 3 ТН іноземного виробництва. За результатами аналізу мінімізації витрат вартість лікування одного року лікування серед наявних на українському фармацевтичному ринку ЛП фулвестранту варіює від 81227,78 грн до 145053,31грн., тобто практично різниться в 1,8 разу. Найменш високовартісним є однорічний курс лікування гормонозалежного РМЗ з використанням препарату Фулведжект (р-н д/ін. 250 мг / 5 мл шп. №2 виробництва Rompharm Company Georgia LLC (Грузія)) – 81227,78 грн. Найбільш високовартісним за показником вартості однорічного курсу лікування є застосування ТН Фулвестрант-Віста (р-н д/ін. 250 мг/5 мл попер. запов. шп. №2 виробництва AstraZeneca (Велика Британія)) – 145053,31 грн.

Отже, за результатами проведеного фармакоекономічного аналізу мінімізації витрат за умови однакової ефективності усіх антиестрогенних за-

собів препаратами з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ серед ТН тореміфену є Фарестон (таб. 60 мг № 60 фл., виробництва Orion (Фінляндія) з вартістю лікування 10493,49 грн.; серед ТН тамоксифену є Тамоксифен-Здоров'я (таб. 20 мг № 30 блістер, виробництва Здоров'я ВАТ, Україна, Харків) з вартістю лікування 1863,63 грн; серед ТН фулвестранту є Фулведжект (р-н д/ін. 250 мг / 5 мл шп. №2 виробництва Rompharm Company Georgia LLC (Грузія)) з вартістю лікування 81227,78 грн. Включення саме цих препаратів до переліку державних закупівель надає можливість оптимізувати витрати на лікування гормонозалежного РМЗ та оптимально витратити фінансові кошти охорони здоров'я.

Дуже важливим при лікуванні злоякісних новоутворень є правильний вибір терапевтичного підходу і розуміння прогнозу перебігу захворювання. Сучасні методи діагностики дають можливість одержати чітке розуміння молекулярного підтипу РМЗ, що включає різні варіанти пухлин, серед яких більшість люмінальних (із експресією рецепторів естрогену та/або прогестерону) та HER2 негативні РМЗ, питома вага яких сягає 70 %. Підвищення ефективності лікування мРМЗ є актуальною проблемою клінічної онкології.

5.5 Аналіз динаміки показників державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ

Враховуючи актуальність вирішення питання щодо підвищення рівня соціально-економічної доступності ЛЗ для ЕТ РМЗ, доцільним є проведення аналізу державних закупівель цієї групи препаратів.

Було проведено аналіз державних закупівель ЛЗ, що здійснювалась МОЗ за рахунок центрального бюджету протягом 2017-2024 рр. Використовувалися дані, які представлені у відкритому доступі на інформаційній платформі PROZORRO (вартість ЛП та суми закупівель у відкритих торгах) [239].

За даними аналізу діючого в Україні Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози, 2015 р. [216], Настанови Американського товариства клінічної онкології (2021 р.) [221], Британського національного формуляра (2020 р.) [220] та Державного формуляра ЛЗ України (2024 р.) [217] була визначена вибірка з 6 МНН ЛП для ЕТ РМЗ: 3 МНН інгібіторів ароматази – анастрозол, летрозол та екземестан і 3 МНН антиестрогенних препаратів – тамоксифен, тореміфен і фулвестрант.

Аналізуючи дані (табл. 5.26) державних закупівель ЛЗ, які здійснювалися централізовано на рівні МОЗ України протягом 2017-2024 рр., можна зробити наступні висновки.

Встановлено непропорційний характер закупівель у вартісних вимірах на початку досліджуваного періоду. За період з 2017 по 2024 рр. державою було закуплено (6 препаратів за МНН), які використовуються для ЕТ хворих на РМЗ, на суму 390 211379,16 грн та в натуральному виразі – 36486120 умовних упаковок. Таким чином, розрахована середня вартість однієї умовної упаковки ЛР дорівнювала 10,70 грн. У діючих цінах у 2017 р. було закуплено ЛП на суму 2810798,86 грн, а в наступному році мало місце значне (на 142,58%) збільшення обсягів закупівель до 6818531,24 грн. За даними 2019 р. спостерігалось незначне зниження обсягів закупівель ЛП.

У наступному році було придбано препаратів на суму 6 374 748,57 грн, що на 6,5% менше, ніж за даними попереднього року (6 818 531,24 грн). Позитивним є той факт, що в наступному 2020 р. ми спостерігали збільшення на 73,6% сум закупівель ЛЗ, порівняно з даними попереднього 2019 р., до 11066451,23 грн.

Тенденція до збільшення обсягу закупівель препаратів зберігалася й у 2021 р. Державою було придбано ЛЗ на суму 57170415,80 грн, що на 416,61% більше, ніж за даними попереднього 2020 р. У наступному 2022 році ЛП було

Таблиця 5.26

**Результати аналізу державних закупівель лікарських засобів
для ендокринної терапії раку молочної залози**

Рік МНН	Сума, грн.							
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Екземестан	864621,81	1153916,10	509652,00	5169441,30	3409833,00	9359447,76	47602864,00	29160129,07
Анастрозол	83044,84	50569,67	12638,55	94446,83	9377,36	240658,45	211813,91	908557,56
Летрозол	924371,24	5464127,07	597690,19	4057557,80	2147838,66	11629333,17	8808494,30	25514865,49
Фулвестрант	309160,45	90527,90	510288,31	-	50329178,54	47749446,14	40592851,00	70735777,71
Тореміфен	607187,02	41760,00	57205,82	59834,66	8808,60	1944,90	1081784,16	-
Тамоксифен	22413,50	17630,50	27484,40	1685170,64	1265379,64	2750852,63	1253900,29	8367712,92
Всього	2 810798,86	6818531,24	1714959,27	11066451,23	57170415,80	71731683,05	99551707,66	134 687042,75

придбано на суму 71731683,05 грн., що на 25,47% більше, ніж у минулому 2021 році (57170415,80 грн.).

Впродовж наступних років зберігалася чітка тенденція до зростання сум закупівель ЛЗ для ЕТ хворих на РМЗ за бюджетні кошти. Так у 2023 р. ЛЗ було придбано на суму 99 551 707,66 грн., що відповідно більше за попередній період на 38,78%, а в наступному 2024 році у порівнянні із 2023 р. сума закупівель збільшилася на 35,29% і становила відповідно 134 687 042,75 грн.

У випадку порівняння даних державних закупівель ЛЗ, які здійснено у 2024 р., з показниками 2017 р. встановлено, що обсяг цих закупівель значно виріс на 4691,76% у діючих цінах.

Отже, в ході проведеного дослідження був встановлений нерівномірно зростаючий характер змін обсягів державних закупівель ЛП для ендокринної терапії хворих на РМЗ протягом 2017–2024 рр. Спостерігалась тенденція до зростання вартості закупівель у діючих цінах. Лише у 2019 р. спостерігалась незначна низпадаюча тенденція сум закупівель на препарати з групи інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів у порівнянні з попереднім роком. Загалом, на початку дослідження (2017 р.) сума закупівель сягала 2810798,86 грн., а наприкінці дослідження (2024 р.) – 134687042,75 грн.

5.6 АВС-аналіз державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ впродовж 2017-2024 років

Для визначення пріоритетності державних коштів на закупівлю певних ЛЗ для ЕТ РМЗ впродовж 2017-2024 років був проведений АВС-аналіз.

Результати проведеного АВС-аналізу державних закупівель ЛЗ для ЕТ РМЗ впродовж 2017-2024 років наведені в таблиці 5.27.

У 2017 р. 82,5% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ було витрачено на ІА летрозол та екземестан, які і склали найбільш витратну гру

Таблиця 5.27

**Результати АВС-аналізу державних закупівель лікарських засобів
для ендокринної терапії раку молочної залози
впродовж 2017-2024 років**

МНН	Сума закупівель, грн.	% від суми закупівель	Сума витрат за АВС-групою	Група за АВС- аналізом
1	2	3	4	5
2017 рік				
Летрозол	924371,24	85,25%	2396180,07	А
Екземестан	864621,81			
Тореміфен	607187,02			
Фулвестрант	309160,45	11,00%	309160,45	В
Анастрозол	83044,84	3,75%	105458,34	С
Тамоксифен	22413,50			
Всього	2810798,86	100,00%	2810798,86	
2018 рік				
Летрозол	5464127,07	80,14	5464127,07	А
Екземестан	1153916,10	16,92	1153916,10	В
Фулвестрант	90527,90	2,94	200488,07	С
Анастрозол	50569,67			
Тореміфен	41760,00			
Тамоксифен	17630,50			
Всього	6818531,24	100	6818531,24	
2019 рік				
Летрозол	597690,19	64,61	1107978,50	А
Фулвестрант	510288,31			
Екземестан	509652,00	29,72	566857,82	В
Тореміфен	57205,82			
Тамоксифен	27484,40			
Анастрозол	12638,55	5,67	40122,95	С
Всього	1714959,27	100	1714959,27	

Продовження табл. 5.27

1	2	3	4	5
2020 рік				
Екземестан	5169441,30	83,38	9226999,10	А
Летрозол	4057557,80			
Тамоксифен	1685170,64	15,23	1685170,64	В
Анастрозол	94446,83	1,39	154281,49	С
Тореміфен	59834,66			
Фулвестрант	0,00			
Всього	11066451,23	100	11066451,23	
2021 рік				
Фулвестрант	50329178,54	88,03	50329178,54	А
Екземестан	3409833,00	9,72	5557671,66	В
Летрозол	2147838,66			
Тамоксифен	1265379,64	2,25	1283565,60	С
Анастрозол	9377,36			
Тореміфен	8808,60			
Всього	57170415,80	100	57170415,80	
2022 рік				
Фулвестрант	47749446,14	82,87	59378779,31	А
Летрозол	11629333,17			
Екземестан	9359447,76	13,05	9359447,76	В
Тамоксифен	2750852,63	4,17	2993455,98	С
Анастразол	240658,45			
Тореміфен	1944,90			
Всього	71731683,05	100	71731683,05	
2023 рік				
Екземестан	47602864,00	88,59	88195715,00	А
Фулвестрант	40592851,00			
Летрозол	8808494,30	8,85	8808494,30	В
Тамоксифен	1253900,29	2,56	2547498,36	С
Тореміфен	1081784,16			
Анастрозол	211813,91			
Всього	99551707,66	100	99551707,66	

Продовження табл. 5.27

1	2	3	4	5
2024 рік				
Фулвестрант	70735777,71	74,17	99895906,78	А
Екземестан	29160129,07			
Летрозол	25514865,49	18,94	25514865,49	В
Тамоксифен	8367712,92	6,89	9276270,48	С
Анастрозол	908557,56			
Тореміфен	0,00			
Всього	134687042,75	100	134687042,75	

пу А. 11% (група В) від усієї суми на державну закупівлю для ЕТ РМЗ було витрачено на достатньо новий на той час (станом на 2017 р.) антиестрогенний ЛЗ фулвестрант. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенний засіб тамоксифен склала 3,75% (група С).

У 2018 р. 80,14% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ було витрачено на ІА летрозол, який і склав найбільш витратну групу А. 16,92% (група В) від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ було витрачено на інший ІА екземестан. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенні засоби фулвестрант, тореміфен, тамоксифен склала 2,94% (група С).

У 2019 р. найбільш витратну А (64,61% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ) склали ІА летрозол та антиестрогенний препарат фулвестрант. Група В (29,72% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ) склали ІА екземестан та антиестрогенний препарат тореміфен. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенний засіб тамоксифен склала 5,67% (група С).

У 2020 р. 83,38% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ було витрачено на ІА летрозол та екземестан, які склали найбільш витратну групу А. 15,23% (група В) від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ЕТ РМЗ було витрачено на антиестрогенний препарат тамоксифен. Сума державних за-

купівель на ІА анастрозол та антиестрогенний засіб тореміфен склала 1,39% (група С).

За даними проведеного дослідження не було знайдено відомостей щодо державної закупівлі фулвестранту у 2020 р.

У 2021 р. групу найбільш витратну А (88,03% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ) склав антиестрогенний препарат фулвестрант. Групу В (9,72% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ) склали ІА екземестан та летрозол. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенні засоби тамоксифен і тореміфен склала 2,25% (група С).

У 2022 р. 82,78% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ було витрачено на антиестрогенний засіб фулвестрант та ІА летрозол, які склали найбільш витратну групу А. 13,05% (група В) від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ було витрачено на ІА екземестан. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенні засоби тамоксифен і тореміфен склала 4,17% (група С).

У 2023 р. найбільш витратну А (88,59% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ) склали антиестрогенний препарат фулвестрант та ІА екземестан. Групу В (8,85% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ) склав ІА летрозол. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенні засоби тамоксифен та тореміфен склала 2,56% (група С).

У 2024 р. 74,17% від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ було витрачено на антиестрогенний засіб фулвестрант та ІА екземестан, які склали найбільш витратну групу А. 18,94% (група В) від усієї суми на державну закупівлю ЛЗ для ендокринної терапії РМЗ було витрачено на ІА летрозол. Сума державних закупівель на ІА анастрозол та антиестрогенні засоби тамоксифен і тореміфен склала 6,89% (група С).

Загалом впродовж аналізованого періоду (8 років) з 2017 по 2024 р.

найбільша сума (з 64,61% від загальної суми до 88, 59%) на державні закупівлі ЛЗ ендокринної терапії РМЗ була витрачена на ЛЗ ІА летрозол (група А з 2017 р. по 2020 р., у 2022 р.) та екземестан (група А в 2017, 2018, 2020, 2023, 2024 роках), а також на антиестрогенний засіб фулвестрант (група А в 2019 р., з 2021 р. по 2024 р.).

Отже, встановлено три препарати-лідери серед шести препаратів ендокринної терапії за величиною суми державних закупівель впродовж 2017-2024 років: два ІА – летрозол та екземестан, та один антиестрогенний препарат фулвестрант. Визначена динаміка зміни препаратів-лідерів групи А (за АВС-аналізом): у період 2017-2018 років, в 2020 р. – це були летрозол та екземестан; у 2019 р., у період з 2021 р. по 2024 р. – фулвестрант; у 2023 та 2024 р. – сума на державну закупівлю екземестану знову складала більшу частину (група А) [282].

Підвищення ефективності витрат на лікування РМЗ, зокрема гормонозалежного, потребує використання науково-практичних підходів оцінки ефективності витрат (рис. 5.3), результати якої використовуються для обґрунтування вибору медичних технологій або ЛЗ, оскільки витрати на ЛЗ найбільш легко оптимізувати. Поряд з цим є доцільність використання результатів комплексу досліджень за такими напрямками, як епідеміологічний, що дає можливість оцінити захворюваність населення, певні тенденції поширеності хвороби, а також смертності; нормативно-правовий, що дозволяє оцінити нормативно-правові можливості практичної реалізації оптимізації фінансових ресурсів, маркетинговий, що дає інформацію про фізичну доступність певних ЛЗ, а також соціально-економічний, що оцінює економічну доступність ЛЗ для більшості населення в умовах існуючої макроекономічної ситуації в країні. Доцільність комплексних науково-практичних підходів для удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих та надання медичної допомоги обґрунтована також у дослідженнях ряду науковців [18, 283].

Розробка науково-практичних підходів оцінки ефективності витрат на застосування антінеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний ER(+) HER2(-) РМЗ

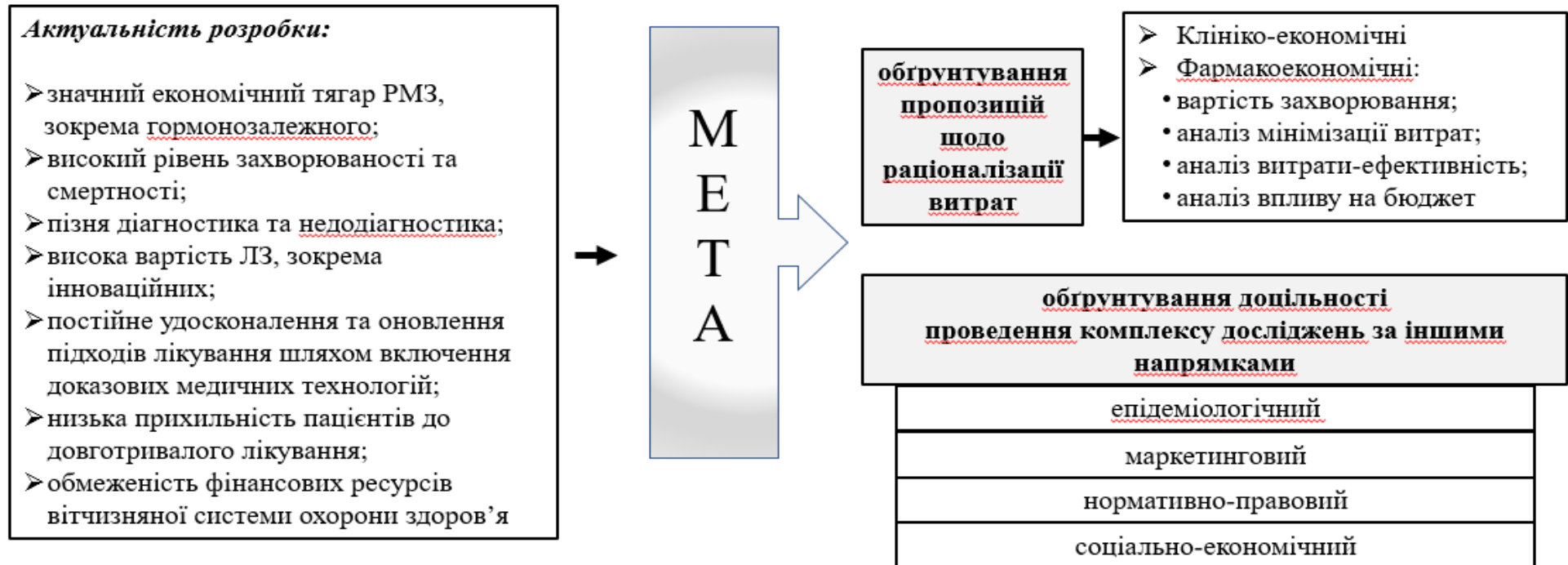


Рис. 5.3 – Науково-практичні підходи оцінки ефективності витрат на застосування антінеопластичних ЛЗ для лікування гормонозалежного РМЗ

Як показують результати проведених досліджень застосування схем ЕТ з використанням інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів для лікування гормонозалежного РМЗ визначено чинними вітчизняними клінічними протоколами та іншими нормативно-правовими актами, і ці підходи гармонізовані з існуючими європейськими, проте, не зважаючи на це, проведені клініко-економічні дослідження показали, що вказані ЛЗ не завжди призначають як першу лінію лікування, тобто використання стандартних схем хіміотерапії досить часто є більш пріоритетним, не зважаючи на те, що вони є менш безпечними і гірше переносяться хворими. Саме для обґрунтування вибору схем лікування актуальним є використання результатів фармакоекономічних досліджень, а також результатів аналізу впливу на бюджет.

На основі отриманих результатів проведених досліджень сформульовано такі практичні рекомендації щодо підвищення ефективності витрат на лікування гормонозалежного РМЗ як складової ефективного фармацевтичного забезпечення і якісної медичної допомоги за умов наявних ресурсів вітчизняної системи охорони здоров'я:

- забезпечення доступності діагностики РМЗ, що дає можливість діагностувати захворювання на ранніх стадіях, та заохочення населення щодо необхідності здійснення діагностики;
- розширення державних програм відшкодування вартості лікування РМЗ, базуючись на результатах фармакоекономічного аналізу або оцінки медичних технологій, та залучення недержавних джерел фінансування;
- більш широке використання нових більш безпечних схем лікування РМЗ, що дасть змогу підвищити прихильність до довготривалого лікування.

Висновки до розділу 5

Встановлено, що застосування фулвестранту (500 мг 1 раз/міс.) порівняно з хіміотерапією CMF (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фтору-

рацил 600 мг/м²) у лікуванні місцевопрогресуючого або метастатичного ER (+) HER2 (-) РМЗ у жінок у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (нестероїдних антагоністів естрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу є клінічно обґрунтованим з точки зору частоти виникнення побічних реакцій і тривалості життя пацієнтів та є економічно більш вигідним.

Аналіз впливу на бюджет показав, що за умови, якщо всі хворі на РМЗ, які лікуються, перейдуть на застосування фулвестранту замість схеми CMF, то буде економія бюджетних коштів у розмірі 41,5 млн грн. та 40,03 млн грн. за рік відповідно у м. Києві та у Дніпропетровській області України.

За результатами проведеного фармакоекономічного аналізу мінімізації витрат за умови однакової ефективності усіх інгібіторів ароматази препаратами з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ серед ТН летрозолу є Летрозол-Віста АС (таб. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер, виробництва Sindan Pharma (Румунія)) з вартістю лікування 5 907,19 грн.; серед ТН анастрозолу є Анастрозол-Віста (таб. в/плів. оболон. 1 мг, блістер, виробництва Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)) з вартістю лікування 7737,36 грн, серед ТН екземестану є Екземарин (таб. в/цукр. оболон. 25 мг блістер, виробництва Zentiva (Чеська Республіка) з вартістю лікування 6 838,36 грн; серед антиестрогенних засобів препаратами з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ серед ТН тореміфену є Фарестон (таб. 60 мг № 60 фл., виробництва Orion (Фінляндія) з вартістю лікування 10493,49 грн; серед ТН тамоксифену є Тамоксифен-Здоров'я (таб. 10 мг № 60 блістер, виробництва Здоров'я ВАТ, Україна, Харків) з вартістю лікування 2071,56 грн; серед ТН фулвестранту є Фулведжект (р-н д/ін. 250 мг / 5 мл шп. №2 виробництва Rompharm Company Georgia LLC, Грузія) з вартістю лікування 81227,78 грн. Включення саме цих препаратів до переліку державних закупівель надає мож-

ливість оптимізувати витрати на лікування гормонозалежного РМЗ та оптимально витратити фінансові ресурси охорони здоров'я.

За результатами аналізу динаміки показників державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ було встановлено нерівномірно зростаючий характер змін обсягів державних закупівель ЛП для ендокринної терапії хворих на РМЗ протягом 2017–2024 рр. Спостерігалась тенденція до зростання вартості закупівель у діючих цінах. Лише у 2019 р. спостерігалась незначна спадаюча тенденція сум закупівель на препарати з групи інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів у порівнянні з попереднім роком. Загалом, на початку дослідження (2017 р.) сума закупівель сягала 2810798,86 грн., а наприкінці дослідження (2024 р.) – 134687042,75 грн, що становить 4691,76%. За результатами АВС-аналізу державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ впродовж 2017-2024 років встановлено три препаративні лідери серед шести препаратів ендокринної терапії за величиною суми державних закупівель впродовж 2017-2024 років: два ІА – летрозол та екземестан, та один антиестрогенний препарат фулвестрант. Визначена динаміка зміни препаратів-лідерів групи А (за АВС-аналізом): у період 2017-2018 років, в 2020 р. – це були летрозол та екземестан; у 2019 р. та з 2021 р. по 2024 р. – фулвестрант; у 2023 та 2024 р. – сума на державну закупівлю екземестану знову складала більшу частину (група А).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *PharmacologyOnline*. 2021. Vol. 3. P 355-366. https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_3

(Scopus). (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).

2. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Аналіз централізованих державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії раку молочної залози. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy)*: матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 жовт. 2024 р. / редкол. : О. Я. Міщенко, Я. О. Бутко, Є. В. Бондарев та ін. Харків : НФаУ, 2024. – С. 265-266. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/33910>

ВИСНОВКИ

1. Уперше за результатами систематизації проведених досліджень розроблено науково-практичні підходи до підвищення ефективності витрат на лікування гормонозалежного РМЗ із урахуванням існуючого ресурсного забезпечення вітчизняної системи охорони здоров'я та обґрунтовано доцільність їх практичного застосування.

2. За результатами аналізу клінічної ефективності антинеопластичних засобів для лікування гормонозалежного РМЗ показано, що, не зважаючи на стрімке впровадження нових лікарських препаратів, зокрема таргетної терапії, основними лікарським засобами є інгібітори ароматази та антиестрогенні засоби.

3. Уперше за результатами дослідження показників захворюваності на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. встановлена наявність суттєвої розбіжності значених показників у різних адміністративно-територіальних об'єднаннях країни. У Рівненській, Тернопільській, Івано-Франківській і Львівській областях – збільшення кількості хворих на РМЗ. Найнижчі показники захворюваності спостерігалися в Херсонській, Вінницькій і Донецькій областях. Установлено, що максимальні значення рівнів загальної захворюваності на РМЗ населення спостерігаються у м. Київ (0,048%), Дніпропетровській (0,043%) та Кіровоградській (0,042%) областях, а мінімальні показники – у Закарпатській (0,023%), Чернівецькій (0,023%) та Луганській (0,011%) областях, що пояснюється економічними, екологічними та соціальними особливостями окремих регіонів.

4. За результатами контент-аналізу встановлено, що практично всі препарати, які рекомендовані чинними клінічними протоколами та клінічними настановами для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ, представлені в законодавчих та нормативно-правових документах, які регулюють обіг препаратів в Україні.

5. Уперше проведено клініко-економічний аналіз фармакотерапії РМЗ у середньостатистичному вітчизняному закладі охорони здоров'я та встановлено високий ступінь раціональності витрат, проте серед антинеопластичних препаратів встановлено відсутність призначення найбільш сучасних засобів, зокрема таких як фулвестрант.

6. За результатами маркетингового аналізу встановлено, що на фармацевтичному ринку України у 2017-2022 роках антиестрогенні засоби впродовж всього досліджуваного періоду були представлені 3 МНН: тамоксифен (L02B A01), тореміфен (L02B A02) та фулвестрант (L02B A03); інгібітори ароматази – у вигляді трьох МНН: анастрозол (L02B G03), летрозол (L02B G04) та екземестан (L02B G06) переважно іноземного виробництва. Ціни на досліджувані препарати є достаньо стабільними з загальною незначною тенденцією до зростання.

7. У результаті аналізу економічної доступності інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів на українському фармацевтичному ринку в 2017-2022 рр. встановлена стійка тенденція до підвищення економічної доступності, проте фулвестрант характеризується найбільшим коефіцієнтом адекватності платоспроможності.

8. Аналіз обсягів споживання антиестрогенних засобів показав, що з року в рік спостерігалася чітка тенденція до зменшення обсягів споживання, більшою мірою за рахунок зменшення споживання препаратів тамоксифену і збільшення споживання препаратів фулвестранту. Встановлена чітка тенденція до зростання споживання інгібіторів ароматази до 2020 року і загальна поступова тенденція до зниження обсягів їхнього споживання у 2021-2022 рр.

9. Уперше встановлено, що застосування фулвестранту (500 мг 1 раз/міс.) порівняно з хіміотерапією ЦМФ (циклофосфамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) у лікуванні місцевопрогресуючого або метастатичного ER (+) HER2 (–) РМЗ у жінок у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормо-

нальної терапії (нестероїдних антагоністів естрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу забезпечує клінічні переваги: вищу клінічну ефективність (збільшення загальної виживаності) та меншу частоту виникнення побічних реакцій; економічні переваги – менші витрати, а також клініко-економічні переваги – значну економію коштів на один додатковий рік збереженого життя.

10. Уперше за результатами аналізу впливу на бюджет прораховано економію бюджетних коштів у м. Києві та у Дніпропетровській області України за умови, якщо всі хворі на РМЗ, які лікуються, перейдуть на застосування фулвестранту замість схеми ЦМФ.

11. Уперше за результатами проведеного фармакоекономічного аналізу мінімізації витрат обґрунтовано доцільність застосування препаратів з найменшою вартістю однорічного курсу лікування гормонозалежного РМЗ за умови однакової ефективності серед інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів. Включення вибраних препаратів до переліку державних закупівель надає можливість оптимізувати витрати на лікування гормонозалежного РМЗ та оптимально витрачати фінансові ресурси охорони здоров'я.

12. За результатами аналізу динаміки показників державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ була встановлена тенденція до зростання вартості закупівель протягом 2017–2024 рр. За результатами ABC-аналізу встановлено три препарати-лідери за величиною суми державних закупівель впродовж 2017-2024 років: інгібітори ароматази – летрозол та екземестан, та антиестрогенний препарат фулвестрант.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050 / S. Chen, Z. Cao, K. Prettnner et al. *JAMA Oncol.* 2023. Vol. 9(4). P. 465–72.
2. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 / J.M. Kocarnik, K Compton, F.E. Dean et al. *JAMA Oncol.* 2022. Vol. 8(3). P. 420–44.
3. The everincreasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide / F. Bray, M. Laversanne, E. Weiderpass et al. *Cancer.* 2021. Vol. 127(16). P. 3029-3030. doi:10.1002/cncr.33587
4. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. F. Bray, M. Laversanne, H. Sung et al. *CA Cancer J Clin.* 2024. Vol. 74. P. 229–263.
5. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 / M. Arnold, E. Morgan, H. Rungay et al. *The Breast.* 2022. Vol. 66. P.15-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
6. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer in England, 1993–2015: population based observational cohort study / C. Taylor, P. McGale, J. Probert et al. *BMJ.* 2023. Vol. 381. P. e074684.
7. Analysis of breast cancer mortality in the US—1975 to 2019 / J.L. Caswell-Jin, L.P. Sun, D. Munoz et al. *JAMA.* 2024. Vol. 331(3). P. 233–41.
8. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel et al. *CA: A Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71(3). P. 209–49.

9. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. *Int J Cancer*. 2015. Vol. 136(5). P. E359–86.
10. Health and Economic Benefits of Breast Cancer Interventions. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). An official website of the United States government. URL: <https://www.cdc.gov/nccdphp/priorities/breast-cancer.html> (дата звернення: 11.12.2024).
11. Direct and indirect costs of breast cancer and associated implications: A systematic review / M. Franklin, D. Pollard, J. Sah et al. *Adv Ther*. 2024. Vol. 41. P. 2700–2722. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02893-y>
12. Yeong S., Lee S., Ong S. Cost of illness of breast cancer in low- and middle-income countries: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2024. Vol. 14. P. 56. <https://doi.org/10.1186/s13561-024-00536-0>
13. Improving outcomes in breast cancer for low- and middle-income countries / C.H. Yip, I. Buccimazza, M. Hartman. *World J Surg*. 2015. Vol. 39. P.686–92.
14. Epidemiological and sociodemographic transitions of female breast cancer incidence, death, case fatality and DALYs in 21 world regions and globally, from 1990 to 2017: an age-period-cohort analysis / S. Mubarik, Y. Yu, F. Wang et al. *J Adv Res*. 2022. Vol. 37. P.185–96.
15. Cost of breast cancer care in low- and middle-income countries: a scoping review protocol / P. Erfani, K. Bhangdia, J.C. Mugunga et al. *JBIEvid Synth*. 2021. Vol. 19. P. 2813–28.
16. National Cancer Registry of Ukraine. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm (дата звернення 12.09.2022).
17. Немченко А. С., Подгайна М. В. Фармакоекономічна оцінка хіміотерапевтичного лікування хворих на рак ендометрію. *Запорозький медичний журнал*. 2009. Т. 11, № 4. С. 96-99.

18. Панфілова Г. Л., Матушак М. Р. Характеристика сучасної стратегії контролю онкологічних патологій в Україні. *Менеджмент та маркетинг у складі су-часної економіки, науки, освіти, практики*: матер. VIII міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., Харків, 19 берез. 2020 р., Харків : НФаУ, 2020. С. 80-81.
19. Kosyachenko K., Rafalska Y. Analysis of pharmaceutical supply of breast cancer patients. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 3 (43). P. 87–94.
20. Deo S.V.S., Sharma J., Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol*. 2022. Vol. 29. P. 6497–6500. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12151-6>
21. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel et al. *CA Cancer J Clin*. 2021. Vol. 71(3). P. 209–49.
22. Гуйванюк О. А. Клінічна характеристика, особливості лікування та досягнення кінцевих точок, оцінені в реальній клінічній практиці застосування талазопаріб у пацієнтів із HER2-негативним BRCA-асоційованим раком грудної залози. *Клінічна онкологія*. 2023. Т. 13, № 2 (50). С. 1–5.
23. Characteristics, treatment, and outcomes of real-world talazoparib-treated patients with germline BRCA-mutated advanced HER2-negative breast cancer / K. M. Z. Savill, J. Ivanova, P. Asgarisabet et al. *The Oncologist*. 2023. Vol. XX. P. 1–11. doi.org/10.1093/oncolo/oyad021.
24. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets / Y. Liang, H. Zhang, X., Song, Q. Yang. *Seminars in cancer biology*. 2020. Vol. 60. P. 14–27. doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012.
25. American Cancer Society (ACS). (2024). Cancer statistics center: breast. URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html> (дата звернення: 11.12.2024).

26. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070 / I. Soerjomataram, F. Bray. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021. Vol. 18(10). P. 663–72.
27. Casarett D. The science of choosing wisely – overcoming the therapeutic illusion. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374(13). P. 1203–5.
28. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. *CA Cancer J Clin*. 2015. Vol. 65. P. 87-108.
29. Global acces to radiotherapy services: have we made progress during the past decade? M.L. Yap, E. Zubizarreta, F. Bray et al. *J Glob Oncol*. 2016. Vol. 2. P. 207-15.
30. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee. (2021) - TRS 1035. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041134> (дата звернення: 11.12.2024).
31. Prasad V., Kumar H., Mailandlody S. Ethics of clinical trials in low-resource settings: lessons from recent trials in cancer medicine. *J Glob Oncol*. 2015. Vol. 2. P. 1-3.
32. Management and care of women with invasive cervical cancer: american society of clinical oncology resource-stratified clinical practice guideline / L.T. Chuang, S. Temin, R. Camacho et al. *J Glob Oncol*. 2016. Vol. 2. P. 311-40.
33. Acess to cancer medications in low- and middle- income countries / G.J. Lopes, J.A. Souza, C. Barrios. *Nat Ver Clin Oncol*. 2013. Vol. 10. P. 314-22.
34. Oncology Guidelines Usage in a Low- and Middle-Income Country / N. Ismalla, O. Salako, J. Mutiu et al. *J Global Oncol*. 2018. Vol. 4. P. 1-6.
35. Selection of oncology medicines in low- and middle-income countries / Y.T. Bazargani, A. de Boer, J.H. Schellens, et al. *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. P. 270-76.
36. Breast cancer in Brazil: present status and future goals / B.L. Lee, P.E.R. Liedke, C.H. Barrios et al. *Lancet Oncol*. 2012. Vol. 13. P. e95-102.

37. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study / P.E.R. Liedke, D.M. Finkelstein, J. Szymonifka et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014. Vol. 23. P. 126-33.
38. Епідеміологічні та організаційні передумови впровадження скринінгу раку грудної залози в Україні / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. *Клінічна онкологія.* 2018. Т. 8, № 3 (31): 1–7.
<https://www.clinicaloncology.com.ua/article/21461/epidemiologichni-ta-organizacijni-peredumovi-vprovadzhennya-skriningu-raku-grudnoi-zalozi-v-ukraini>
39. Patients in cancer remission at high risk for severe COVID-19 illness. *News release* 21-JAN-2021. URL: <https://www.eurekalert.org/news-releases/722305> (дата звернення: 10.08.2023).
40. Does breast cancer increasingly affect younger women? / K. Konat-Bąska, R. Matkowski, J. Błaszczuk et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17 (13). P. 4884.
41. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes / P. Maisonneuve, D. Disalvatore, N. Rotmensz et al. *Breast Cancer Res.* 2014. Vol. 16 (3). P. R65
42. Clinical and biological features of triple-negative breast cancer / I. B. Shchepotin, A. S. Zotov, R. V. Lyubota et al. *Clinical oncology.* 2012. No. 5 (1). P. 55-58.
43. Коноваленко В.Ф., Гаращенко О.О., Коноваленко С.В. Сучасні підходи до діагностики і лікування хворих на рак молочної залози. *Онкологія* 2021. Т. 23, № 1–2. С.1-9.
44. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging / K. Schilling, D. Narayanan, J.E. Kalinyak et al. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2011. Vol. 38 (1). P. 23–6.
45. Impact of overdiagnosis on long-term breast cancer survival / J.C.Y. Fann, K.J. Chang, C. Y. Hsu et al. *Cancers.* 2019. Vol. 11. P. 325.

46. The role of fine needle aspiration cytology in triple assessment of patients with malignant breast lumps / A.U. Ogbuanya, S.N. Anyanwu, E.F. Iyare et al. *Niger J Surg.* 2020. Vol. 26 (1). P. 35–41.
47. Triple-negative breast cancer: histoclinical and molecular features, therapeutic management and perspectives / A. Gonçalves, R. Sabatier, E. Charafe-Jauffret et al. *Bull Cancer.* 2013. Vol. 100 (5). P. 453–64.
48. Molecular types of breast cancer determined on the basis of immunohistochemical markers: clinical and biological features and prognosis of the course / I.B. Shchepotin, A.S. Zotov, R.V. Lyubota et al. *Clinical oncology.* 2012. №. 8 (4). P. 1-4.
49. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets / T. Sorlie, R. Tibshirani, J. Parker et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 14(100). P. 8418–8423.
50. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study / C. Sotiriou, S.Y. Neo, L.M. McShane et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 18(100). P. 10393–10398.
51. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors / C. J. Creighton, C. Kent Osborne, M. J. van de Vijver et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2009. Vol. 114. P. 287–99.
52. Bose S. Triple-negative breast carcinoma: morphologic and molecular subtypes. *Adv Anat Pathol.* 2015. Vol. 22 (5). P. 306–13.
53. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers / H. Liu, Q. Fan, Z. Zhang et al. *Hum. Pathol.* 2008. Vol. 2 (39). P. 167–174.
54. Duffy M.J., McGowan P.M., Crown J. Targeted therapy for triple-negative breast cancer: where are we? *Int J Cancer.* 2012. Vol. 131 (11). P. 2471–77.
55. Wyld L., Audisio R.A., Poston G.J. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015. Vol. 12 (2). P. 115–24.

56. One-step prepectoral breast reconstruction with dermal matrix-covered implant compared to submuscular implantation: functional and cost evaluation / L. Catelani, S. Polotto, M. F. Arcuri et al. *Clin Breast Cancer*. 2018. Vol. 18 (4). P. e703–e711.
57. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020. Vol. 56. P. 95–107.
58. Breast surgery for metastatic breast cancer / G. Tosello, M. R. Torloni, B.S. Mota et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 3 (3). P. CD011276
59. Cheung K.L. Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12 (3). P. 735.
60. Salibian A.A., Frey J.D., Karp N.S. Strategies and considerations in selecting between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg*. 2019. Vol. 8 (1). P. 11–18.
61. Brown M., Namnoum J.D. Indications and controversies for implant-only based breast reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2018. Vol. 45 (1). P. 47–54.
62. Waks A.G., Winer E.P. Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019. Vol. 321 (3). P. 288–300.
63. Overview of breast cancer therapy / T.A. Moo, R. Sanford, C. Dang et al. *PET Clin* 2018. Vol. 13 (3). P. 339–54.
64. First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast conserving surgery / W.P. Weber, S.D. Soysal, M. El-Tamer et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2017. Vol. 165 (1). P. 139–49.
65. Variability in breast cancer surgery training across Europe: an ESSO-EUSOMA international survey / I.T. Rubio, L. Wyld, A. Esgueva et al. *Eur J Surg Oncol*. 2019. Vol. 45 (4). P. 567–72.
66. Breast cancer: conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies / M.I. Nounou, F. Amrawy E.I., N. Ahmed et al. *Breast Cancer (Auckl)*. 2015. Vol. 9 (Suppl 2). P. 17–34.

67. A clip-based protocol for breast boost radiotherapy provides clear target visualisation and demonstrates significant volume reduction over time / L. Lewis, J. Cox, M. Morgia et al. *J Med Radiat Sci.* 2015. Vol. 62. P. 177–83.
68. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence / K. J. Winzer, W. Sauerbrei, M. et al. *Eur J Cancer.* 2010. Vol. 46 (1). P. 95–101.
69. Tumor bed radiotherapy in women following breast conserving surgery for breast cancer-safety margin with/without image guidance / A. Hlavka, J. Vanasek, K. Odrazka et al. *Oncol Lett.* 2018. Vol. 15. P. 6009–14.
70. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials / C. Matuschek, E. Bölke, J. Haussmann et al. *Radiat Oncol.* 2017. Vol. 12 (1). P. 60.
71. Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy / A.A. Onitilo, J.M. Engel, R.V. Stankowski et al. *Clin Med Res.* 2015. Vol. 13. P. 65–73.
72. . Influence of comorbidity on the effect of adjuvant treatment and age in patients with early-stage breast cancer / L.H. Land, S.O. Dalton, M.B. Jensen et al. *Br J Cancer.* 2012. Vol. 107 (11). P. 1901–07.
73. Accelerated partial breast irradiation: Past, present, and future / A.W. Tann, S.S. Hatch, M.M. Joyner et al. *World J Clin Oncol.* 2016. Vol. 7 (5). P. 370–379.
74. Optimizing MR-guided radiotherapy for breast cancer patients / G. M. L. Koerkamp, J. E. Vasmel, N. S. Russell et al. *Front Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 1107.
75. Breast cancer molecular subtype as a predictor of radiation therapy fractionation sensitivity / N. Lalani, K.D. Voduc, R.B. Jimenez et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021. Vol. 109 (1). P. 281–287.
76. Post-mastectomy radiation therapy in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes: No one size fits all / M. Kayali, J. Abi Jaoude, A. Tfayli et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020. Vol. 147. P. 102880.

77. Swedish council of technology assessment in health care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer / J. Bergh, P.E. Jönsson, B. Glimelius et al. *Acta Oncol.* 2001. Vol. 40 (2–3). P. 253–81.
78. Role of chemotherapy in breast cancer / S.A. Hussain, D.H. Palmer, A. Stevens et al. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005. Vol. 5 (6). P. 1095–110.
79. Du X.L., Jones D.V., Zhang D. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for node-positive operable breast cancer in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005. Vol. 60 (9). P. 1137–44.
80. Chemotherapy for breast cancer (Review) / M.S. Hassan, J. Ansari, D. Spooner et al. *Oncol Rep.* 2010. Vol. 24 (5). P. 1121–1131.
81. Swain S.M. Chemotherapy: updates and new perspectives. *Oncologist.* 2011. Vol. 16 (Suppl 1). P. 30–39.
82. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade / A. Hennigs, F. Riedel, F. Marmé et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2016. Vol. 160 (3). P. 491–499.
83. Impact of adjuvant chemotherapy on the survival of patients with breast cancer diagnosed by screening / I. Zarcos-Pedrinaci, M. Redondo, J. Louro et al. *Cancer Med.* 2019. Vol. 8 (15). P. 6662–6670.
84. Cheung K.L. Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12 (3). P. 735. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/735/htm>.
85. Haidinger R., Bauerfeind I. Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a web-based survey. *Breast Care (Basel).* 2019. Vol. 14 (2). P. 111–116.
86. El Hachem G., Gombos A., Awada A. Recent advances in understanding breast cancer and emerging therapies with a focus on luminal and triple-negative breast cancer. *F1000Res.* 2019. Vol. 8. P. F1000 Faculty Rev-591. doi: 10.12688/f1000research.17542.1.

87. Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape / J. Mehanna, F.G. Haddad, R. Eid et al. *Int J Womens Health*. 2019. Vol. 11. P. 431–37.
88. How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support / M.J. Berkowitz, C.K. Thompson, L.T. Zibecchi et al. *J Cancer Surviv*. 2020. Vol. 2020. P. 1–11.
89. Walsh E.M., Smith K.L., Stearns V. Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Semin Oncol*. 2020. Vol. 47 (4). P. 187–200.
90. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer / E.J. Aiello Bowles, D.M. Bou-dreau, J. Chubak et al. *J Oncol Pract*. 2012. Vol. 8. P. e149–157.
91. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial / P.L. Jerevall, X.J. Ma, H. Li et al. *Br J Cancer*. 2011. Vol. 104. P. 1762–69.
92. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2011. Vol. 22. P. 1736–47.
93. Abdulkareem I.H., Zurmi I.B. Review of hormonal treatment of breast cancer. *Niger J Clin Pract*. 2012. Vol. 15 (1). P. 9–14.
94. Thurlimann B., Price K.N., Gelber R.D. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11–93. *Breast Cancer Res Treat*. 2009. Vol. 113. P. 137–44.
95. Higgins M.J., Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011. Vol. 62. P. 281–293.
96. Estrogen receptor positive and progesterone receptor negative breast cancer: the role of hormone therapy / R. Dembinski, V. Prasath, C. Bohnak et al. *Horm Cancer*. 2020. Vol. 11 (3–4). P. 148–154.

97. Hormone therapy and its effect on the prognosis in breast cancer patients / C. Rauh, F. Schuetz, B. Rack et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015. Vol. 75 (6): 588–96.
98. Drăgănescu M., Carmocan C. Hormone Therapy in breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017. Vol. 112 (4): 413–17.
99. Puhalla S., Bhattacharya S., Davidson N.E. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. *Mol Oncol.* 2012. Vol. 6 (2). P. 222–36.
100. Awan A., Esfahani K. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. *Curr Oncol.* 2018. Vol. 25 (4). P. 285–91.
101. Advances in endocrine and targeted therapy for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer / L.S. Shen, X.Y. Jin, X.M. Wang et al. *Chin Med J. (Engl)*. 2020. Vol. 133 (9). P. 1099–08.
102. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies / J. Kreutzfeldt, B. Rozeboom, N. Dey et al. *Am J Cancer Res.* 2020. Vol. 10 (4). P. 1045–67.
103. Long-term safety and real-world effectiveness of trastuzumab in breast cancer / M. Mazzotta, E. Krasniqi, G. Barchiesi et al. *J Clin Med.* 2019. Vol. 8 (2). P. 254.
104. Trastuzumab in the treatment of Breast Cancer / S. Maximiano, P. Magalhães, M.P. Guerreiro et al. *BioDrugs.* 2016. Vol. 30 (2). P. 75–86.
105. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies / A.C. Pinto, F. Ades, E. de Azambuja et al. *Breast.* 2013. Vol. 22 (Suppl 2). P. S152–155.
106. Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study) / S. González-Santiago, C. Saura, E. Ciruelos et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2020. Vol. 184 (2). P. 469–479.

107. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review / F. Zagouri, T.N. Sergentanis, D. Chrysikos et al. *Clin Breast Cancer*. 2013; 13 (5). P. 315–24.
108. Tookman L., Roylance R. New drugs for breast cancer. *Brit Med Bull*. 2010. Vol. 96. P. 111–29.
109. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis / F.R. Wilson, M.E. Coombes, Q. Wylie et al. *Syst Rev*. 2017. Vol. 6 (1). P. 196 (<https://link.springer.com/article/10.1186/s13643-017-0588-2>).
110. Trastuzumab uptake in HER2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A.P. Martin, J. Downing, M. Cochrane et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018. Vol. 130. P. 92–107.
111. Real-world data of lapatinib and treatment after lapatinib in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: a multicenter, retrospective study / Y. Xie, R. Ge, D. Sang et al. *Cancer Med*. 2020. Vol. 9 (9). P. 2981–88.
112. Efficacy and safety of lapatinib in Chinese breast cancer patients: a real-world study / X. Ye, X. Luo, Q. Du et al. *Ann Transl Med*. 2020. Vol. 8(5). P. 240.
113. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis / Z. Baretta, S. Mocellin, E. Goldin et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95(40). P. e4975. doi.org/10.1097/MD.0000000000004975.
114. 4458 – real-life study of BRCA genetic screening in metastatic breast cancer, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress / G. Meynard, C. Villanueva, A. Thiery-Vuillemin et al. *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28 (suppl. 5) (94). P. v74–v108.
115. Abstract PD1-02: Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics / P. A. Fasching, C. Hu, S. N. Hart et al. *Cancer*. 2018. Vol. 78 (4 Supplement). P. D1–02. doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-PD1-02.

116. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation / M. Robson, S. A. Im, E. Senkus et al. *The New England journal of medicine*. 2017. Vol. 377(6). P. 523–533. doi.org/10.1056/NEJMoa1706450.
117. Cortesi L., Rugo H. S., Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the treatment of breast cancer. *Targeted oncology*. 2021. Vol. 16(3). P. 255–282. doi.org/10.1007/s11523-021-00796-4.
118. United States Food and Drug Administration (FDA) (2018). FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer. URL: <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer>. (дата звернення: 20.02.2023).
119. United States Food and Drug Administration (FDA) (2018). FDA approves talazoparib for gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-talazoparib-gbrcam-her2-negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. (дата звернення: 20.02.2023).
120. Clinical Trials.gov. A study evaluating talazoparib (BMN 673), a PARP inhibitor, in advanced and/or metastatic breast cancer patients with BRCA mutation (EMBRACA Study) (EMBRACA). 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01945775>. (дата звернення: 20.02.2023).
121. Abstract P1-18-28: phase IV study evaluating effectiveness and safety of talazoparib in patients with locally advanced or metastatic HER2 negative breast cancer and a BRCA1 or BRCA2 mutation (ViTAL). D. Loirat, M. D. de Labarre, C. Essner et al. *Cancer Res*. 2022. 82(Suppl 4). P1-18-28. doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-18-28.
122. 124P talazoparib in locally advanced or metastatic breast cancer patients: Experience from an early access program in Turkey / M. A. N. Sendur, B. Cakar, M. Hızal et al. *Ann Oncol Elsevier*. 2021. 32 (Suppl 2), 74. doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.138.

123. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation / J. K. Litton, H. S. Rugo, J. Ettl et al. *The New England journal of medicine*. 2018. Vol. 379(8). P. 753–763. doi.org/10.1056/NEJMoa1802905.
124. Update on PARP inhibitors in breast cancer / A. S. Zimmer, M. Gillard, S. Lipkowitz et al. *Current treatment options in oncology*. 2018. Vol. 19(5). P. 21. doi.org/10.1007/s11864-018-0540-2.
125. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial / J. K. Litton, S. A. Hurvitz, L. A. Mina et al. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020. Vol. 31(11). P.1526–1535. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
126. Everolimus inhibits breast cancer cell growth through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway / L. Du, X. Li, L. Zhen, et al. *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17 (5). P. 7163–7169.
127. Everolimus in advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Raphael, C. Lefebvre, A. Allan et al. *Target Oncol*. 2020. Vol. 15 (6). P. 723–32.
128. Real-world patterns of everolimus use in patients with metastatic breast cancer. Sharma M., Duan Z., Zhao H. et al. *Oncologist* 2020. Vol. 25 (11). P. 937–42.
129. Harashchenko O., Antonov V., Konovalenko V. Support tool for decision making in selecting chemotherapy tactics for treatment of breast cancer patients. *G Med News*. 2019. Vol. 6 (291). P. 20–25.
130. Manoj Gowda S., Kabeer K.K., Jafferbhoy S. et al. Breast cancer management guidelines during COVID-19 pandemic. *Indian J Surg*. 2020. P. 1–8.
131. Tasoulis M.K., Roche N., MacNeill F. Rationalizing breast cancer surgery during the COVID-19 pandemic. *Eur J Surg Oncol*. 2020. Vol. 46 (6). P. 1192–93.
132. Endocrine therapy for ER-positive/HER2-negative metastatic breast cancer / T. Reinert, B. de Paula, M.N. Shafae. *Chin Clin Oncol*. 2018. Vol. 7(3). P. 25. doi: 10.21037/cco.2018.06.06

133. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W.J. Gradishar, B.O. Anderson, R. Balassanian, et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2016. Vol. 14. P. 324-54.
134. Breast Cancer Risk Reduction. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2017. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf. Accessed August 31, 2017.
135. Litherland S., Jackson I.M. Antiestrogens in the management of hormone-dependent cancer. *Cancer Treat Rev.* 1988. Vol. 15. P. 183-94.
136. Lonning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Relat Cancer* 2013. Vol. 20. P. r183-201.
137. Smith I. E., Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003. Vol. 348. P. 2431-42.
138. Reinert T., Barrios C. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015. Vol. 7. P.304-20.
139. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015. Vol. 386. P.1341-52.
140. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. A.U. Buzdar, J.F. Robertson, W. Eiermann et al. *Cancer.* 2002. Vol. 95:2006-16.
141. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis / D. Mauri, N. Pavlidis, N. P. Polyzos et al. *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P.1285-91.
142. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. J.F. Robertson, C.K. Osborne, A. Howell et al. *Cancer.* 2003. Vol. 98. P. 229-38.

143. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 2997-3005.
144. Faslodex receives US FDA approval as monotherapy for expanded use in breast cancer. URL: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/faslodex-receives-us-fda-approval-as-monotherapy-for-expanded-use-in-breast-cancer.html>. (дата звернення: 10.24.2017).
145. ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+ HER2- BC) in postmenopausal (PM) women: Alliance A011106 / Cynthia X. Ma, Vera J. Suman, A. Marilyn Leitch et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38, 15_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.50.
146. FDA drug approval summaries: fulvestrant / P.F. Bross, M.H. Cohen, G.A. Williams et al. *Oncologist*. 2002. Vol. 7. P. 477-80.
147. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study / I. Kuter, J.M. Gee, R. Hegg et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2012. Vol. 133. P. 237-46.
148. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs. 250 mg in the randomized CONFIRM trial / A. Di Leo, G. Jerusalem, L. Petruzelka et al. *J Natl Cancer Inst*. 2014. Vol. 106. P. djt337.
149. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer / A. Di Leo, G. Jerusalem, L. Petruzelka et al. *J Clin Oncol*. 2010. Vol. 28. P. 4594-600.
150. Faslodex (Fulvestrant Injection). URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021344s014lbl.pdf (дата звернення: 12.09.2019).

151. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study / M.J. Ellis, A. Llombart-Cussac, D. Feltl et al. *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 3781-7.
152. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741 / J. Abrams, J. Aisner, C. Cirrincione et al. *J Clin Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 64.
153. Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial / J. Bines, R. Dietmsann, R.M. Obadia et al. *Ann Oncol* 2014. Vol. 25. P. 831-36.
154. Danazol treatment of advanced breast cancer / R.C. Coombes, D. Dearnley, J. Humphreys et al. *Cancer Treat Rep.* 1980. Vol. 64. P.1073.
155. Manni A., Arafat B.M., Pearson O.H. Androgen-induced remissions after anti-estrogen and hypophysectomy in stage IV breast cancer. *Cancer.* 1981. Vol. 48. P. 2507.
156. Lower-dose vs. high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. M.J. Ellis, F. Gao, F. Dehdashti et al. *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 774-80.
157. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. J.N. Ingle, D.L. Ahmann, S.J. Green et al. *N Engl J Med.* 1981. Vol. 304. P.16.
158. Ethinylestradiol is beneficial for postmenopausal patients with heavily pre-treated metastatic breast cancer after prior aromatase inhibitor treatment: a prospective study / H. Iwase, Y. Yamamoto, M. Yamamoto-Ibusuki, et al. *Br J Cancer.* 2013. Vol. 109. P.1537.
159. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer / R.S. Mehta, W.E. Barlow, K.S. Albain et al. *N Engl J Med.* 2012. Vol. 367:435-44.
160. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients

- with receptor-positive postmenopausal breast cancer / J. Bergh, P.E. Johnson, E.K. Lidbrink et al. *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30. P. 1919-25.
161. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial / S.R.D. Johnston, L.S. Kilburn, P. Ellis et al. *Lancet Oncol*. 2013. Vol. 14. P. 989-98.
 162. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф. Антиестрогенні препарати тамоксифен та фулвестрант: клініко-фармакологічна оцінка застосування в терапії хворих на рак молочної залози. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю 15-16 квіт. 2021 р., м. Харків. Харків, 2021. С. 333.
 163. Dickson M.A. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clin. Cancer Res*. 2014. Vol. 20(13). P. 3379-83.
 164. DeMichele A., Chodosh L.A. "Braking" the Cycle of Resistance in Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Clin. Cancer Res*. 2015. Vol. 21(22). P. 4999-5001.
 165. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) dagger / F. Cardoso, A. Costa, L. Norton et al. *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. P. 1871-88.
 166. Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011. Vol. 62. P. 233-47.
 167. Cruz M., Reinert T., Cristofanilli M. Emerging innovative therapeutic approaches leveraging cyclin-dependent kinase inhibitors to treat advanced breast cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2018. Vol. 103. P.1009-19.
 168. PERTAIN Study Group. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial / M. Rimawi, J.M. Fer-

- rero, J. de la Haba-Rodriguez et al. *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 1;36(28). P. 2826-2835. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7863.
169. Phase III, Randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE / S.R.D. Johnston, R. Hegg, S. Im et al. *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 36. P. 741-8.
 170. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study / B. Kaufman, J.R. Mackey, M.R. Clemens et al. *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27. P. 5529-37.
 171. mTOR inhibitors in advanced breast cancer: ready for prime time? / L. A. Martin, F. Andre, M. Campone et al. *Cancer Treat Rev*. 2013. Vol. 39:742-52.
 172. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity / L. A. de Graffenried, W. E. Friedrichs, D. H. Russell et al. *Clin Cancer Res*. 2004. Vol. 10. P. 8059-67.
 173. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance / R.A. Campbell, P. Bhat-Nakshatri, N.M. Patel et al. *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276. P. 9817-24.
 174. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer / J. Baselga, M. Campone, M. Piccart et al. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 520-9.
 175. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 / M. Piccart, G. Hortobagyi, M. Campone et al. *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. P. 2357-62.

176. Hormonoresistance in advanced breast cancer: a new revolution in endocrine therapy / P. Augereau, A. Patsouris, E. Bourbouloux et al. *Ther Adv Med Oncol*. 2017. Vol. 9. P. 335-46.
177. Fulvestrant plus vistusertib vs fulvestrant plus everolimus vs fulvestrant alone for women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: The MAN-TA Phase 2 Randomized Clinical Trial / P. Schmid, M. Zaiss, C. Harper-Wynne et al. *JAMA Oncol*. 2019. Vol. 1, 5(11). P. 1556-1564. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2526.
178. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) / F. Cardoso, A. Costa, E. Senkus et al. *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28. P. 3111.
179. Ryspayeva D. Optimal Integration of CDK4/6 Inhibitors for treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *PO*. 2021. Vol. 4. P. 11-18.
180. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro / R.S. Finn, J. Dering, D. Conklin et al. *Breast Cancer Res*. 2009. Vol. 11. P. R77.
181. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study / R.S. Finn, J.P. Crown, I. Lang et al. *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16. P. 25-35.
182. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer / R.S. Finn, M. Martin, H.S. Rugo et al. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375. P. 1925-36.
183. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer / N.C. Turner, J. Ro, F. Andre et al. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373. P. 209-19.
184. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant with or without Palbociclib in premenopausal and postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that

- progressed on prior endocrine therapy-safety and efficacy in asian patients / H. Iwata, S.A. Im, N. Masuda et al. *J Glob Oncol*. 2017. Vol. 3. P. 289-303.
185. Ettl J., Harbeck N. The safety and efficacy of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017. Vol. 17. P. 661-8.
 186. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer / G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris et al. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375. P. 1738-48.
 187. First-line ribociclib vs. placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial / D. Tripathy, J. Sohn, S.A. Im et al. *Cancer Res*. 2018. 78 (4_Supplement). P. GS2-05.
 188. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy / G.W. Jr. Sledge, M. Toi, P. Neven et al. *J Clin Oncol*. 2017. Vol. 35. P. 2875-84.
 189. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer / M.P. Goetz, M. Toi, M. Campone et al. *J Clin Oncol* 2017. Vol. 35 P. 3638-46.
 190. MONARCH 1, A phase II study of abemaciclib, a cdk4 and cdk6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer / M.N. Dickler, S.M. Tolaney, H.S. Rugo et al. *Clin Cancer Res*. 2017. Vol. 23 P. 5218-24.
 191. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations / L.M. Spring, M.L. Zangardi, B. Moy et al. *Oncologist*. 2017. Vol. 22. P.1039-48.
 192. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer / R.S. Finn, M. Martin, H.S. Rugo. *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375(20). P. 1925-1936.

193. Updated results from MONALEE-SA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer / G. N. Hortobagyi, S. M. Stemmer, H. A. Burris et al. *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29(7). P. 1541-1547.
194. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer / S. Johnston, M. Martin, A. Di Leo et al. *NPJ Breast Cancer*. 2019. Vol. 5. P. 5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
195. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, Phase III study (PALOMA-3) / S. Verma, C.H. Bartlett, P. Schnell et al. *Oncologist*. 2016. Vol. 21(10). P. 1165-1175.
196. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: Practical considerations and recommendations / L.M. Spring, M.L. Zangardi, B. Moy et al. *Oncologist*. 2017. Vol. 22(9). P. 1039-1048.
197. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 2. 2020 – February 05, 2020. URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf) (дата звернення: 12.12.2024).
198. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis / Jennifer J. Gao, Joyce Cheng, Erik Bloomquist et al. *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21(2). P. 250-260.
199. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases / N.C. Turner, R.S. Finn, M. Martin et al. *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29(3). P. 669-680.

200. ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) / F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa et al. *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29(8). P. 1634-1657.
201. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: american society of clinical oncology guideline / H.S. Rugo, R.B. Rumble, E. Macrae et al. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34(25). P. 3069-103.
202. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up / H.S. Rugo, R.S. Finn, V. Diéras et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019. Vol. 174(3). P. 719-729.
203. Van Tine B.A., Crowder R.J., Ellis M.J. ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov.* 2011. Vol. 1. P. 287-8.
204. Histone deacetylase inhibitors: An attractive therapeutic strategy against breast cancer / C. Damaskos, N. Grampis, S. Valsami et al. *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37. P. 35-46.
205. Randomized Phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor / D.A. Yardley, R.R. Ismail-Khan, B. Melichar et al. *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 2128-35.
206. SRC drives growth of antiestrogen resistant breast cancer cell lines and is a marker for reduced benefit of tamoxifen treatment / S. L. Larsen, A. K. Duun-Henriksen, A. K. Duun-Henriksen et al. *PLos One.* 2015. Vol. 10. P. e0118346.
207. Проблема ендокринної резистентності при лікуванні злоякісних новоутворень грудної залози / О. О. Клекот, А. І. Клекот, Л. А. Вознюк та ін. *Клінічна онкологія.* 2016. № 3 (23). С. 41-45.
208. Сучасна концепція ведення пацієнтів з HR+/HER2- раком грудної залози з позицій останніх рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних до-

- сліджень / І. І. Смоланка, М. Б. Єрмаков, К. Зінгер та ін. URL: <https://health-ua.com/article/62975-suchasna-kontseptcya-vedennya-patcntv-zHRHER2-rakom-grudno-zalozi-zpozitsj-> (дата звернення: 08.08.2023).
209. Рак грудної залози: інновації заради життя. Частина 2. Клінічна онкологія. 2022, Т. 12, № 1 (45): 1–4. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28823
210. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. К., 2021. 120 с.
211. Кулинич О. І., Кулинич Р. О. Теорія статистики : підруч. – 5-те вид., перероб. і допов. – К. : Знання, 2010. – 239 с.
212. Мармоза А. Т. Теорія статистики : підруч. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К. : Центр учбової літератури, 2013. – 592 с.
213. Благодир Ф. К., Благодир Л. А., Рудницький С. О. Елементи теорії ймовірностей та математичної статистики : навч. посіб. / МОН України, Уманський держ. пед. ун-т імені Павла Тичини. Умань : Сочінський М. М., 2021. – 125 с.
214. Огірко О. І., Галайко Н. В. Теорія ймовірностей та математична статистика: навчальний посібник. Львів: ЛьвДУВС, 2017. – 292 с.
215. Державний реєстр лікарських засобів України. Інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 06.11.2024).
216. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози, 2015 р. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_396_RMZ/2015_396_YKPMD_RMZ.pdf (дата звернення: 06.11.2024).

217. Державний формуляр 10 випуск, 2018. Наказ МОЗ України від 10.05.2018 №868 “Про затвердження десятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності” URL: https://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf (дата звернення: 06.11.2024).
218. Державний формуляр 16 випуск, 2024. Наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» URL: https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn_418_12032024_dod.pdf (дата звернення: 06.11.2024).
219. Національний перелік основних лікарських засобів. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF/conv#n14> (дата звернення: 06.11.2024).
220. Британський національний формуляр 2020. URL: <https://vnras.com/wp-content/uploads/pdf/BNF-80.pdf> (дата звернення: 06.11.2024).
221. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: american society of clinical oncology guideline / H. S. Rugo, R. B. Rumble, E. Macrae et al. *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 1;34(25). P. 3069-103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
222. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update / H.J. Burstein, M.R. Somerfield, D.L. Barton et al. *J Clin Oncol*. 2021. Vol. 10;39(35). P. 3959-3977. doi: 10.1200/JCO.21.01392.
223. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023: ER-positive HER2-negative Breast Cancer. URL: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer> (дата звернення: 06.11.2024).

224. Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою "Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.08.2021 № 1723. Київ: МОЗ України, 2021. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-11082021--1723-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprjamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u--2022-roc> (дата звернення: 06.11.2024).
225. Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.05.2013 № 435. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0990-13#Text> (дата звернення: 30.07.2017).
226. Наказ МОЗ України № 183 від 30.03.2015 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності». — URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150330_0183.html. (дата звернення: 09.01.2016).
227. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи) : метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлєва, Н. В. Бездітко та ін. — Х. : Стиль-Издат., 2013. — 35 с.
228. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю. Результати частотного аналізу призначень лікарських засобів хворим на рак молочної залози // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали ІХ наук.- практ. конф.,

- м. Харків, 23 березня 2017 р. / редкол. : В. П. Черних та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2017. С. 247.
229. Мнушко З. М., Тіманюк І. В. Система забезпечення доступності лікарських засобів. *Вісник фармації*. 2007. № 1 (49). С. 52-57.
230. Пенсійний фонд України. Статистика. Дані про розмір середньої заробітної плати для обчислення пенсії. Архів. URL: <https://www.pfu.gov.ua/statystyka/pokazniki-serednoyi-zarobitnoyi-plat/arhiv-zapitannya-vidpovid-peremishhenim-pokazniki-serednoyi-zarobitnoyi-plat/>.
231. Толочко В. М., Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю. Бета-адреноблокатори: дослідження асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання в Україні. *ScienceRise*. 2015. Т. 12, № 4 (17). С. 20-26.
232. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD – методологія) : метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлєва, А. В. Степаненко та ін. Х. : Стил-Издат., 2013. 34 с.
233. АТС/DDD Index 2023 [електроний ресурс]. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02AB&showdescription=no (дата звернення: 06.11.2024).
234. Experience of using the drug Fulvestrant (Faslodex) in the treatment of metastatic breast cancer. *Ural Medical Journal*. 2015. No. 7. P. 48-50.
235. Фармакоекономіка: навчальний посібник для студентів вузів / Л. В. Яковлєва, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова, О. Я. Міщенко та ін. / За ред. Л.В. Яковлєвої. – Вінниця: Нова Книга, 2009. 208 с.
236. [Реєстр оптово-відпускних цін на вироби медичного призначення](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_prices_products) станом на 21.12.2016. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_prices_products. (дата звернення: 15.02.2017).

237. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_prices_drugs/. (дата звернення: 15.02.2017).
238. «Клініка Борис» Медичний центр. URL: <http://www.boris.kiev.ua/images/my/BorisPrice.pdf>. (дата звернення: 16.09.2017).
239. Дерзакупівлі PROZORRO. URL: https://e-tender.ua/prozoro?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAl4a6BhBqEiwAqvyrqusZ8HGvXq_ljzUpE5pKvXzOvfmsXtpmvHEPwxH7G0ZECx3UFdY-TWhoCU4kQAvD_BwE (дата звернення: 15.11.2024).
240. Постанова Кабінету Міністрів України від 5 лютого 2020 р. № 65 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році та I кварталі 2021 року». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2020-%D0%BF#Text> (дата звернення: 21.09.2023).
241. Patients in cancer remission at high risk for severe COVID-19 illness. News release 21-JAN- 2021. – URL: <https://www.eurekalert.org/news-releases/722305> (дата звернення: 10.11.2023).
242. Адонкіна, В. Ю., Міщенко, О. Я., Грешко Ю. І. Дослідження показників захворюваності населення України на рак молочної залози на державному і регіональному рівнях. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 4. С.27-37.
243. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск одинадцятий. [Наказ МОЗ України від 18.04.2019 №892 “Про затвердження одинадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності”](#). URL: https://moz.gov.ua/uploads/2/11838-dn_20190418_892_dod_1.pdf
244. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю. Контент-аналіз законодавчих та нормативно-правових актів, які регулюють питання організації

- надання ефективної фармацевтичної допомоги хворим на гормонозалежний рак молочної залози. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 296-298.
245. Порядок реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році. Постанова КМУ № 1440 від 29.12.2021 р. «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text> (дата звернення: 06.11.2024).
246. Міжнародна класифікація хвороб (МКХ-10). [Назва з екрану]. <https://vood.com.ua/mkx>
247. Mishchenko O., Adonkina V., Tkachova O., Ulanova V., Kalko K., Pyliuha L., Greshko Iu. The results of the clinical and economic assessment of drugs prescriptions to patients with breast cancer in the ukrainian health care institution. *Research Journal of Pharmacy and Technology (RJPT)*. 2019. Vol. 12, Issue 07. P. 3307-3312. DOI : 10.5958/0974-360X.2019.00557.2.
248. Фармакоекономічна оцінка призначень лікарських засобів хворим на рак молочної залози. *Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, Чернівці, БДМУ, 07, 09, 14 лютого 2022 року*. Чернівці: Медуніверситет, 2022. – С. 396-397.
249. Мінфін. Індекс інфляції в Україні 2025. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/economy/index/inflation/> (дата звернення 25.09.2024).

250. Мінфін. Офіційний курс НБУ. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/exchange/nbu/currency/2019-12/> (дата звернення 25.09.2024).
251. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(–) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9. №4. С. 62-69.
252. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І. С. Маркетинговий аналіз антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(–) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матеріали науково-практичної Internet -конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. - С. 178-180.
253. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (–) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Лікарська справа*. 2021. № 3-4. С. 86-91.
254. Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І., Должнікова О. М. Дослідження асортименту інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER(+) HER2(–) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 225-227.
255. Mishchenko O. Ya., Greshko Iu. I., Adonkina V. Yu. Antiestrogens for the hormone therapy of breast cancer: analysis of economic availability and volume of consumption. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки*,

- науки, освіти, практики : матеріали XI міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. / ред. кол.: В. В. Малий [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2024. – С. 363.
256. Chunga C. T., Carlson R. W. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 2003. Vol. 8 (6). P. 514-520.
 257. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies / A. Coates, V. Gebski, J.F. Bishop et al. *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317(24). P. 1490–1495.
 258. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial / M. Cristofanilli, N. C. Turner, I. Bondarenko et al. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17, № 4. P.425–439.
 259. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer / S. de Placido, M. de Laurentiis, M. de Lena et al. *British Journal of Cancer*. 2005. Vol. 92. P. 467–474.
 260. Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Dufresne A., Pivot X., Tournigand C., Facchini T. et al. *Int. J. Med. Sci.* 2008. P. 100-5.
 261. The impact of outpatient chemotherapy-related adverse events on the quality of life of breast cancer patients / Tachi T., Teramachi H., Tanaka K. et al. *Plos One*. 2015. Vol. 27, № 10(4). P. 0124169. doi: 10.1371/journal.pone.0124169.
 262. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy / S. Aguiar Lôbo, A. F. Carvalho, F. P. C. de Almeida et al. *Acta Paul Enferm.* 2014. Vol. 27(6). P. 554-9.
 263. «Classical» CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Phase III Trial (10808) / E. Engelsman, J.C. Klijn, R.D. Rubens

- et al. *Eur J Cancer*. 1991.Vol. 27, № 8. P. 966–970. doi: 10.1016/0277-5379(91)90259-g.
264. Adjuvant dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, CMF, and weekly docetaxel is feasible and safe in patients with operable breast cancer / G. Fountzilas, D. Pectasides, C. Christodoulou et al. *Medical Oncology*. 2006. Vol. 23, № 4. P. 479–488.
265. EMA. Faslodex. Product Information [Назва з екрану]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/faslodex>
266. Lynn J. Fulvestrant (Faslodex) - a new hormonal treatment for advanced breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2004. Vol. 8 Suppl 2. P. S 83-8.
267. Vergote I., Abram P. Fulvestrant, a new treatment option for advanced breast cancer: tolerability versus existing agents. *Annals of Oncology*. 2006. Vol. 17(2). P. 200-4. doi: 10.1093/annonc/mdj047.
268. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer: A single technology appraisal 2012 / N. Fleeman, A. Bagust, A. Boland et al. LRG, The University of Liverpool, 2011. 114 p.
269. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer / Eva Ciruelos, Tomás Pascual, María Luisa Arroyo Vozmediano. *The Breast*. 2014. Vol. 23. P. 201-208.
270. Wakeling A. E., Dukes M., Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res*. 1991. Vol. 51. P. 3867-73.
271. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A. G. Freifeld, E. J. Bow, K. A. Sepkowitz et al. *Clin Infect Dis*. 2011. Vol. 15;52(4). P. e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
272. Gennari A., D'amico M., Corradengo D. Extending the duration of first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2011.Vol. 3(5). P. 229-232.

273. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / A. Gennari, M. Stockler, M. Puntoni et al. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 16. P. 2144-49.
274. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer / M. R. Stockler, V. J. Harvey, P. A. Francis et al. *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 1, № 29(34). P. 4498-504. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9101.
275. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer / D. A. Cameron, C. Massie, G. Kerr, R.C.F. Leonard. *British Journal of Cancer.* 2003. Vol. 89. P. 1837–1842.
276. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-23. / B. Fisher, S. Anderson, E. Tan-Chiu et al. *Journal of Clinical Oncology.* 2001. Vol 19, № 4. P 931–942.
277. National comprehensive cancer network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis / T.B. Bevers, B.O. Anderson, E. Bonaccio et al. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009. Vol. 7(10). P. 1060-96. doi: 10.6004/jnccn.2009.0070.
278. Neutropenia: occurrence and management in women with breast cancer receiving chemotherapy Rev / Talita Garcia do Nascimento, Marceila de Andrade, Rosemeire Aparecida de Oliveira et al. *Latino-Am. Enfermagem.* 2014. Vol. 22 (2). P. 301–308.
279. Maintenance hormonal and chemotherapy treatment in metastatic breast cancer: a systematic review / S. Rossi, G. Schinzari, M. Basso et al. *Future Oncol.* 2016. Vol. (10). P. 1299-307. doi: 10.2217/fon-2015-0065.
280. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic

- ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol. 3. P 355-366.
281. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival / A.A. Onitilo, J.M. Engel, R.T. Greenlee et al. *Clin Med Res*. 2009. Vol. 7. P. 4–13. doi: 10.3121/cmr.2008.825.
282. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Аналіз централізованих державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії раку молочної залози. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy)*: матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 жовт. 2024 р. / редкол. : О. Я. Міщенко, Я. О. Бутко, Є. В. Бондарєв та ін. Харків : НФаУ, 2024. – С. 265-266.
283. Панфілова Г. Л., Матушак М. Р. Аналіз результатів прогнозування рівня витрат на охорону здоров'я у економічно-розвинутих країнах світу. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди*: матер. Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 11 берез. 2020 р., Харків : НФаУ, 2020. С. 159-160.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Статті в наукових фахових виданнях

1. Mishchenko O., Adonkina V., Tkachova O., Ulanova V., Kalko K., Pyliuha L., Greshko Iu. The results of the clinical and economic assessment of drugs prescriptions to patients with breast cancer in the ukrainian health care institution. *Research Journal of Pharmacy and Technology (RJPT)*. 2019. Vol. 12, Issue 07. P.3307-3312. DOI : 10.5958/0974-360X.2019.00557.2 (Scopus).
<https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=12&issue=7&article=032> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
2. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol. 3. P 355-366. https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_3 (Scopus). (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
3. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (-) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Лікарська справа*. 2021. № 3-4. С. 86-91. http://nbuv.gov.ua/UJRN/LiSp_2021_3-4_14 (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).
4. Адонкіна, В. Ю., Міщенко, О. Я., Грешко Ю. І. Дослідження показників захворюваності населення України на рак молочної залози на державному і регіональному рівнях. *Фармацевтичний журнал*. 2023. №4. С. 27-37. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1367> (Особистий внесок –

збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).

5. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9, №4. С. 62-69. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/32367> (Особистий внесок – збір та аналіз даних, проведення досліджень, написання та оформлення статті до друку).

Тези

6. Фармакоекономічна оцінка призначень лікарських засобів хворим на рак молочної залози. *Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, Чернівці, БДМУ, 07, 09, 14 лютого 2022 року*. Чернівці: Медуніверситет, 2022. – С. 396-397.
7. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф. Антиестрогенні препарати тамоксифен та фулвестрант: клініко-фармакологічна оцінка застосування в терапії хворих на рак молочної залози. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. Участю, 15-16 квіт. 2021 р., м. Харків. Харків, 2021. С. 333.
8. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І. С. Маркетинговий аналіз антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матеріали науково-практичної Internet - конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / під ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. - С. 178-180.

9. Грешко Ю. І. Фармакоекономічні аспекти інгібіторів ароматази, що застосовуються для гормонотерапії раку молочної залози. *Матеріали підсумкової 104-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 р.)* – Чернівці: Медуніверситет, 2023. – С. 376-377.
10. Mishchenko O. Ya., Greshko Iu. I., Adonkina V. Yu. Antiestrogens for the hormone therapy of breast cancer: analysis of economic availability and volume of consumption. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали XI міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. / ред. кол.: В. В. Малий [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2024. – С. 363. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/32766>
11. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю. Контент-аналіз законодавчих та нормативно-правових актів, які регулюють питання організації надання ефективної фармацевтичної допомоги хворим на гормонозалежний рак молочної залози. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 296-298.
12. Адонкіна В. Ю., Грешко Ю. І., Должнікова О. М. Дослідження асортименту інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози які представлені на фармацевтичному ринку України. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. : Ю. С. Братішко та ін. - Х. : НФаУ, 2024. — С. 225-227.

13. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Аналіз централізованих державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії раку молочної залози. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy)*: матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 жовт. 2024 р. / редкол. : О. Я. Міщенко, Я. О. Бутко, Є. В. Бондарєв та ін. Харків : НФаУ, 2024. – С. 265-266.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю (Харків, 15-16 квітня, 2021, форма участі – публікація тез);
2. Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю (Харків, 25-26 жовтня, 2023, форма участі – публікація тез);
3. Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю (Харків, 29-30 жовтня, 2024, форма участі – публікація тез, постерна доповідь);
4. XI міжнар. наук.-практ. дистанційна конференція (Харків, 21 березня, 2024, форма участі – публікація тез);
5. III наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, присвячена 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (Харків, 23-24 жовтня 2024, форма участі – публікація тез);
6. 103-я підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 07, 09, 14 лютого, 2022, форма участі – публікація тез, усна доповідь);
7. 104-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 06, 08, 13 лютого, 2023, форма участі – публікація тез).

Додаток Б

Товариство з обмеженою
відповідальністю

«АКАДЕМІЯ ОЦІНКИ
ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



03142 м.Київ, вул.
Кржижановського, 4,
т/ф (044)498-06-74
Код 38590304, IBAN:
UA453206490000026005052615675
в ПриватБанк (Україна),
МФО: 320649 K2 – Розрахунковий
Центр м.Київ

Вих. № 596 від 11.11.2024

ДОВІДКА

про те, що результати фармакоекономічної оцінки застосування фулвестранту порівняно із хіміотерапією для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (–) рак молочної залози, що отримані автором дисертаційної роботи «Науково-практичні підходи оцінки ефективності витрат на застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози» Грешко Юлією Ігорівною (науковий керівник проф., д. фарм. н., професор кафедри клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету Міщенко О.Я.) були впроваджені при складанні звіту з оцінки медичної технології фулвестранту для подання до Департаменту оцінки медичних технологій при ДЕЦ МОЗ України з метою включення його до «Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я».

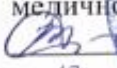
Директор Академії ОТОЗ
М.А. Цховребашвілі



Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
« 12 » _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Клініко-економічні аспекти застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний (ER(+) HER2(-)) рак молочної залози.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди (Пушкінська), 53, аспірант Грешко Юлія Ігорівна.

3. Джерела інформації:

1. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 355-366.

2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9, №4. С. 62-69.

3. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (-) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Lik. Sprava*. 2021. № 3-4. С. 86- 91.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, 2024-2025 н. р.

5. Результат впровадження: Встановлені клініко-економічні переваги застосування фулвестранту порівняно з хіміотерапією для лікування хворих на ER(+) HER2(-) рак молочної залози та висвітлені клініко-економічні аспекти інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 05 вересня 2024 р.)

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармації
Буковинського державного
медичного університету (м. Чернівці),
к. фарм. н., доцент



Олег ГЕРУШ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету
професор М. Володимирова

«25» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Клініко-економічні аспекти застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний (ER(+)) HER2(-)) рак молочної залози.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди (Пушкінська), 53, аспірант Грешко Юлія Ігорівна.

3. Джерела інформації:

1. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 355-366.

2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9, №4. С. 62-69.

3. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (-) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Lik. Sprava*. 2021. № 3-4. С. 86- 91.

4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри організації, економіки та управління фармацією ІПКСФ Національного фармацевтичного університету з «25» листопада 2024 р.

5. **Результат впровадження:** Встановлені клініко-економічні переваги застосування фулвестранту порівняно з хіміотерапією для лікування хворих на ER(+) HER2(-) рак молочної залози та висвітлені клініко-економічні аспекти інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів.

6. **Зачеги та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри організації, економіки та управління фармацією ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, протокол № 25 від «09» листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри організації, економіки
та управління фармацією ІПКСФ
Національного фармацевтичного університету,
д. фарм. н., професор

 Ю. С. Братішко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Дніпровський національний
медичний університет,
професор Олександр ГУДАР'ЯН

[Signature]
48 листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-економічні аспекти застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний (ER(+) HER2(-)) рак молочної залози.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Грешко Юлія Ігорівна.

3. Джерела інформації:

1. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 355-366.
2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9, №4. С. 62-69.
3. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (-) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Lik. Sprava*. 2021. № 3-4. С. 86- 91.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського національного медичного університету з 2024-20245 н.р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені клініко-економічні переваги застосування фулвестранту порівняно з хіміотерапією для лікування хворих на ER(+) HER2(-) рак молочної залози та висвітлені клініко-економічні аспекти інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського національного медичного університету, протокол № 4 від «28» листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри соціальної медицини,
громадського здоров'я та
управління охороною здоров'я
ДДМУ,
д. мед. н., професор

[Signature]

Ольга МАКАРЕНКО

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д. мед. н., професор

Сергій ГЕРАЩЕНКО
«04» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Клініко-економічні аспекти застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний (ER(+)) HER2(-)) рак молочної залози.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди (Пушкінська), 53, аспірант Грешко Юлія Ігорівна.

3. Джерела інформації:

1. Mishchenko O. Ya., Greshko Yu. I., Aristov M. A., Adonkina V. Yu., Ostashko V. F. Clinical and economic evaluation of the use of fulvestrant compared with chemotherapy for the treatment of patients with locally progressive or metastatic ER (+) HER2 (-) breast cancer: ukrainian realities. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 355-366.
2. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Адонкіна В. Ю., Суріков О. О. Аналіз асортименту, економічної доступності та обсягів споживання антиестрогенних засобів для гормонотерапії ER(+) HER2(-) раку молочної залози. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т9, №4. С. 62-69.
3. Міщенко О. Я., Грешко Ю. І., Осташко В. Ф., Березняков А. В. Клініко-економічні аспекти гормонотерапії ER (+) HER2 (-) раку молочної залози: фокус на інгібітори ароматази. *Лікарська справа*. 2021. № 3–4. С. 86- 91.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету з «04» листопада 2024 р.

5. Результат впровадження: Встановлені клініко-економічні переваги застосування фулвестранту порівняно з хіміотерапією для лікування хворих на ER(+) HER2(-) рак молочної залози та висвітлені клініко-економічні аспекти інгібіторів ароматази та антиестрогенних засобів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету, протокол №4 від «04» листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права
Івано-Франківського національного
медичного університету,
декан фармацевтичного факультету
к. фарм. н., доцент



Ірина ФЕДЯК

Первинні дані фармацевтичного ринку інгібіторів ароматази (ІА)

АТС-код	INN	Торгова назва	Лікарська форма	Кіль-ть в уп.	Власник ліцензії	Кіль-ть уп. (шт.)	Середня вартість, (грн.)	Ca.s.	DDD, г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2017 рік									
L02B G03	Анастразол	Аксастрол	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	467,33	1769,54	28,21	0,001
L02B G03	Анастразол	Анастрозол Сандоз	табл. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у картонній упаковці	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	1941,00	657,97	10,49	
L02B G03	Анастразол	Аримідекс	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Велика Британія)	429,58	2208,59	35,21	
L02B G03	Анастразол	Егістрозол	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	450,15	587,48	9,36	
L02B G04	Летрозол	Аралет	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	521,49	643,24	10,25	0,0025
L02B G04	Летрозол	Лезра	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	7,23	460,46	7,34	
L02B G04	Летрозол	Лезра	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	52,87	993,60	15,84	
L02B G04	Летрозол	Летеро	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Hetero Labs (Індія)	34,02	499,15	7,96	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	774,21	498,02	7,94	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	28,31	1382,35	22,03	
L02B G04	Летрозол	Летрозол-Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	11966,96	513,23	8,18	
L02B G04	Летрозол	Летрозол-Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	278,59	1492,07	23,78	
L02B G04	Летрозол	Летрозол-Тева	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	13472,56	550,68	8,78	
L02B G04	Летрозол	Летромара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	15120,40	687,19	10,95	
L02B G04	Летрозол	Фемара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	3017,89	1371,03	21,85	
L02B G04	Летрозол	Етрузил	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	163,28	780,15	12,44	
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	4879,40	1292,07	20,60	0,025
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	100	Pfizer Inc. (США)	8,03	4163,82	66,37	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G06	Екземестан	Аромастан	табл. в/сах. оболон. 25 мг	100	Sindan Pharma (Румунія)	2,00	1238,77	19,75	
L02B G06	Екземестан	Екземарин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чешська Республіка)	235,81	644,76	10,28	
L02B G06	Екземестан	Екземестаан Аккорд 25	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Accord Healthcare (Велика Британія)	2,99	648,47	10,34	
L02B G06	Екземестан	Екземестан Гріндекс	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	84,36	942,11	15,02	
L02B G06	Екземестан	Екземестан-Віста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	669,20	612,79	9,77	
L02B G06	Екземестан	Екземестан-ТЕВА	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	1336,94	676,36	10,78	

Продовж. додатку Г

2018 рік									
L02B G03	Анастразол	Аксастрол	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	839,17	1703,94	21,81	0,001
L02B G03	Анастразол	Анастрозол Сандоз	табл. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у кар- тонній упаковці	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	4497,44	599,58	7,68	
L02B G03	Анастразол	Анастрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	185,62	526,23	6,74	
L02B G03	Анастразол	Анатеро	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	30	Hetero Labs (Індія)	5,45	728,30	9,32	
L02B G03	Анастразол	Аримідекс	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Ве- лика Британія)	1268,36	1118,25	14,32	
L02B G03	Анастразол	Егістрозол	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	494,83	588,33	7,53	
L02B G04	Летрозол	Аралет	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чешсь- ка Республіка)	1265,44	613,48	7,85	0,0025
L02B G04	Летрозол	Лезра	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	7,11	489,07	6,26	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Лезра	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	57,16	935,62	11,98	
L02B G04	Летрозол	Летеро	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Hetero Labs (Індія)	138,56	551,89	7,07	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	12868,58	486,28	6,23	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	539,71	1366,72	17,50	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	8006,83	577,52	7,39	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	2823,06	1849,05	23,67	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Тева	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	14757,06	544,64	6,97	
L02B G04	Летрозол	Летромара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	14268,41	684,46	8,76	
L02B G04	Летрозол	Фемара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	7535,23	968,16	12,40	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Етрузил	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	151,59	645,20	8,26	0,025
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	6502,54	1342,70	17,19	
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	100	Pfizer Inc. (США)	0,71	1500,00	19,20	
L02B G06	Екземестан	Екземарин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	754,83	692,80	8,87	
L02B G06	Екземестан	Екземестан Гріндекс	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	470,47	926,98	11,87	
L02B G06	Екземестан	Екземестан-Віста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	2022,98	870,78	11,15	
L02B G06	Екземестан	Екземестан-ТЕВА	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	1823,42	707,86	9,06	

Продовж. додатку Г

2019 рік									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G03	Анастразол	Аксастрол	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	1342,97	1473,62	16,01	0,001
L02B G03	Анастразол	Анастрозол Сандоз	табл. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у кар- тонній упаковці	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	7148,36	596,20	6,48	
L02B G03	Анастразол	Анастрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	1929,18	598,59	6,50	
L02B G03	Анастразол	Анатеро	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	30	Hetero Labs (Індія)	11,35	671,84	7,30	
L02B G03	Анастразол	Аримідекс	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Ве- лика Британія)	2218,41	1005,25	10,92	
L02B G03	Анастразол	Егістрозол	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	249,16	640,00	6,95	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Аралет	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чешська Республіка)	1852,15	538,72	5,85	0,0025
L02B G04	Летрозол	Летеро	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Hetero Labs (Індія)	5,00	308,65	3,35	
L02B G04	Летрозол	Летровіста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Сінтон Хіспанія (Іспанія)	1447,69	526,91	5,72	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	18084,23	427,81	4,65	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	1121,76	1253,17	13,61	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	13986,69	546,83	5,94	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	3242,34	1676,97	18,22	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Тева	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	29073,14	528,97	5,75	

Продовж. додатку Г								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
L02B G04	Летрозол	Летромара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	14001,12	688,49	7,48
L02B G04	Летрозол	Фемара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	13873,01	916,34	9,95
L02B G04	Летрозол	Етрузил	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	137,99	670,38	7,28
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	9436,61	1288,01	13,99
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	100	Pfizer Inc. (США)	0,71	1500,00	16,30
L02B G06	Екземестан	Екземарин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	2238,10	519,90	5,65
L02B G06	Екземестан	Екземевіста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер коробка картон.	30	Синтон Хиспанія (Іспанія)	103,38	1052,27	11,43
L02B G06	Екземестан	Екземестан Гріндекс	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	1426,51	881,75	9,58
L02B G06	Екземестан	Екземестан-Віста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	2030,26	711,46	7,73
L02B G06	Екземестан	Екземестан-ТЕВА	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	1668,92	660,40	7,17

0,025

Продовж. додатку Г

2020 рік									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G03	Анастразол	Аксастрол	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	2142,512	1420,76761	13,74	0,001
L02B G03	Анастразол	Анастрозол Сандоз	табл. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у кар- тонній упа- ковці	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	6968,2813	560,733877	5,42	
L02B G03	Анастразол	Анастрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	5965,5658	535,2118	5,18	
L02B G03	Анастразол	Анатеро	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	30	Hetero Labs (Індія)	70,471656	774,693458	7,49	
L02B G03	Анастразол	Аримідекс	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Ве- лика Британія)	3046,0992	1062,50139	10,28	
L02B G03	Анастразол	Егістрозол	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	104,56371	671,677426	6,50	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Аралет	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	2505,475	504,121129	4,88	0,0025
L02B G04	Летрозол	Летеро	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Hetero Labs (Ин- дия)	236,9002	719,628157	6,96	
L02B G04	Летрозол	Летровіста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	4277,9045	704,102707	6,81	
L02B G04	Летрозол	Летрозол Амакса	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Амаха Pharma (Велика Бри- танія)	83,895422	702,765828	6,80	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	28760,96	449,565501	4,35	
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	1964,2994	1329,88686	12,86	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	33923,27	495,306048	4,79	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	4612,287	1453,45986	14,06	
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Тева	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	15669,951	548,696119	5,31	

Продовж. додатку Г								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
L02B G04	Летрозол	Летромара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	12581,311	602,173322	5,82
L02B G04	Летрозол	Фемара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	18079,735	959,666547	9,28
L02B G04	Летрозол	Етрузил	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	63,10011	705,77032	6,83
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	104,56371	1312,61433	12,69
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	100	Pfizer Inc. (США)	1821,6144	2545,26668	24,61
L02B G06	Екземестан	Екземарин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	517,035	502,500154	4,86
L02B G06	Екземестан	Екземевіста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Синтон Хиспа- ния (Іспанія)	2762,9529	1068,99644	10,34
L02B G06	Екземестан	Екземестан Гріндекс	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	3297,6111	902,451073	8,73
L02B G06	Екземестан	Екземестан- Віста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	14,03449	653,480716	6,32

0,025

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G06	Екземестан	Екземестан-ТЕВА	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	63,10011	734,747796	7,11	
2021 рік									
L02B G03	Анастразол	Аксастрол	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	2802,68	1344,56	10,35	0,001
L02B G03	Анастразол	Анастразол Сандоз	табл. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у кар- тонній упа- ковці	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	5214,14	575,30	4,43	
L02B G03	Анастразол	Анастразол- Віста	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	9589,31	517,26	3,98	
L02B G03	Анастразол	Анатеро	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	30	Hetero Labs (Індія)	795,81	717,48	5,52	
L02B G03	Анастразол	Аримідекс	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Ве- лика Британія)	3682,63	1108,32	8,53	
L02B G03	Анастразол	Егістрозол	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	129,83	695,80	5,35	0,0025
L02B G04	Летрозол	Аралет	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чешська Республіка)	2403,03	523,77	4,03	

Продовж. додатку Г								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
L02B G04	Летрозол	Летеро	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Hetero Labs (Індія)	215,50	653,10	5,03
L02B G04	Летрозол	Летровіста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	6863,88	742,83	5,72
L02B G04	Летрозол	Летрозол Амакса	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Амаха LTD (Ве- лика Британія)	244,01	700,26	5,39
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	19967,71	455,67	3,51
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	1680,21	1289,72	9,93
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	36306,79	546,10	4,20
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	8034,40	1615,86	12,44
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Тева	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	34597,40	564,28	4,34
L02B G04	Летрозол	Летромара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	16890,07	571,74	4,40

Продовж. додатку Г									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Фемара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	15511,32	962,76	7,41	
L02B G04	Летрозол	Етрузил	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	87,56	802,09	6,17	
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	17249,65	1288,40	9,92	0,025
L02B G06	Екземестан	Екземарин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	1749,51	538,22	4,14	
L02B G06	Екземестан	Екземевіста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер, ко- робка картон.	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	436,77	1147,32	8,83	
L02B G06	Екземестан	Екземестан Гріндекс	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	1091,14	944,84	7,27	
L02B G06	Екземестан	Екземестан- Віста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	6654,02	689,22015	5,30	

Продовж. додатку Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2022 рік									
L02B G03	Анастразол	Аксастрол	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	Grindeks (Латвія)	2097,63	1355,19	10,13	0,001
L02B G03	Анастразол	Анастрозол Сандоз	табл. в/плів. оболон. 1 мг блістер, у кар- тонній упа- ковці	28	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	5246,71	641,22	4,79	
L02B G03	Анастразол	Анастрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	9779,18	593,55	4,44	
L02B G03	Анастразол	Анатеро	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	30	Hetero Labs (Індія)	89,02	692,63	5,18	
L02B G03	Анастразол	Аримідекс	табл. в/плів. оболон. 1 мг	28	AstraZeneca (Ве- лика Британія)	2604,58	1275,17	9,53	
L02B G03	Анастразол	Егістрозол	табл. в/плів. оболон. 1 мг, блістер	28	Egis (Угорщина)	8,77	664,05	4,96	
L02B G04	Летрозол	Аралет	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	1596,38	573,66	4,29	0,0025
L02B G04	Летрозол	Летеро	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Hetero Labs (Ин- дия)	23,15	730,01	5,46	

Продовж. додатку Г								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
L02B G04	Летрозол	Летровіста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	4477,64	875,45	6,54
L02B G04	Летрозол	Летродей 2,5	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Aurobindo Pharma (Індія)	213,13	542,62	4,06
L02B G04	Летрозол	Летрозол Дженефарм	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Genepharma (Греція)	1,61	668,76	5,00
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	40143,22	561,70	4,20
L02B G04	Летрозол	Летрозол КРКА	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	90	KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	4230,45	1502,87	11,24
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	40656,25	659,08	4,93
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	100	Sindan Pharma (Румунія)	7708,35	1941,46	14,51
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Віста АС	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	2100,58	485,52	3,63
L02B G04	Летрозол	Летрозол- Тева	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Teva (Ізраїль)	11702,95	587,25	4,39

Продовж. додатку Г									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L02B G04	Летрозол	Летромара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Фармак ВАО (Україна, Київ)	16281,26	608,62	4,55	
L02B G04	Летрозол	Фемара	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Novartis Pharma (Швейцарія)	18114,38	1142,43	8,54	
L02B G04	Летрозол	Етрузил	табл. в/плів. оболон. 2,5 мг блістер	30	Egis (Угорщина)	49,61	940,68	7,03	
L02B G06	Екземестан	Аромазин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Pfizer Inc. (США)	17117,49	1521,10	11,37	0,025
L02B G06	Екземестан	Екземарин	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Zentiva (Чеська Республіка)	861,04	562,06	4,20	
L02B G06	Екземестан	Екземевіста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер, ко- робка картон.	30	Сінтон Хіспанія, С. Л. (Іспанія)	272,66	1271,80	9,51	
L02B G06	Екземестан	Екземестан Гріндекс	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Grindeks (Латвія)	574,73	1060,70	7,93	
L02B G06	Екземестан	Екземестан- Віста	табл. в/сах. оболон. 25 мг блістер	30	Sindan Pharma (Румунія)	6854,01	804,18	6,01	

Додаток Д

Первинні дані фармацевтичного ринку антиестрогенних засобів

АТС-код	INN	Торгова назва	Лікарська форма	Кіль-ть в уп.	Власник ліцензії	Кіль-ть уп. (шт.)	Середня вартість, (грн.)	Ca.s.	DDD, г
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2017 рік									
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	табл. 20 мг контейнер	30	Ebewe Pharma (Австрія)	48334	320,81	5,11	0,02
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг контейнер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	2070	114,10	1,82	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блистер	30	Здоров'я ВАТ (Україна)	77433	102,43	1,63	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блистер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	28665	113,54	1,81	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блистер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	247	201,31	3,21	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 20 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	10049	403,31	6,43	0,06
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	19957	792,20	12,63	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	60	Orion (Фінляндія)	1046	1341,87	21,39	
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Велика Британія)	1	16656,99	265,52	0,01

Продовж. додатку Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2018 рік									
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	табл. 20 мг контейнер	30	Ebewe Pharma (Австрія)	54911	359,80	4,61	0,02
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг контейнер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	2437	128,60	1,65	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блістер	30	Здоров'я ВАТ (Україна)	76301	113,82	1,46	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг блістер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	18381	124,42	1,59	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 20 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	10718	434,17	5,56	0,06
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	23048	873,08	11,18	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	60	Orion (Фінляндія)	1048	1720,28	22,02	
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Велика Британія)	11	16611,02	212,67	0,01

Продовж. додатку Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2019 рік									
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	табл. 20 мг контейнер	30	Ebewe Pharma (Австрія)	60730	393,23	4,27	0,02
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг контейнер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	1113	132,08	1,43	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блистер	30	Здоров'я ВАТ (Україна)	67195	124,79	1,36	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг блистер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	12792	137,76	1,50	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 20 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	10593	399,33	4,34	0,06
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	30051	793,29	8,62	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	60	Orion (Фінляндія)	148	1815,42	19,72	
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	1	AstraZeneca (Великобританія)	1	10296,04	111,85	0,01
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Велика Британія)	346	16917,73	183,78	

Продовж. додатку Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2020 рік									
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	табл. 20 мг контейнер	30	Ebewe Pharma (Австрія)	57885	432,76	4,19	0,02
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блистер	30	Здоров'я ВАТ (Україна)	62827	138,09	1,34	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг блистер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	10083	148,85	1,44	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 20 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	10294	421,94	4,08	0,06
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	25994	832,21	8,05	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	60	Orion (Фінляндія)	1083	1529,37	14,79	
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	1	AstraZeneca (Велика Британія)	60	5606,16	54,22	0,01
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Велика Британія)	192	19328,03	186,92	

Продовж. додатку Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2021 рік									
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	табл. 20 мг контейнер	30	Ebewe Pharma (Австрія)	61134,90	428,38	3,30	0,02
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блістер	30	Здоров'я ВАТ (Україна)	53478,56	149,99	1,15	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг блістер	60	Здоров'я ВАТ (Україна)	6839,84	159,04	1,22	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 20 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	9175,28	420,15	3,23	0,06
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	29008,19	867,84	6,68	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	60	Orion (Фінляндія)	1901,59	1616,37	12,44	
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	1	AstraZeneca (Велика Британія)	67,08	7111,77	54,73	0,01
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Велика Британія)	2383,79	15891,66	122,30	
L02B A03	Фулвестрант	Фулведжент	р-н д/ін. 250 мг/5 мл шп., у блістері 5 мл	2	Rompharm Company Georgia LLC (Грузія)	50,89	6647,02	51,16	

Продовж. додатку Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2022 рік									
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен "Ебеве"	табл. 20 мг контейнер	30	Ebewe Pharma (Австрія)	54292,71	500,73	3,74	0,02
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 20 мг блістер	30	Здоров'я БАТ (Україна)	55324,90	153,18	1,15	
L02B A01	Тамоксифен	Тамоксифен-Здоров'я	табл. 10 мг блістер	60	Здоров'я БАТ (Україна)	5570,91	170,27	1,27	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 20 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	8341,58	514,48	3,85	0,06
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	30	Orion (Фінляндія)	27564,67	1060,01	7,92	
L02B A02	Тореміфен	Фарестон	табл. 60 мг фл.	60	Orion (Фінляндія)	1199,67	1724,96	12,90	
L02B A03	Фулвестрант	Фазлодекс	р-н д/ін. 250 мг шп. 5 мл	2	AstraZeneca (Великобританія)	807,20	12087,78	90,37	0,01
L02B A03	Фулвестрант	Фулведжект	р-н д/ін. 250 мг/5 мл шп., у блістері 5 мл	2	Rompharm Company Georgia LLC (Грузія)	34,70	6768,98	50,60	
L02B A03	Фулвестрант	Фулвестрант-Віста	р-н д/ін. 250 мг/5 мл попер. заповн. шп.	2	Mistral Capital Management (Велика Британія)	9,28	11522,06	86,14	