

Обновленные результаты клинко-экономической оценки применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы и метастатическим поражением головного мозга

Колбин А.С.^{1,2}, Курьлев А.А.², Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.²

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Резюме. Введение. Несмотря на то, что клинко-экономическая оценка трастузумаба эмтанзина при раке молочной железы проводится не впервые, новые данные об эффективности этого препарата и затратах, связанных с его применением, требуют проведения обновленного клинко-экономического анализа. *Цель:* провести обновленную оценку клинко-экономической целесообразности применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. *Материалы и методы.* Клинко-экономическая оценка была проведена с помощью анализа «затраты—эффективность», проверки результатов которого осуществляли с помощью анализа чувствительности, и анализа «влияния на бюджет». Учитывали прямые медицинские затраты и не прямые затраты (недополученный ВВП). *Результаты.* При горизонте моделирования 5 лет общие затраты при применении стратегии трастузумаб эмтанзин были выше затрат на лапатиниб+капецитабин, что обусловлено большей ОВ при использовании трастузумаба эмтанзина. CER для стратегий трастузумаб эмтанзин на 21 % ниже в сравнении с лапатиниб+капецитабин (2 099 940 руб./пац./год и 2 541 879 руб./пац./год, соответственно). *Выводы.* В группе пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга трастузумаб эмтанзин является экономически обоснованной стратегией.

Ключевые слова: рак молочной железы; трастузумаб эмтанзин; анализ затраты—эффективность; фармакоэкономика; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Колбин А.С., Курьлев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Обновленные результаты клинко-экономической оценки применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы и метастатическим поражением головного мозга // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.24—31. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10056.

An update of pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases

Kolbin A.S.^{1,2}, Kurylev A.A.¹, Balykina Y.E.², Poskurin M.A.²

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — St. Petersburg State University, Saint-Petersburg

Abstract. *Introduction.* Regardless the pharmacoeconomic evaluation of trastuzumab emtanzine (T-DM-1) has been done before new data concerning T-DM1 effectiveness and also costs data require an update of pharmacoeconomic evaluation. *Aim.* To update pharmacoeconomic evaluation of T-DM1 in patients with HER2+ breast cancer (BC) and CNS metastases. *Materials and methods.* Cost-effectiveness analysis along with sensitivity analysis were performed. Direct medical costs and indirect costs (GDP loss) were accounted. *Results.* At 5 years modeling horizon total cost of trastuzumab emtanzine were higher comparing to lapatinib+capecitabine due to significantly higher overall survival (OS) observed in T-DM1 group. CER OS for T-DM1 was by 21% lower comparing to CER lapatinib+capecitabine (2 099 940 RUR/patient/year and 2 541 879 RUR/patient/year, consequently). *Conclusions.* The study showed T-DM1 is a cost-effective strategy in patient with HER2+ metastatic BC and CNS metastases.

Keywords: breast cancer; trastuzumab emtanzine; cost-effectiveness analysis; pharmacoeconomics; budget impact analysis

For citations:

Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YE, Poskurin MA. An update of pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:24—31. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2018-10056.

Введение

Одной из важнейших характеристик, определяющих прогноз клинических исходов рака молочной железы является HER2-статус (мембранный белок семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ErbB) пациентки [1]. HER2-позитивный рак молочной железы (PMЖ) представляет собой молекулярный подтип, характеризующийся агрессивным биологическим течением и плохим прогнозом. В Российской Федерации (РФ) в 2017 г. впервые было выявлено 70 293 случаев PMЖ, из которых в 7,9 % случаев заболевание было диагностировано на последней стадии, характеризующейся наличием отдаленных метастазов [2]. Количество больных PMЖ с метастазами в головной мозг ежегодно увеличивается из-за улучшения системной терапии экстракраниального поражения. Частота выявления метастатического поражения головного мозга зависит от биологического подтипа PMЖ. При этом наиболее часто метастатическое поражение головного мозга регистрируют у больных с HER-2+ подтипом. По некоторым данным частота вовлечения головного мозга в метастатический процесс может достигать 49 % [3]. Для пациенток с мPMЖ и метастазами в головной мозг, предлеченных трастузумабом и лекарственными средствами (ЛС) из группы таксанов, показана лекарственная терапия, лидером в которой считают трастузумаб эмтазин [4–7].

В РФ ранее было выполнено несколько клинико-экономических исследований тастузумаба эмтанзина [8–10], последнее из которых выполнено в 2017 г. [10].

Цель

В связи с необходимостью представления лицам, принимающим решения, актуальных данных о фармакоэкономической целесообразности использования ЛС, целью настоящего исследования стало обновление расчётов с использованием актуальных данных.

Методы

Методология клинико-экономического анализа описана ранее [10], были использованы российские и международные рекомендации и стандарты [11–13] с расчетом следующих показателей: CER (cost-effectiveness ratio — коэффициент эффективности затрат); ICERs (incremental cost-effectiveness ratios — инкрементальный коэффициент эффективности затрат).

Характеристика затрат и показателей эффективности. Стоимость лечения. Был составлен перечень затрат:

- 1) Прямые медицинские затраты: стоимость лекарственной терапии второй линии — затраты на ЛС: трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС второй линии; стоимость терапии пациентов при прогрессировании после второй линии; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики.
- 2) Непрямые затраты: недополученный внутренний валовой продукт (ВВП) ввиду смерти пациента до момента прекращения трудовой деятельности. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [14] и других источников [15, 16].

Эффективность лечения. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов. В связи с этим был проведён систематический анализ литературных данных по применению трастузумаба эмтазина в качестве средств второй линии терапии мPMЖ с поражением головного мозга. Применяли критерии включения/исключения. Критерии включения в анализ: в анализ вошли рандомизированные многоцентровые клинические исследования по применению трастузумаба эмтазина и лапатиниб+капецитабин в качестве средств второй линии терапии мPMЖ с поражением головного мозга. Критерии исключения: в анализ не вошли исследования групп пациентов с мPMЖ и отсутствием метастазов в головном мозге. Согласно российским и международным рекомендациям у описанной группы пациентов в качестве лекарственных препаратов второй линии терапии применяются: трастузумаб эмтазин, трастузумаб+пертузумаб, комбинированная терапия лалпатиниб+капецитабин [4–7]. В итоге удалось обнаружить одно прямое сравнительное исследование трастузумаба эмтазина и лапатиниб+капецитабин в группе пациенток, страдающих раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга [17]. В результате критерием эффективности было количество лет общей выживаемости (ОВ, годы).

Структура моделей. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС второй линии терапии, таких как трастузумаб эмтазин (Кадсила, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) в дозе 3,6 мг/кг массы тела 1 раз в течение 21 дня; лапатиниб (Тайверб, Новартис Фарма АГ) в дозе 1 250 мг/сут + капецитабин в дозе 1 000 мг/м² два раза в сутки с 1-го по 14-й день каждого 21-го

цикла. Терапию продолжают до момента наступления смерти или прогрессирования заболевания (рис. 1). Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию трастузумабом эмтазином и лапатиниб+капецитабин прекращали. Конечным состоянием цикла

Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 21 день, горизонт моделирования — 5 лет или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. Схематическое представление модели 1 и цикла Маркова для модели 1 приведено на рис. 1 и 2.

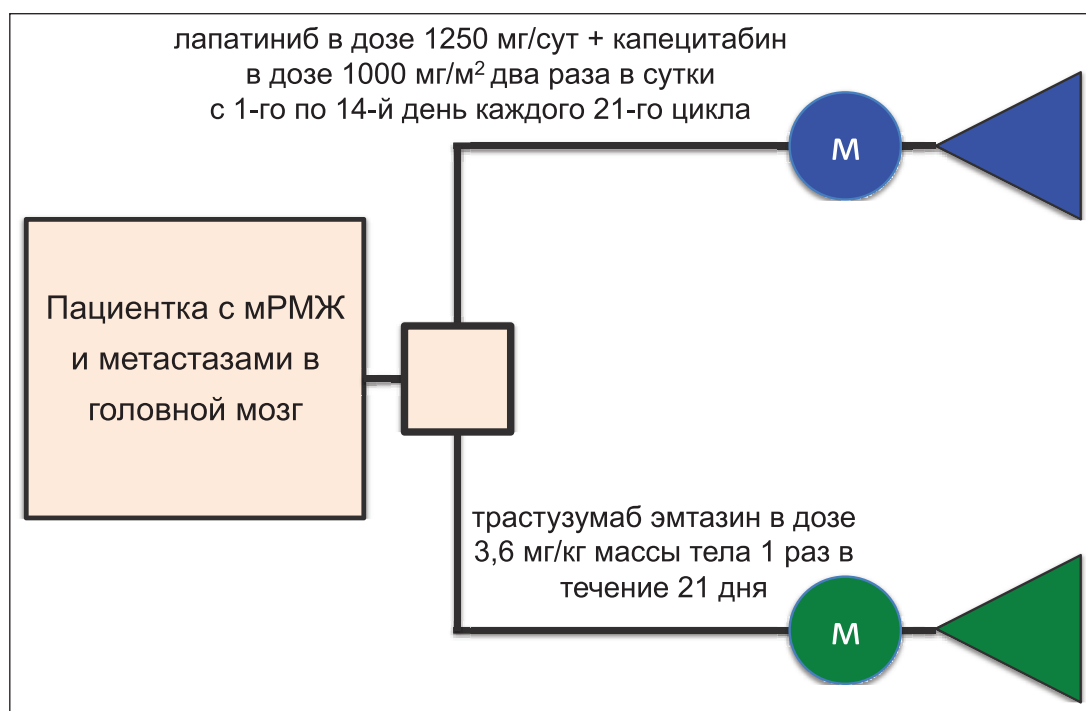
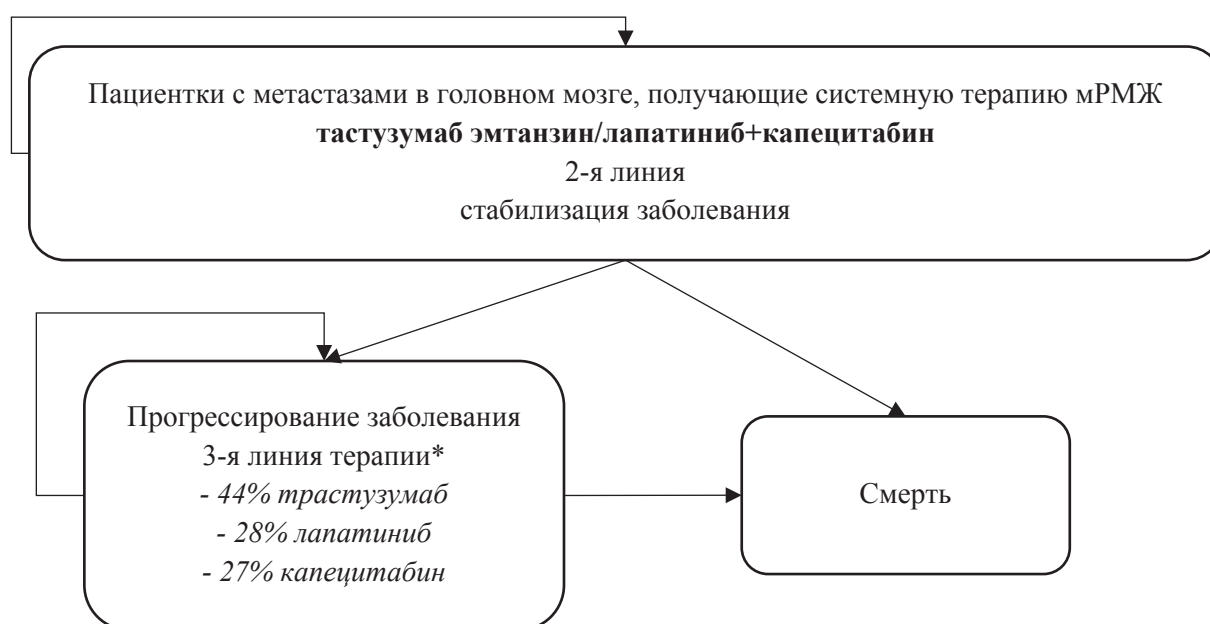


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения трастузумаба эмтанзина в сравнении с лапатиниб+капецитабин

Примечание: мРМЖ — метастатический рак молочной железы; М — цикл Маркова.



*по данным MarConsult [18]

Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

Примечание: мРМЖ — метастатический рак молочной железы.

Источники данных для математического моделирования

Оценка эффективности. Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан-Мейера, была построена таблица частот переходов в цикле Маркова. В результате ОВ, годы, для трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин составила 26,8 и 12,9 соответственно. Стоимость лечения сравниваемыми ЛС приведены в табл. 1.

Терапия пациентов в период после прогрессирования. По данным экспертных оценок [18] у пациенток с мРМЖ и метастатическим поражением головного мозга при прогрессировании после второй линии терапии в третьей линии применяли: 44 % трастузумаб — 44 % случаев, лапатиниб — 28 % случаев, капецитабин — 27 % случаев. Частота применения гормональной терапии, а также ЛС группы таксанов, антрациклинов и винорелбина в настоящем исследовании не учитывали. В итоге стоимость 21-дневного цикла терапии пациентов после прогрессирования с учётом частоты применения различных ЛС составила: $69\,738,00 \times 0,44 + 88\,927,29 \times 0,28 + 9\,880,04 \times 0,27 = 58\,251,97$.

Нежелательные явления. При расчёте стоимости НЯ использовали следующие источники: количество случаев развития НЯ при наличии и отсутствии метастазов в головной мозг — из исследования EMIIA [17], исходя из которого было сделано допущение о том, что частота НЯ ≥ 3 -й степени у пациентов с наличием метастатического поражения головного мозга в группе лапатиниб+капецитабин составляет 63,3 %, а в группе трастузумаб эмтазин — 48,8 %. При расчётах стоимостей коррекции НЯ учитывали степени выраженности ≥ 3 , стоимость купирования НЯ была взята в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения ОМС [16] по сходным клинико-статистическим группам (КСГ).

Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований. В исследованиях тра-

стузумаба эмтазина оценку прогрессирования опухолевого процесса проводили в соответствии с критериями RECIST. Согласно этим критериям лабораторные и инструментальные исследования с целью оценки эффективности химиотерапевтического лечения проводят один раз в три месяца [19]. Таким образом, общая стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимых модельному пациенту 1 раз в три месяца, составляет 5441,50 руб.

Непрямые затраты. Расчёт потерь ВВП страны в виду смерти до момента прекращения трудовой деятельности проводили исходя из данных о том, что доля работающих пенсионеров в РФ составляет 22,3 % от общего числа пенсионеров [20], а средняя продолжительность трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии составляет 6,4 года, и подушевого ВВП в 2017 г. равного 627 331,30 руб. [20], по формуле:

$$S = (60 - A + 0,223 \times 6,4) \times 627\,331,30$$

где: *S* — недополученный подушевой ВВП за год;
A — возраст (годы), в котором произошла смерть.

Средний возраст модельного пациента при этом принимали 57 лет. При расчёте непрямых затрат было сделано допущение о том, что только пациенты с ECOG — 0 не имеют ограничения трудоспособности, доля таких пациентов по данным Krop IE, et al. составила 60 % [17].

Анализ чувствительности. Многократные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС и затраты. Осуществлен вероятностный и детерминистский анализы чувствительности, путём изменения параметров по одному от 75 до 125 % их ценностей от полученного результата, вычисляя рентабельность.

Таблица 1

Стоимость лечения трастузумабом эмтазином и лапатиниб+капецитабин

Режим терапии	МНН	Торговое наименование, форма выпуска	Цена (руб.) [14]*	Курсовая доза**	Стоимость цикла терапии (21 день) (руб.)
Трастузумаб эмтазин	Трастузумаб эмтазин	Кадсила, лиоф. 160 мг фл. 1	169 173,01	252 мг	274 898,64
		Кадсила, лиоф. 100 мг фл. 1	105 725,63		
Лапатиниб+капецитабин	Лапатиниб+капецитабин	Тайверб, таб. 250 мг №140	118 569,72	26 250 мг	88 927,29
		Кселода***, таб., 500 мг, 120 шт.	12 098,01	48 720 мг	9 880,04

Примечания: * — без учёта торговой надбавки и НДС; ** — из расчёта массы тела 70 кг, площади поверхности тела 1,74 м²; *** — в течение первых 14 дней 21-дневного цикла; МНН — международное непатентованное наименование.

Результаты

В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составил 3 года или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. На рис. 4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных, представленных на рис. 3, при горизонте моделирования 5 лет наибольшие затраты были при применении стратегии трастузумаб эмтанзин — 4 689 866,39 руб. Суммарные затраты при использовании комбинации лапатиниб+капецитабин были в 1,7 раза меньше и составили 2 732 519,99 руб. в расчёте на одного пациента. При этом наибольшая разница возникла вследствие различной стоимости

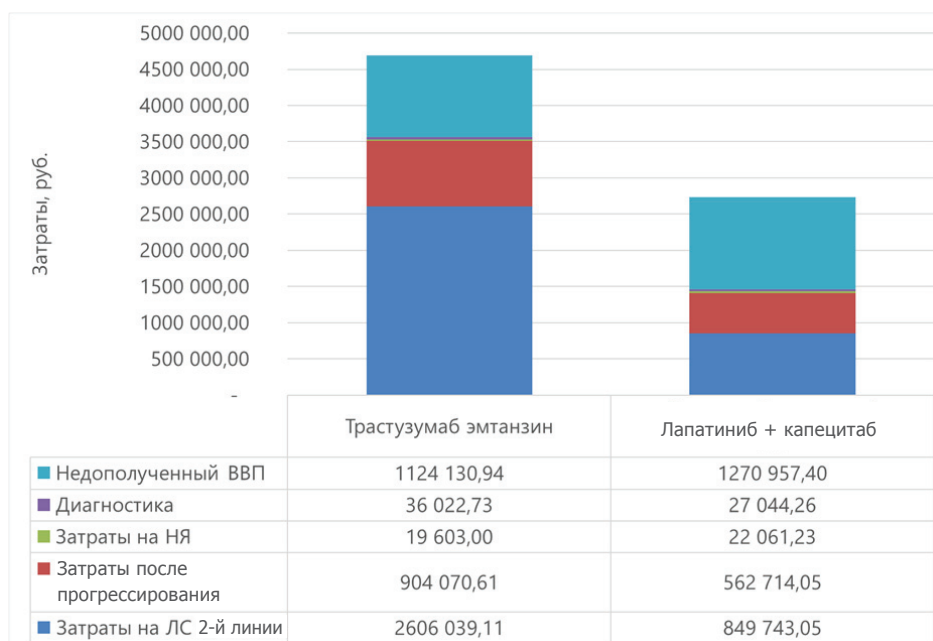


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента при горизонте моделирования 3 года

Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ЛС — лекарственное средство; НЯ — нежелательные явления.

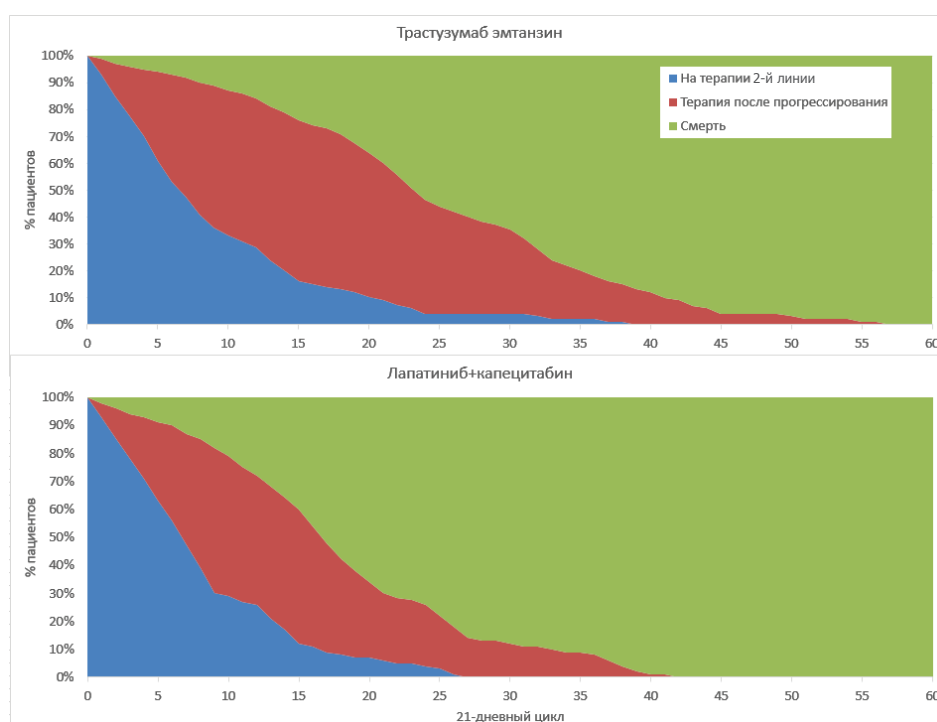


Рис. 4. Динамика состояний цикла Маркова на протяжении пяти лет в группах сравнения

курса ЛС 2-й линии терапии, а также затрат, возникших вследствие прогрессирования заболевания. В группе лечения препаратом трастузумаб эмтазин затраты на ЛС второй линии терапии составили 2 606 039,11 руб. в расчёте на одного пациента, при этом соответствующая сумма в группе использования комбинации лапатиниб+капецитабин была 849 743,05 руб. Следует отметить, что затраты в случае прогрессирования заболевания при использовании стратегии лапатиниб+капецитабин составили 562 714,05 руб., что в 1,6 раза ниже соответствующих затрат при стратегии трастузумаба эмтазин (904 070,61 руб.).

У пациентов с метастазами в ЦНС в группе T-DM1 реже отмечали НЯ 3-й степени и выше (48,8 и 63,3 %), серьёзные нежелательные явления (СНЯ) (18,6 и 26,5 %), нежелательные явления (НЯ), приведшие к отмене терапии (2,3 и 12,2 %), диарея любой степени (18,6 и 79,6 %) и ладонно-подошвенный синдром любой степени (2,3 и 46,9 %). Однако в группе T-DM1 отмечали более высокую частоту печёночной токсичности любой степени (25,6 и 14,3 %), тромбоцитопении любой степени (32,6 и 4,1 %) и кровотечения любой степени (27,9 и 12,2 %) [17].

В качестве критериев эффективности рассматривали ОВ (годы). Стратегия трастузумаба эмтазина обладала большей эффективностью: данная стратегия показала эффективность 2,23 года. Аналогичный показатель для стратегии комбинации лапатиниб+капецитабин был более чем в 2 раза ниже и составил лишь 1,08 года.

Была также рассмотрена графическая динамика состояний на протяжении периода моделирования (рис. 5).

Как видно из данных, представленных на рис. 4, на протяжении всего горизонта моделирования общая выживаемость и продолжительность терапии после прогрессирования в группе трастузумаба эмтазина были выше относительно стратегии сравнения лапатиниб+капецитабин.

Результаты анализа эффективности затраты представлены на рис. 5.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, показатели CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента для стратегий трастузумаба эмтазина, были на 21 % ниже в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин (2 541 879 руб. и 2 099 940 руб. соответственно) (рис. 5).

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. В результате при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛС, трастузумаб эмтазин оставался как более эффективной, так и более затратной стратегией. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии. Результаты анализа в наибольшей степени зависят от цен препаратов сравнения.

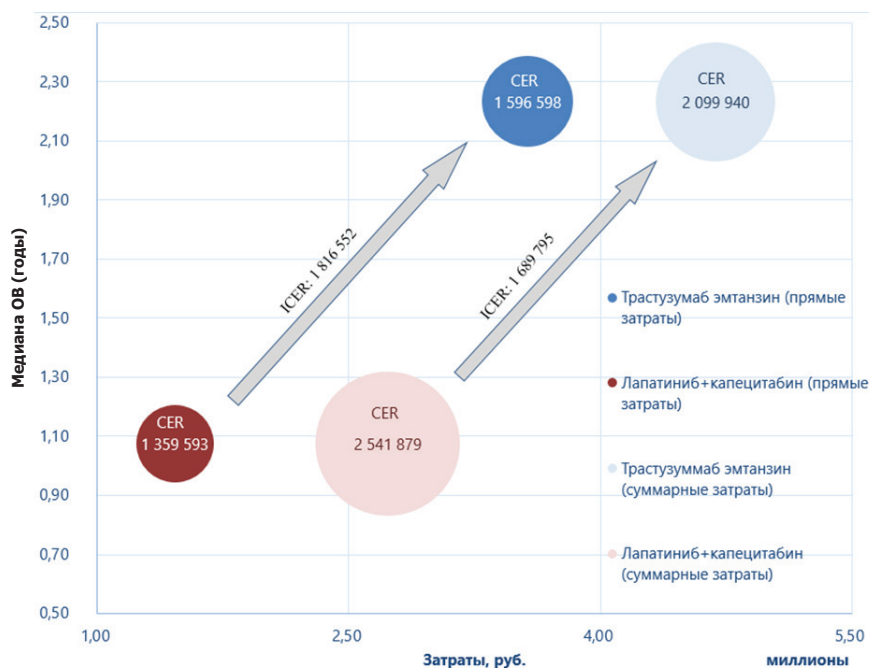


Рис. 5. Результаты анализа эффективности затрат

Примечания: ОВ — общая выживаемость; CER — cost-effectiveness ratio; ICER — incremental cost-effectiveness ratio

Обсуждение

Фармакоэкономический анализ ЛС трастузумаб эмтазин в российских экономических условиях проводили не впервые. Результаты обновленных расчётов, приведённые в настоящем исследовании, сопоставимы с данными, полученными ранее [10]. Обновленные расчёты подтверждают, что суммарные затраты на один год жизни при лечении трастузумабом эмтанзином ниже в сравнении с лапатиниб+капецитабин. При этом в настоящем исследовании моделировалась когорта пациенток в возрасте 57 лет, в группе более молодых пациенток экономическая целесообразность использования трастузумаба эмтанзина возрастает. Полученные в настоящем исследовании выводы отчасти соответствуют результатам *Куликова А.Ю. и соавт.* [9, 10], что определяется преимущественно временем (годом) выполнения фармакоэкономического исследования.

Выводы

1. Трастузумаб эмтанзин характеризуется большей эффективностью по критерию общая выживаемость в сравнении с лапатиниб+капецитабин.
2. В группе пациентов с неоперабельным местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга коэффициент эффективности затрат, характеризующий суммарные общие затрат на терапию одного пациента для стратегий трастузумаба эм-

тазина, был на 21 % ниже в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин.

Таким образом, применение трастузумаба эмтанзина у пациентов с мРМЖ и метастазами в головном мозге является экономически обоснованной стратегией терапии.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с терапией трастузумабом эмтанзином и лапатиниб+капецитабин пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов.

В отсутствие статистических данных было сделано допущение о том, что частота выявления метастазов в головном мозге составляет 27,5 %, а также допущение о том, что 60 % пациентов с ECOG — 0 сохраняют трудоспособность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Колбин А.С., Курылев А.А. — проведение исследования, написание текста публикации; Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. — построение математической модели, проведение расчётов, редактирование текста публикации.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании ЗАО «Рош – Москва».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Курылёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Kurylev Alexey

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Балькина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Литература / References

1. Онкология: учебник с компакт-диск / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 560 с. [*Onkologiya: uchebnik s kompakt-diskom / pod red. VI Chissova, SL Dar'yalovoj. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (In Russ).*].
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой/ *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. — 236 с. [Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoj. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ).].
3. Mueller V, et al. Brain metastases in Breast Cancer Network Germany (BMBC, GBG 79): Treatment patterns and clinical outcome of more than 1000 patients treated with brain metastases from breast cancer. *JCO* 2016; 34 (suppl. Abstr 2070)
4. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. [Associaciya onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. (In Russ).]. Электронный ресурс: URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/24vz-rek.pdf>
5. Стенина М.Б., Владимиров Л.Ю., Гладков О.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2015. — № 4, спецвыпуск. — С. 99—115. [Stenina MB, Vladimirova LYu, Gladkov OA, et al. Prakticheskie reko-mendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka molochnoj zhelezy. *Zlokachestvennyye opuholi*. 2015;4, specvyusk:99—115 (In Russ).].
6. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 2.2017 — April 26, 2017. Электронный ресурс. URL: www.nccn.org.
7. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014;23(5):489—502.
8. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2015. — Т.3. — № 2. — С. 24—31. [Kulikov AYu, Komarov IA. Farmakoeconomicheskij analiz lekarstvennogo sredstva kadsila (trastuzumab ehmtanzin) v lechenii raka molochnoj zhelezy u bol'nyh s HER2+ formoj zabolovaniya. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2015;3(2):24—31. (In Russ).].
9. Куликов А.Ю., Петровский А.В., Рыбченко Ю.В., Скрипник А.Р. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата лапатиниб при лечении рака молочной железы с HER2+ опухолевой экспрессией // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2016. — № 1. — С. 53—61. [Kulikov AYu, Komarov IA. Farmakoeconomicheskij analiz lekarstvennogo sredstva kadsila (trastuzumab ehmtanzin) v lechenii raka molochnoj zhelezy u bol'nyh s HER2+ formoj zabolovaniya. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2015;3(2):24—31 (In Russ).].
10. Колбин А.С., Курьяев А.А., Балькина Ю.Е. и соавт. Клинико-экономическая оценка применения трастузумаб эмтазина в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 2. — С. 4—11. [Kolbin AS, Kuryaev AA, Balykina YE, et al. Pharmacoeconomic analysis of

trastuzumab emtanzine comparing to lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;2:4—11. (In Russ).].

11. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. Утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 11 июня 2014 г. N 568-ст. [Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. GOST R 56044-2014. Ocenka medicinskih tekhnologij. Obshchie polozheniya. Utverzhden i vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii Rossijskoj Federacii ot 11 iyunya 2014 g. N 568-st. (In Russ).]. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200111499>

12. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N 655-ст. [Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. GOST R 57525-2017. Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie trebovaniya. Utverzhden i vveden v dejstvie Prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 6 iyulya 2017 g. N 655-st. (In Russ).]. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>

13. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Москва: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с. ил. [Osnovnyye ponyatiya v ocenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Pod red. Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYu. Moscow: Izdatel'stvo OKI, 2013. (In Russ).].

14. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen (In Russ).]. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

15. www.zakupki.gov.ru — Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2016. [Oficial'nyj sajt Rossijskoj Federacii dlya razmeshcheniya informacii o raz-meshchenii zakazov. 2016. (In Russ).].

16. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2018 г. г. Санкт-Петербург. Электронный ресурс. [General'noe tarifnoe soglashenie OMS na 2018 g. Sankt-Peterburg. (In Russ).]. URL: www.spboms.ru

17. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015;26(1):113—9.

18. Отчет «Оценка пациентских потоков. Анализ текущей практики лечения и алгоритма назначений в сегменте HER2-положительного рака молочной железы». Выполнено MarConsult по заказу ЗАО «Рош-Москва», 2015 [Otchet «Ocenka pacientskih potokov. Analiz tekushchej praktiki lecheniya i al-goritma naznachenij v segmente HER2-polozhitel'nogo raka molochnoj zhelezy». Vypolneno MarConsult po zakazu ZAO «Roche-Moscow», 2015. Russ).].

19. Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205—16.

20. Федеральная служба государственной статистики. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Russ).]. Электронный ресурс: URL: <http://www.gks.ru>