

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

Колбин А.С.^{1,2}, Курылев А.А.², Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Насхлеташвили Д.Р.³

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт Петербург

² — Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт Петербург

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Резюме. *Цель.* Оценить клинико-экономическую целесообразность применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. *Материалы и методы.* Клинико-экономическая оценка была проведена с помощью анализа эффективности затрат, проверки результатов которого осуществляли с помощью анализа чувствительности и анализа влияния на бюджет. Учитывались прямые медицинские затраты и непрямые затраты (недополученный ВВП). *Результаты.* При горизонте моделирования 3 года общие затраты при применении стратегии трастузумаб эмтазин были выше затрат на лапатиниб+капецитабин, что обусловлено большей ОВ при использовании трастузумаба эмтазина. CER для стратегий трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин составили 1 686 223 и 1 704 486 руб./пац./год, соответственно. Соответствующий ICER для стратегии трастузумаб эмтазин ниже порога готовности общества платить. *Выводы.* В группе пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга трастузумаб эмтазин является экономически обоснованной стратегией.

Ключевые слова: рак молочной железы, трастузумаб эмтазин, анализ эффективности затрат, фармакоэкономика

Pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine comparing to lapatinib + capecitabine 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, Naskhletashvili D.R.³

¹ — First Pavlov State Medical University of St.Peterburg, St.Peterburg

² — St. Petersburg State University, St.Peterburg

³ — Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. *Aim.* To perform health-economic evaluation of trastuzumab emtanzine (T-DM1) in patients with HER2+ breast cancer and CNS metastases. *Materials and methods.* Cost-effectiveness analysis along with sensitivity analysis and budget impact analysis were performed. Direct medical costs and indirect costs (GDP loss) were accounted. *Results.* At 3 years modeling horizon total cost of trastuzumab emtanzine were higher comparing to lapatinib+capecitabine due to significantly higher overall survival (OS) observed in trastuzumab emtanzine group. CER OS for T-DM1 and lapatinib+capecitabine were 1 686 222 RUR/patient/

year and 1 704 486 RUR/patient/year, consequently. T-DM1 ICER (OS) was lower than cost-effectiveness threshold in Russia in 2016. *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, caost-effectiveness analysis, health-economics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

Одной из важнейших характеристик, определяющих прогноз клинических исходов рака молочной железы (РМЖ), является HER2-статус [1]. HER2-положительный рак молочной железы представляет собой молекулярный подтип, характеризующийся агрессивным биологическим течением и плохим прогнозом. В 2014 г., по данным всероссийского исследования «Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса, у больных раком молочной железы» у 8 237 пациентов (из 49 198, т.е. в 16,7% случаев) был выявлен положительный HER2-статус [2]. На основании этих данных можно оценить общее количество больных РМЖ с положительным HER2-статусом — 100 104 человек на конец 2014 года. Количество больных РМЖ с метастазами в головной мозг ежегодно увеличивается из-за улучшения системной терапии экстракраниального поражения. Частота выявления метастатического поражения головного мозга зависит от биологического подтипа РМЖ. 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]. Доказано, что сверхэкспрессия HER-2 у больных РМЖ является достоверным предсказывающим (предиктивным) фактором развития метастазов в головной мозг. Гиперэкспрессия HER-2 потенцирует инвазию и метастазирование РМЖ в головной мозг через увеличение экспрессии хемокинового трансмембранного рецептора (CXCR), определяющего движение опухолевых клеток к тому или иному органу. Экспрессия CXCR4 в 3,4 раза выше в клетках HER-2 + РМЖ, чем в HER-2-РМЖ [5].

Для пациенток с мРМЖ и метастазами в головной мозг, предлеченных трастузумабом и препаратами из группы таксанов, показана лекарственная терапия, лидером в которой считают лекарственный препарат (ЛП) трастузумаб эмтазин [6–9]. В связи с этим, целью настоящего исследования была оценка клинико-экономической целесообразности применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга.

Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы российские и международные рекомендации [10–15] с расчётом следующих показателей: CER (cost-effectiveness ratio — коэффициент эффективности затрат); ICERs (incremental cost-effectiveness ratios — инкрементальный коэффициент эффективности затрат); BIA (budget impact analysis — анализ влияния на бюджет). Исследование было проведено для анализа эффективности затрат (CEA) с учётом особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации (перспективы системы здравоохранения) и с точки зрения общественных интересов.

Характеристика затрат и показателей эффективности

Стоимость лечения. Был составлен перечень затрат: 1) Прямые медицинские затраты: стоимость лекарственной терапии второй линии — затраты на ЛП трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛП 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) в виду смерти пациента до момента прекращения трудовой деятельности. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [16] и других источников [17, 18].

Эффективность лечения. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам РКИ и метаанализов. В связи с этим, был проведён систематический анализ данных литературы по применению трастузумаба эмтазина в качестве средств второй линии терапии мРМЖ с поражением головного мозга. Применяли критерии включения/исключения. Критерии включения в анализ: в анализ вошли рандомизированные многоцентровые клинические исследования по применению трастузумаба эмтазина и лапатиниба+капецитабина в качестве средств второй линии

терапии мРМЖ с поражением головного мозга. Критерии исключения: в анализ не вошли исследования групп пациентов с мРМЖ 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 [6—9]. В итоге удалось обнаружить одно прямое сравнительное исследование трастузумаба эмтазина и лалпатиниба+капецитабин в группе пациенток, страдающих раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга [19]. В результате, критериями эффективности были: количество лет общей выживаемости (ОВ).

Структура моделей [20]. 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 ЛП 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; лалпатиниб (Тайверб, Новартис Фарма АГ) в дозе 1250 мг/сут + капецитабин в дозе 1000 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 лалпатинибом+капецитабином 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 и цикла Маркова приведено на рис. 1 и 2.

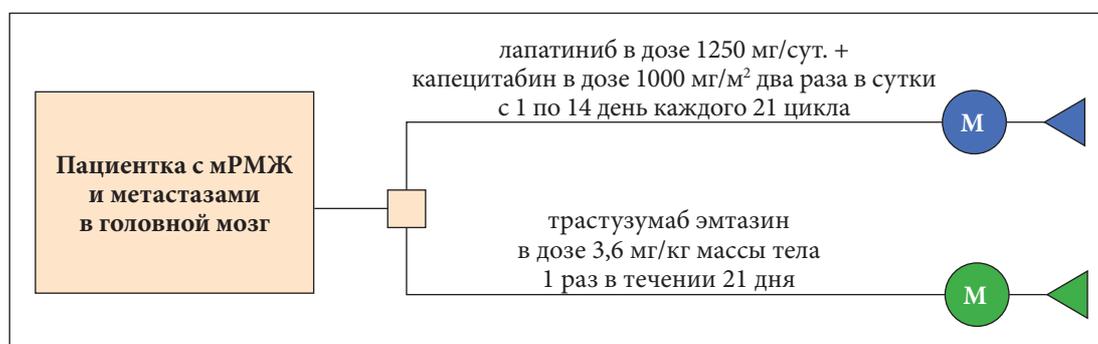


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения трастузумаба эмтазина в сравнении с лалпатинибом + капецитабин

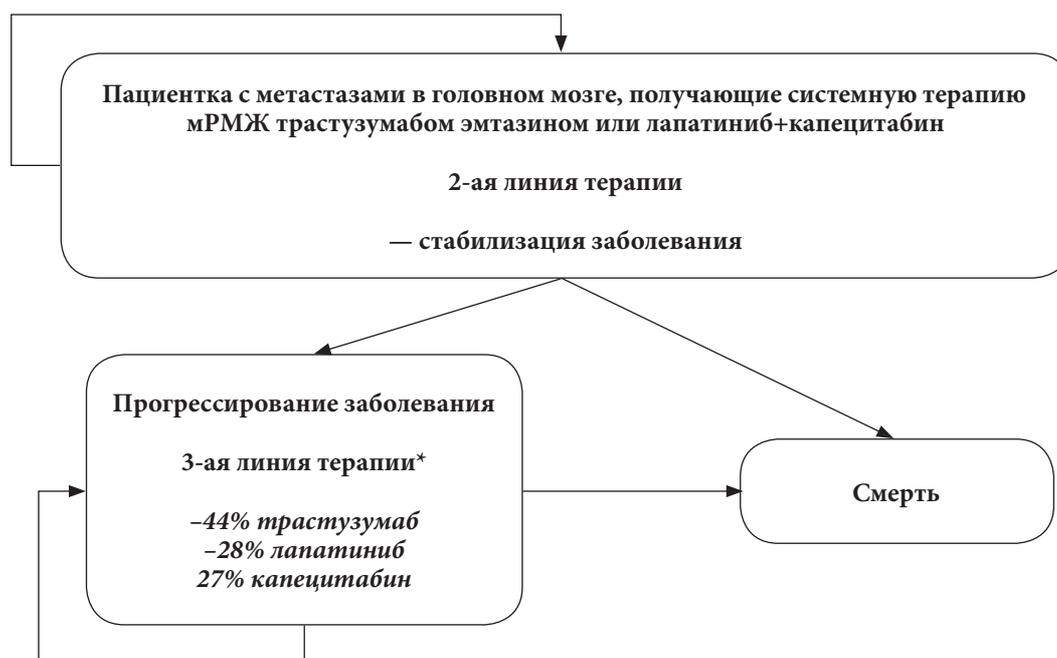


Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова
Примечание: * — по данным MarConsult [4]

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, лет для трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин составил 2,23 и 1,08, соответственно. Стоимость лечения сравнимаемыми ЛП приведены в табл. 1.

Терапия пациентов в период после прогрессирования. По данным экспертных оценок [4], у пациентов с мРМЖ и метастатическим поражением головного мозга при прогрессировании после второй линии терапии в третьей линии применялись: трастузумаб — 44% случаев, лапатиниб — 28% случаев, капецитабин — 27% случаев. Частота применения гормональной терапии, а также ЛП группы таксанов, антрациклинов и винорелбина в настоящем исследовании не учитывались. В итоге, стоимость 21-дневного цикла терапии пациентов после прогрессирования с учётом частоты применения различных ЛП составила: $30\,500,00 \times 0,44 + 136\,476,75 \times 0,28 + 9\,880,04 \times 0,27 = 54\,301,10$.

Нежелательные явления. При расчёте стоимости НЯ использовали следующие источники: количество случаев развития НЯ при наличии и отсутствии метастазов в головной мозг — из исследования EMILIA [19], исходя из которого, было сделано допущение о том, что частота НЯ \geq 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 \geq 3, стоимость купирования НЯ была взята в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения ОМС [18] по сходным КСГ.

Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований [21—23]. В исследованиях трастузумаба 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 [24]. Таким образом, общая стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимых модельному пациенту 1 раз в три месяца, составляет 5 441,50 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 [25], а средняя продолжительность трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии составляет 6,4 года, и душевого ВВП в 2015 г. равного 549 637,73 руб. [25], по формуле: $S = (55 - A + 0,223 \times 6,4) \times 549\,637,73$; где: S — недополученный душевой ВВП за год; A — возраст (лет), в котором произошла смерть. Средний возраст модельного пациента при этом принимали соответствующим исследованию Krop IE et al. — 52 года [19]. 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% [19].

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

Таблица 1

Стоимость лечения трастузумабом эмтазином и лапатинибом+капецитабин

Режим терапии	МНН	Торговое наименование, форма выпуска	Цена (руб.) [16]*	Курсовая доза**	Стоимость цикла терапии (21 день) (руб.)
Трастузумаб эмтазин	Трастузумаб эмтазин	Кадсила, лиоф. 160 мг фл. 1	186 119,10	252 мг	302 480,90
		Кадсила, лиоф. 100 мг фл. 1	116 361,80		
Лапатиниб+капецитабин	Лапатиниб+капецитабин	Тайверб, таб. 250 мг №140	181 969,00	26 250 мг	136 476,75
		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 название.

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 рис. 3, при горизонте моделирования 3 года наибольшие суммарные прямые и непрямые затраты были при применении стратегии трастузумаб эмтазин — 4 750 807,60 руб. Суммарные прямые и непрямые затраты при использовании комбинации лапатиниб+капецитабин были в 1,61 раз меньше и составили 2 945 874,72 руб. в расчёте на одного пациента. При этом наибольшая разница возникла вследствие различной стоимости 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 2 867 518,93 руб. в расчёте на одного пациента, при этом соответствующая сумма в группе использования комбинации лапатиниб+капецитабин была 1 258 668,41 руб. Следует отметить, что затраты в случае прогрессирования заболевания при использовании стратегии лапатиниб+капецитабин составили 524 548,64 руб., что в 1,6 раза ниже соответствующих затрат при стратегии трастузумаб эмтазина (842 753,09 руб.), что связано с большей общей выживаемостью (ОВ) при использовании трастузумаб эмтазина. Непрямые затраты в группе трастузумаб эмтазин в сравнении с лапатинибом+капецитабин были ниже на 13% (984 909,85 руб и 1 113 552,19 руб., соответственно).

У пациентов с метастазами в ЦНС в группе T-DM1 реже отмечались нежелательные явления (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 отмечалась более высокая частота печёночной токсичности любой степени (25,6% и 14,3%), тромбоцитопении любой степени (32,6% и 4,1%) и кровотечений любой степени (27,9% и 12,2%) [19]. В качестве критериев эффективности рассматривали ОВ (лет). Стратегия трастузумаб 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 лет.

Была также рассмотрена графическая динамика состояний на протяжении периода моделирования (рис. 4).

Как видно из представленных на рис. 4 данных, на протяжении всего горизонта моделирования общая

выживаемость и продолжительность терапии после прогрессирования в группе трастузумаб эмтазин были выше относительно стратегии сравнения лапатиниб+капецитабин.

Результаты анализа эффективности затраты представлены на рис. 5.

ICER, характеризующие эффективность суммарных общих затрат и прямых медицинских затрат были ниже в группе трастузумаб эмтазина по сравнению с группой лапатиниб+капецитабин на 28% и 1%, соответственно. ICER для трастузумаб эмтазина, рассчитанные для суммарных общих затрат и прямых медицинских затрат, не превышают порога готовности общества платить в РФ.

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

Обсуждение полученных данных

В Российской Федерации (РФ) в 2014 г. впервые было выявлено 64 964 случаев рака молочной железы, из которых в 8,4% случаев заболевание было диагностировано на последней стадии, характеризующейся наличием отдалённых метастазов [25]. Для пациенток с мРМЖ и метастазами в головной мозг показана лекарственная терапия, лидером в которой считают лекарственный препарат (ЛП) трастузумаб эмтазин [6—9]. Фармакоэкономический анализ ЛП трастузумаб эмтазин в российских экономических условиях проводили не впервые. В работе Куликова А.Ю. и соавт. [26] проводится фармакоэкономическое сравнение трастузумаб эмтазина и лапатиниба+капецитабин. Значения коэффициента затраты—эффективность для стратегии терапии трастузумаб эмтазин (прямые медицинские затраты) в нашем исследовании были ниже по сравнению со значениями, полученным Куликовым А.Ю. и соавт. (1 686 222 руб./год и 2 534 090 руб./год). Однако значения коэффициента эффективность—затраты для лапатиниба+капецитабин в нашем исследовании отличаются на 76% от значений Куликова А.Ю. и соавт. (1 704 486 руб./год и 964 642 руб./год, соответственно). Инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER/LYG) для терапии лапатиниб+капецитабин в сравнении с трастузумабом эмтазином, по данным Куликова А.Ю. и соавт., был выше по сравнению с данными, полу-

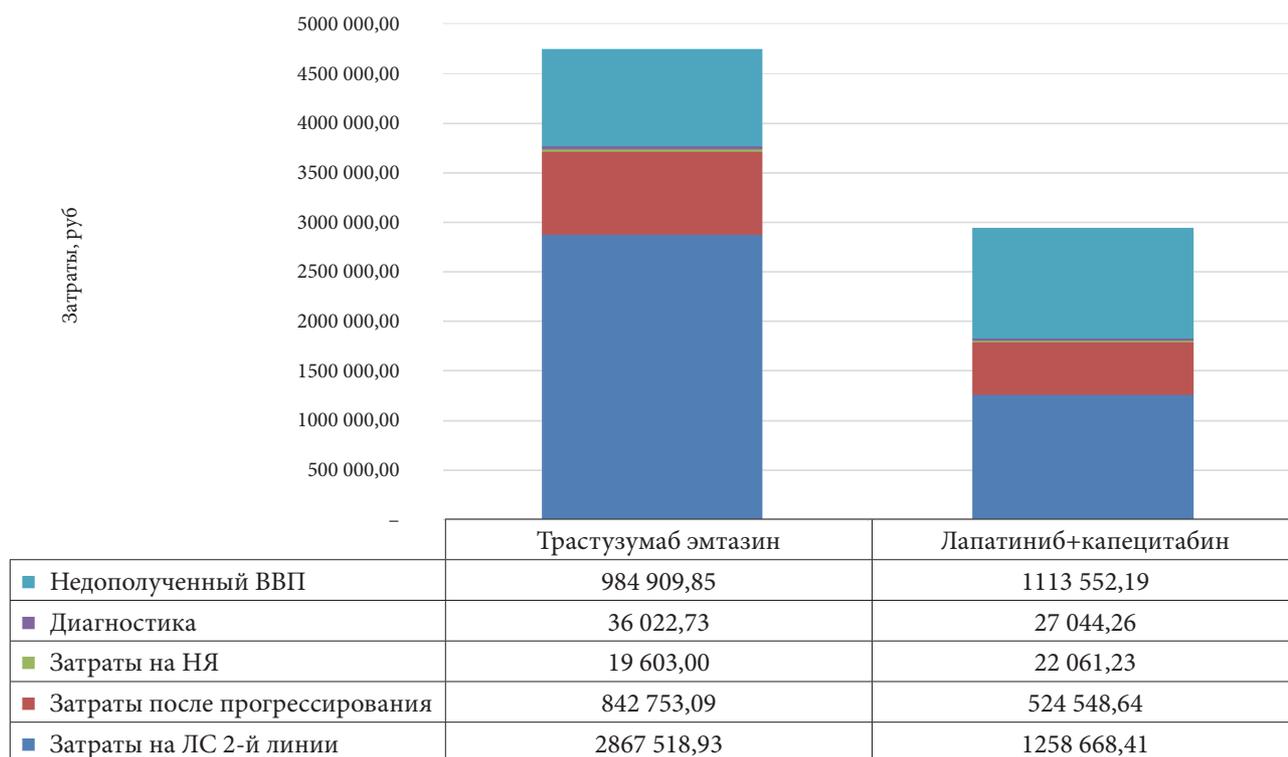


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента при горизонте моделирования 3 года

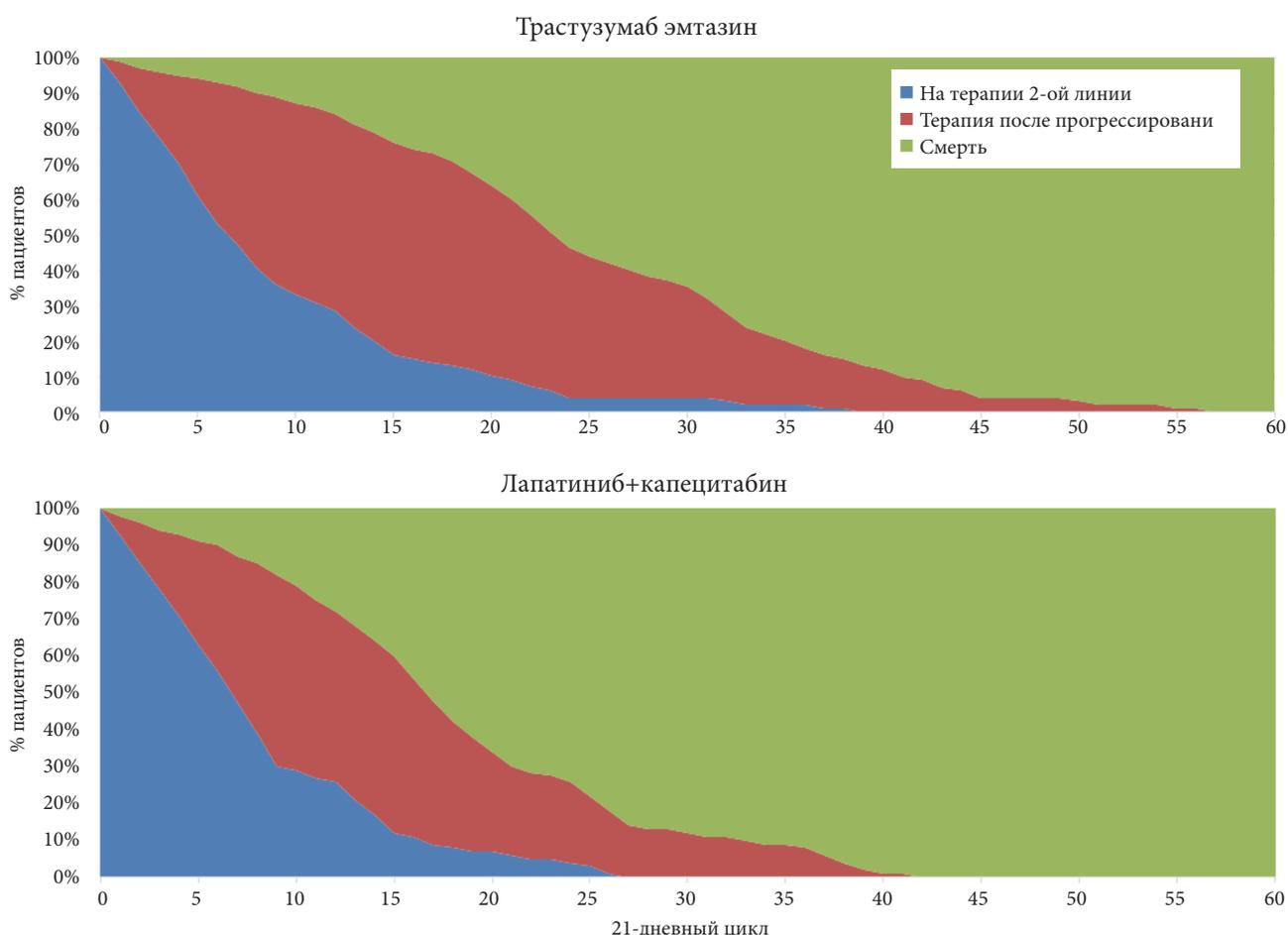


Рис. 4. Динамика состояния «Смерть» на протяжении пяти лет в группах сравнения



Рис. 5. Результаты анализа эффективности затрат

ченными в нашем исследовании (8 151 824 руб./год и 1 669 273 руб./год, соответственно). На наш взгляд причиной таких различий может быть учёт различных цен на препараты, а также разница в ОВ для стратегии лапатиниб+капецитабин, которая оказалась существенно ниже в подгруппе пациентов с метастазами в головном мозге (2,30 лет [26] и 1,08 лет), без существенной разницы в ОВ для стратегии трастузумаб эмтанзин (2,94 лет [26] и 2,23 лет).

Ещё одно фармакоэкономическое исследование было выполнено Куликовым А.Ю. и соавт. [27], в котором моделировалась когорта пациентов с мРМЖ и HER+ типом опухоли. Авторы пришли к выводу, что коэффициенты затраты—эффективность по критерию ОВ ниже для терапии лапатинибом+капецитабин. В нашем исследовании были получены противоположные результаты, что связано с меньшей разницей ОВ между трастузумабом эмтанзином и лапатинибом+капецитабин в работе Куликова А.Ю. и соавт. (2,16 лет и 1,87 лет, соответственно).

Таким образом, в нашем исследовании впервые в российских экономических условиях проведена оценка непрямых затрат в виде потерь ВВП в виду смерти в трудоспособном возрасте, выполненная в подгруппе пациентом с метастатическим поражением головного мозга.

Выводы

1. Стоимость одного года жизни (CER) ниже в группе трастузумаб эмтанзин в сравнении с группой лапатиниб+капецитабин как при учёте прямых медицинских затрат, так и при учёте непрямых затрат.
2. ICER трастузумаба эмтанзина не превышает порога готовности общества платить.

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 эмтазином и лапатинибом+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.

Литература

1. Онкология: учебник с компакт-диском / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 560.
2. Поддубная И.В., Франк Г.А., и соавт. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. Современная онкология. 2015; 3: 53—60.
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. 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.
5. Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг. 2015 г. Электронный ресурс: URL: <http://breastcancersociety.ru/rek/view/172>.
6. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Электронный ресурс: URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/24vz-rek.pdf>.
7. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Копт М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2015; 4: спецвыпуск.: 99—115.
8. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 2.2017 — April 26, 2017. Электронный ресурс. URL: www.nccn.org.
9. 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.
10. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ ¹163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001—2002.
11. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). М.: Ньюдиамед, 2004; 404.
12. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. Пособие / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013; 42.
13. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics Elsevier Health Sciences, 2004; 216.
14. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996; 425.
15. Mauskopf J.A., et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis, Value in Health. 2007; 10 (5): 336—347.
16. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
17. www.zakupki.gov.ru — Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2016.
18. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2016 г. г. Санкт-Петербург. Электронный ресурс. URL: www.spboms.ru.
19. Krop I.E., Lin N.U., 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.
20. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Health. 2003; 6 (1): 9—17.
21. Правительство Российской Федерации. Постановление ¹1074 от 22.10.2012. Программа государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2016 г.
22. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 п 612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично — генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразований молочной железы iv стадии — первично; i — iv стадии — прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2012 N 26321).
23. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». [Электронный ресурс], URL: <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>.
24. Therasse P, Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., 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.
25. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс: URL: <http://www.gks.ru>.
26. 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; 3: 2: 24—31.
27. 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: 53—61.