

Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства иксабепилон (Икземпра) в монотерапии больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентным к лечению антрациклинами, таксанами и капецитабином

А.С.Колбин^{✉1,2}, А.А.Мосикян¹, А.А.Курылев¹, Ю.Е.Балькина², М.А.Проскурин²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉alex.kolbin@mail.ru

В настоящей статье представлены данные фармако-экономического анализа использования иксабепилона (Икземпра) в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Оценивали две медицинские технологии – применение иксабепилона на 1-й день 21-дневного цикла и эрибулина в монотерапии (1 и 8-й дни 21-дневного цикла). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. В результате было показано, что назначение иксабепилона в монотерапии является экономически обоснованной стратегией в сравнении с применением эрибулина в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Суммарные затраты при использовании иксабепилона в монотерапии ниже суммарных затрат при использовании эрибулина в монотерапии на 13,6%. Иксабепилон в монотерапии при этом на 16% эффективнее, чем эрибулин в монотерапии по показателю медианы выживаемости без прогрессирования. Иксабепилон в монотерапии является более эффективным и менее затратным по сравнению с эрибулином в монотерапии по показателю медианы выживаемости без прогрессирования. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии. Анализ эластичности цены показал, что равенство суммарных прямых затрат на стратегии применения лекарственных средств иксабепилона и эрибулина достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 руб. – за флакон 15 мг.

Ключевые слова: иксабепилон, метастатический антрациклин-таксан-резистентный рак молочной железы, монотерапия.

Для цитирования: Колбин А.С., Мосикян А.А., Курылев А.А. и др. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства иксабепилон (Икземпра) в монотерапии больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентным к лечению антрациклинами, таксанами и капецитабином. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 48–53.

Original article

Pharmacoeconomic characteristics of ixabepilone (Ixempra) monotherapy in patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine

A.S.Kolbin^{✉1,2}, A.A.Mosikyan¹, A.A.Kurylev¹, Yu.E.Balykina², M.A.Proskurin²

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9

✉alex.kolbin@mail.ru

Abstract

This article represents data on economic evaluation of treatment with ixabepilone (Ixempra) as a single agent for patients with metastatic breast cancer with ineffective pretreatment with taxanes, anthracyclines and capecitabine. Two health technologies were evaluated: Ixabepilone as a single agent at the 1st day of a 21-day cycle of chemotherapy versus eribulin also as a single agent at the 1st and the

8th days of a 21-day cycle. Cost-effectiveness analysis is performed on the basis of published data and Markov modeling. As a result, ixabepilone as a single agent appeared to be economically reasonable as compared to eribulin as a single agent in case of ineffective pretreatment with taxanes, anthracyclines and capecitabine. Total expenditures for Ixabepilone strategy were 13.6% less than those for eribulin treatment. Furthermore, ixabepilone was found 16% more effective in terms of median progression-free survival, as compared to eribulin as a single agent. Sensitivity analysis has proved the results obtained in the main scenario. Price elasticity analysis revealed the equality of total expenditures on ixabepilone and eribulin treatment at a price of ixabepilone equal to 88 000 rubles per 45 mg vial and 30 298.87 rubles per 15 mg vial of ixabepilone.

Key words: ixabepilone, metastatic breast cancer, anthracyclines, taxanes, capecitabine, resistant, single agent.

For citation: Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Kurilev A.A. et al. Pharmacoeconomic evaluation of the application of the drug ixabepilone (Ixempra) in the treatment of patients with locally advanced and metastatic anthracycline-taxane-resistant breast cancer in monotherapy in capecitabine-resistant patients. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 48–53.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. Важное клиническое и прогностическое значение имеет разделение РМЖ на нематастатический и метастатический рак (мРМЖ) в связи с тем, что в первом случае целью медицинских вмешательств является достижение ремиссии, тогда как в случае метастатического рака основная цель всех проводимых медицинских манипуляций – увеличение продолжительности жизни до прогрессирования, общей выживаемости и качества жизни (посредством стабилизации или редукции симптомов) [1–5]. Распространенность РМЖ в России к началу 2016 г. составила 426,4 на 100 тыс. населения (18,3% от всех новообразований). Из них при первичном выявлении заболевания 69,5% пациенток имели I–II стадии РМЖ; 21,9% – III; 8,1% – IV стадию РМЖ [6].

Целью настоящего исследования была оценка фармакоэкономической целесообразности применения лекарственного средства (ЛС) иксабепилона (Икземпра) при лечении больных местно-распространенным и мРМЖ в монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.

Методы

Исследование проводили, используя рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2016 г. и мнение экспертов [7–10], которые состояли из следующих позиций: обозначение цели исследования; определение показаний к применению ЛС, по которым проводится клинико-экономический анализ; определение условий применения ЛС; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение характеристик целевой популяции пациентов; выбор критериев оценки эффективности и безопасности исследуемого ЛС и ЛС сравнения; систематический поиск исследований по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности исследуемого ЛС и ЛС сравнения; формулировка выводов о клинической эффективности и безопасности исследуемого ЛС и ЛС сравнения на основании проведенного систематического поиска исследований; определение временного горизонта клинико-экономического анализа; расчет затрат (издержки); проведение анализа основного и альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [7–10]. При проведении собственнo фармакоэкономического анализа был использован анализ эффективности затрат с расчетом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову.

Выбор альтернатив

Согласно рекомендациям национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), при лечении пациенток с местно-распространенным и мРМЖ, резистентным к антрациклинам, таксанам и к капецитабину рекомендуется использовать гемцитабин, винорелбин и эрибулин в режиме монотерапии или схему CMF (суплофосфамид – циклофосфамид, метотрексат – метотрексат, fluorouracil – фторурацил) [11]. Рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

не выделяют какие-либо химиопрепараты для лечения антрациклин-таксан-резистентного РМЖ, резистентного также к капецитабину, и рекомендуют назначать терапию на усмотрение врача с учетом биологических маркеров мРМЖ и клинико-anamnestических особенностей пациентки [12]. Все перечисленные ЛС сравнения входят в перечень Жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов [13]. Эрибулин включен в настоящее исследование как ЛС сравнения с поправкой на то, что он применяется не ранее 2-й линии химиотерапии при РМЖ. Данное условие в настоящем исследовании обеспечивается предшествующим приемом капецитабина в 1-й линии [14, 15].

Выбор критериев оценки эффективности и безопасности исследуемого ЛС и ЛС сравнения

При проведении настоящего сравнительного клинико-экономического анализа был использован следующий критерий эффективности – выживаемость без прогрессирования (ВБП, продолжительность жизни до прогрессирования) [16]. Критериями оценки безопасности были приняты общее количество нежелательных явлений (НЯ); количество НЯ, обусловленных гематологической токсичностью ЛС; количество НЯ, обусловленных негематологической токсичностью ЛС.

Систематический поиск исследований по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности исследуемого ЛС и сравнения

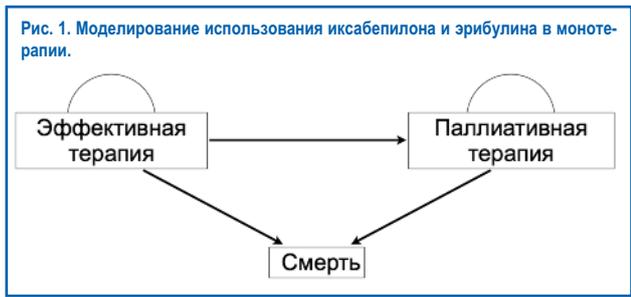
Систематический поиск осуществлялся двумя независимыми исследователями в базах PubMed, eLibrary, ClinicalTrials.gov, а также в списках литературы систематических обзоров, найденных в базах PubMed и eLibrary. Если прямое сравнение отсутствовало, осуществлялся поиск сравнений исследуемого ЛС или альтернативы с плацебо или другой альтернативой для самостоятельного проведения непрямого сравнения или, при возможности, сетевого метаанализа [8]. Систематический поиск осуществлялся по ключевым словам: иксабепилон [17, 18], винорелбин [19], гемцитабин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, эрибулин [1, 20–23], рак молочной железы, РМЖ, метастатический рак молочной железы, метастатический РМЖ, ixabepilone, gemcitabine, vinorelbine, eribulin, CMF, breast cancer, metastatic breast cancer.

Определение временного горизонта клинико-экономического моделирования

Временной горизонт моделирования при сравнении иксабепилона и эрибулина в монотерапии у антрациклин-таксан-капецитабин-резистентных пациенток принят равным 18 мес (1,5 года) в соответствии с данными по общей выживаемости во включенных в анализ исследованиях [17, 23].

Математическое моделирование. Описание модели

Поскольку было показано, что непрерывная терапия по сравнению с интермиттирующим лечением повышает общую выживаемость и продолжительность жизни до прогрессирования болезни как у предлеченных гемцитабину или таксанами пациенток [24], так и у пациенток, не получивших химиотерапию [25], в настоящей модели принято непрерывное повторение 21-дневных циклов терапии.



В случае прогрессирования болезни или развития серьезных НЯ, не позволяющих продолжать терапию, требуется смена терапии [1]. Смену терапии, согласно модели, производили в случае прогрессирования заболевания на проводимой терапии. При сравнении комбинированной терапии иксабепилоном и капецитабином с монотерапией капецитабином ЛС следующей линии принят эрибулин как единственный с достаточной доказательной базой эффективности и безопасности у пациенток с резистентностью к капецитабину [23]. Прогрессирование заболевания при применении эрибулина будет вести к назначению паллиативного лечения. Из любого статуса возможно наступление смерти с различной вероятностью. При сравнении лечения иксабепилоном и эрибулином в качестве монотерапии у пациенток с прогрессирующим заболеванием, резистентным к капецитабину, в случае использования любого из ЛС пациентка переходила в статус «паллиативная терапия», поскольку отсутствуют рекомендации и доказательная база по лечению иксабепилоном или эрибулин-резистентных пациенток. Схема Марковских циклов приведена на рис. 1.

Оценка затрат

Стоимость госпитализации, пребывания в стационаре в настоящей модели не учитывали, поскольку ее длительность значительно варьирует в зависимости от развития НЯ, и в ее стоимость, согласно Генеральному тарифному соглашению (ГТС) ТФ ОМС на 2017 г. [26], входит средняя стоимость лечения, которая в настоящей модели рассчитана исследователем самостоятельно. Стоимость паллиативной терапии в модели не учитывали в связи со значительной вариативностью ее компонентов – в зависимости от симптомов, развивающихся у пациенток. Стоимость ЛС иксабепилона и эрибулина приведена в таблице.

Стоимость купирования НЯ была рассчитана на основании Приложения №4 ГТС ТФ ОМС [26] по сходным клинико-статистическим группам. В модели учитывались затраты только на медицинскую помощь по поводу НЯ 3–4-й степени. При расчете стоимости учитываются нозологии, включенные в ГТС ОМС. Стоимость лабораторных и инструментальных исследований в настоящей модели не учитывается, поскольку не зависит от получаемой пациенткой терапии и

включена в тарифы ГТС ТФ ОМС. Прямые затраты, не связанные с медицинским обслуживанием, не учитывали. Непрямые затраты не учитывали.

Результаты

Расчеты были произведены, учитывая, что стоимость иксабепилона во флаконе 45 мг составляет 72 032 руб., во флаконе 15 мг – 24 801 руб. На рис. 2 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 2, при горизонте моделирования 1,5 года наибольшие прямые затраты были при применении стратегии эрибулина – 1 218 707 руб. Суммарные затраты при использовании иксабепилона составили 1 053 554 руб. в расчете на 1 пациента. При этом разница возникла в основном вследствие разной стоимости терапии ЛС (местно-распространенного или мРМЖ). Так, в группе использования эрибулина сумма затрат на терапию РМЖ была равна 1 153 040 руб., в то время как в группе иксабепилона аналогичные затраты составляли 915 330 руб., что на 20,6% ниже. При этом затраты, направленные на купирование НЯ, были в 2 раза ниже при использовании эрибулина (65 667 руб. против 138 225 руб. в группе терапии иксабепилоном).

Анализ эффективности затрат (СЕА) показал, что прямые затраты при лечении иксабепилоном ниже, по сравнению с эрибулином и при этом, ВВП при лечении иксабепилоном составила 5,26 мес, что выше соответствующего показателя для группы эрибулина (4,52 мес). Таким образом, стратегия использования иксабепилона в данном случае показала фармакоэкономическое преимущество по сравнению со стратегией использования эрибулина.

В случае рассмотрения критерия эффективности как медианы ВВП разница в затратах составила 316 319 руб. в пользу иксабепилона, при этом данная стратегия показала более высокую эффективность (увеличение ВВП составило 0,74 мес). Таким образом, относительно показателя ВВП можно заключить, что применение в качестве терапии пациенток с местно-распространенным и метастатическим антрациклин- и таксан-резистентным раком молочной железы ЛС иксабепилоном является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Анализ чувствительности

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. Таким образом, при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛС относительно показателя ВВП, стратегия применения ЛС иксабепилона оставалась более эффективной при меньших суммарных затратах. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет

Были рассчитаны суммарные затраты при применении ЛС иксабепилона и эрибулина в терапии больных с местно-распространенным и антрациклин-таксан-резистентным мРМЖ при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. В расчет входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения [9]. При расчете учитывалась эффективность каждой из стратегий. Разница в суммарных затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Также было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. В результате при сравнении со стратегией эрибулина использование ЛС иксабепилона является более предпочтительным с точки зрения анализа влияния на бюджет: использование стратегии иксабепилона у 100% пациентов позволяет сохранить значительные средства бюджета – до 165 152 499 руб. относительно эрибулина, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 156 пациенток.

Анализ эластичности цены

Для определения уровня цен на иксабепилон, при котором суммарные затраты при применении ЛС иксабепилона и эрибулина были равными, был проведен анализ эластичности цены путем расчета суммарных прямых затрат при уровне цен в диапазоне с шагом 3000 руб. Расчет цены иксабепилона, при которой суммарные затраты на сравниваемые стратегии были бы одинаковыми, приведен на рис. 3.

Исходя из данных рис. 3, равенство суммарных прямых затрат на стратегии применения ЛС иксабепилона и эрибулина достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 руб. за флакон 15 мг.

Объем экономии бюджетных затрат при переходе от использования терапии эрибулином на терапию ЛС иксабепилоном для 1 пациента приведен на рис. 4.

Как видно из данных рис. 4, экономия затрат бюджета при переходе на стратегию применения иксабепилона достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 руб. – за флакон 15 мг.

Обсуждение

Нами был проведен целый ряд фармакоэкономических исследований, посвященных разным аспектам лечения РМЖ [30–33]. В настоящей статье представлены данные клинико-экономического анализа использования иксабепилона (Икземпра) в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Оценивали две медицинские технологии – применение иксабепилона на 1-й день 21-дневного цикла и эрибулина в монотерапии (1 и 8-й дни 21-дневного цикла). В результате было показано, что при горизонте моделирования 1,5 года наименьшие прямые затраты были при применении стратегии иксабепилона в монотерапии – 1 053 554 руб. в расчете на 1 пациента. Суммарные затраты при использовании эрибулина были на 13,6% больше. В ходе проведения сравнительной оценки эффективности было выявлено, что применение иксабепилона в монотерапии было на 16% более эффективно, чем эрибулина в монотерапии, по показателю медиана ВВП: данный показатель составил 5,26 мес для иксабепилона и 4,52 мес – для эрибулина в монотерапии. Стратегия применения иксабепилона по сравнению с применением эрибулина обладала большей эффективностью и была менее затратна по показателю медианы ВВП. Выводы, полученные при моделировании основного сценария, были подтверждены в анализе чувствительности. Анализ влияния на бюджет показал, что использование ЛС иксабепилона по сравнению с эрибулином позволит сэкономить от 49 546 до 165 152 руб./год на 1 пациента в зависимости от охвата данной схемой лечения потенциальной популяции, при этом при 100% переходе с эрибулина на иксабепилон сэкономленные средства позволяют пролечить иксабепилоном дополнительно 156 пациентов. Анализ эластичности цены показал, что равенство суммарных прямых затрат на стратегии применения ЛС иксабепилона и эрибулина достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 руб. – за флакон 15 мг.

Выводы

1. Назначение иксабепилона в монотерапии является экономически обоснованной стратегией в сравнении с применением эрибулина в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.
2. Суммарные затраты при использовании иксабепилона в монотерапии ниже суммарных затрат при использовании эрибулина в монотерапии на 13,6%.
3. Иксабепилон в монотерапии при этом на 16% эффективнее, чем эрибулин в монотерапии, по показателю медианы ВВП.
4. Иксабепилон в монотерапии является более эффективным по показателю медианы ВВП и менее затратным по сравнению с эрибулином в монотерапии.

Рис. 3. Анализ эластичности цены иксабепилона.

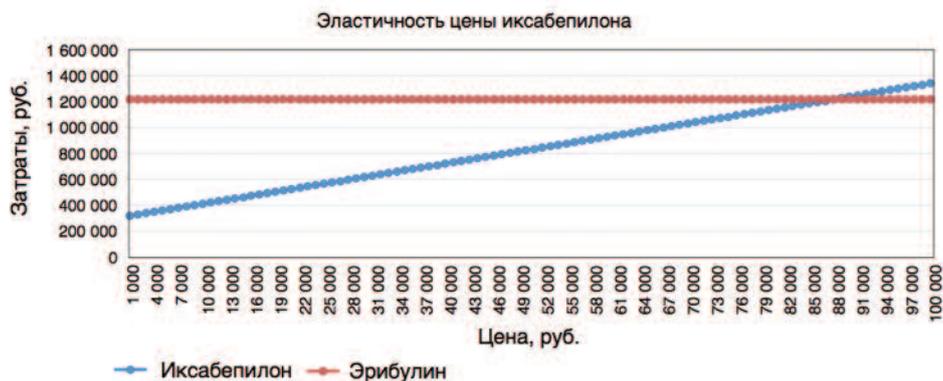
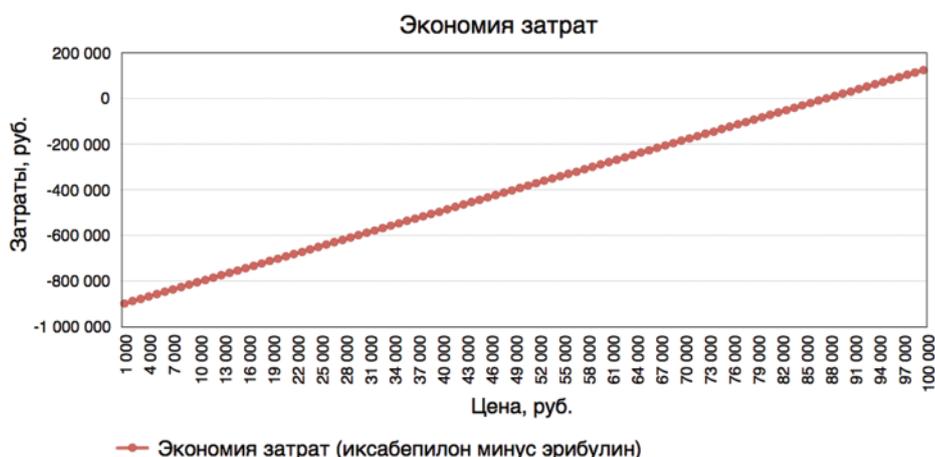


Рис. 4. Возможная экономия затрат бюджета при переходе от использования эрибулина на терапию иксабепилоном на 1 пациента.



Стоимость лечения капецитабин-резистентных пациенток иксабепилоном и эрибулином в монотерапии [27–29]		
Параметр	Иксабепилон	Эрибулина мезилат
Длительность назначения иксабепилона (в цикле)	1-й день 21-дневного цикла	–
Цикловая доза иксабепилона	69 мг (диапазон: 60–88 мг)	–
Стоимость цикла иксабепилона	121 634 руб. (1,51–1,874 м ²) 144 064 руб. (1,875–2,2 м ²)	–
Длительность назначения эрибулина мезилата (в цикле)	–	1 и 8-й дни 21-дневного цикла
Цикловая доза эрибулина мезилата	–	4,8 мг (диапазон: 4,2–6,2 мг)
Стоимость цикла эрибулина мезилата	–	170 400 руб. (1,51–2,14 м ²) 227 200 руб. (2,15–2,2 м ²)

- Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.
- Анализ эластичности цены показал, что равенство суммарных прямых затрат на стратегии применения ЛС иксабепилона и эрибулина достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 руб. – за флакон 15 мг.

Ограничения исследования

Данные об эффективности и безопасности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с терапией исследуемым ЛС и ЛС сравнения 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. При моделировании не учитывалась рекомендация по коррекции дозы или смены терапии при развитии НЯ. Не учитывались рекомендации по коррекции дозы у пациентов с патологиями печени и почек. В модели не учитывается стоимость купирования НЯ 1–2-й степени тяжести, а также некоторых НЯ 3–4-й степени тяжести, не включенных в ГТС ОМС. В модели не учитывается стоимость паллиативной терапии, поскольку ее состав значительно варьирует в зависимости от объективного статуса и жалоб пациентки, а также доступности медицинской помощи.

Литература/References

- Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2016; 22 (10): 25–36.
- Zeichner SB, Ambros T, Zaravinos J et al. Defining the survival benchmark for breast cancer patients with systemic relapse. *Breast Cancer (Auckl)* 2015; 9: 9–17.
- Zeichner SB, Herna S, Mami A et al. Survival of patients with de-novo metastatic breast cancer: analysis of data from a large breast cancer-specific private practice, a university-based cancer center and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153 (3): 617–24.

4. Pivov X, Asmar L, Buzdar AU et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82 (3): 529–34.
5. Артамонова ЕВ. Новые возможности терапии химиорезистентного рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2014; 14 (1): 44–52. / Artamonova EV. Nouye vozmozhnosti terapii khimiorезистентnogo raka molochnoi zhelezy. *Effektivnaja farmakoterapija. Onkologija, gematologija i radiologija*. 2014; 14 (1): 44–52. [in Russian]
6. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2016. / Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M.: MNIОI im. P.A.Gertsena – filial FGBU NМIRС Minzdrava Rossii, 2016. [in Russian]
7. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России. М., 2016. / Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparata. FGBU TSEKMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
8. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России. М., 2016. / Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. FGBU TSEKMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
9. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России. М., 2016. / Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliianiia na biudzet v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi. FGBU TSEKMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
10. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. А.С.Колбина, С.К.Зырянова, Д.Ю.Белюсова. М.: Издательство ОКИ, 2013. / Osnovnye poniatiiia v otsenke meditsinskiikh tekhnologii: metod. posobie. Pod red. A.S.Kolbina, S.K.Zyrianova, D.Yu.Belousova. M.: Izdatel'stvo OKI, 2013. [in Russian]
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1.2016.
12. Стенина МБ, Жукова ЛГ, Королева ИА и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (Спецвып. 2): 97–122. / Stenina MB, Zbukova LG, Koroleva IA, et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholi*. 2016; 4 (Spetsvyup. 2): 97–122. [in Russian]
13. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. №2885-р. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год». / Rasporiazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 28 dekabria 2016 g. №2885-r. «Ob utverzheniiu perechnia zbiznemo neobkobodnykh i vazhnykh lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia na 2017 god». [in Russian]
14. Eribulin Mesylate Phase IV Clinical Trial in Korean Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (ESKIMO). NCT01961544. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01961544?term=eribulin&cond=breast+cancer&rank=4>
15. Vabdat LT, Garcia AA, Vogel C et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140 (2): 341–51.
16. Колбин АС, Курьлев АА, Павлыш АВ и др. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. *Мед. технологии. Оценка и выбор*. 2012; 2 (8): 87–93. / Kolbin AS, Kurylev AA, Pavlysh AV, et al. *Nauchnyi analiz iskhodov v onkologii. Osobennosti farmakoekonomicheskoi ekspertizy. Med. tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012; 2 (8): 87–93. [in Russian]
17. Perez EA, Lerzo G, Pivov X et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3407–14.
18. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 22-005. *Medical Review*, 2007.
19. Pajk B, Cufer T, Carney P et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 2008; 17 (2): 180–5.
20. Vabdat LT, Garcia AA, Vogel C et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 341–51.
21. Манзюк ЛВ, Коваленко ЕИ, Артамонова ЕВ. Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы. *Вопр. онкологии*. 2015; 2: 195–8. / Manziuk LV, Kovalenko EI, Artamonova EV. *Eribulin v lechenii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. Vopr. onkologii*. 2015; 2: 195–8. [in Russian]
22. Afimos P, Awada A. Survival benefit of eribulin mesylate in heavily pretreated metastatic breast cancer: what next? *Adv Ther* 2011; 28 (11): 973–85.
23. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914.
24. Park YH, Jung KH, Im SA et al. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1732.
25. Gemari A, Stockler M, Puntoni M et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 21–44.
26. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2017 год. URL: <http://spboms.ru/Generalnoe-tarifnoe-soglasenie-OMS-na-2017-god>. URL: spboms.ru [in Russian]
27. Реестр лекарственных средств России. URL: http://www.rlsnet.ru/jg_index_id_272.htm / Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. URL: http://www.rlsnet.ru/jg_index_id_272.htm [in Russian]
28. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. URL: <http://grs.rosminzdrav.ru/Gosudarstvennyi-reestr-predelnykh-otpusknykh-tsen-na-lekarstvennyye-sredstva>. URL: <http://grs.rosminzdrav.ru> [in Russian]
29. Портал государственных закупок. <http://www.zakupki.gov.ru> / Portal gosudarstvennykh zakupok. <http://www.zakupki.gov.ru> [in Russian]
30. Колбин АС, Горячкина КА, Королева ОА. Клинико-экономическая оценка доцетаксела тригидрата (таксотер) при адъювантной и химиотерапии первой линии рака молочной железы. *Качественная клиническая практика*. 2009; 3 (Спецвыпуск): 1–28. / Kolbin AS, Goriachkina KA, Koroleva OA. *Kliniko-ekonomicheskaya otsenka dotsetakselata trigidrata (taksoter) pri ad'yuvantnoi i khimioterapii pervoi linii raka molochnoi zhelezy. Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2009; 3 (Spetsvyupusk): 1–28. [in Russian]
31. Павлыш АВ, Манихас АГ, Колбин АС и др. Сравнительное ретроспективное нерандомизированное клинико-экономическое исследование эффективности и безопасности использования препаратов паклитаксела (Паклитаксел-Лэнс или Таксол) в монорежиме для 2-й линии лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010; 3 (1): 71. / Pavlysh AV, Manikhas AG, Kolbin AS, et al. *Sravnitel'noe retrospektivnoe nerandomizirovannoe kliniko-ekonomicheskoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti ispol'zovaniia preparatov paklitakselata (Paklitaksel-Lens ili Taksol) v monorezhime dlia 2-i linii lecheniia patsientok s metastaticheskim rakom molochnoi zhelezy. Farmakoekonomika. Sovremennaja farmakoekonomika i farmakoepidemiologija*. 2010; 3 (1): 71. [in Russian]
32. Колбин АС, Павлыш АВ, Балыкина ЮЕ и др. Клинико-экономическая экспертиза доцетаксела при второй линии химиотерапии метастатического рака молочной железы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010; 19 (5): 84–8. / Kolbin AS, Pavlysh AV, Balykina IuE, et al. *Kliniko-ekonomicheskaya ekspertiza dotsetakselata pri vtoroi linii khimioterapii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. Klinicheskaya farmakologija i terapiia*. 2010; 19 (5): 84–8. [in Russian]
33. Колбин АС, Загородникова КА. Фармакоэкономические аспекты лечения рака молочной железы. *Вопр. онкологии*. 2011; 57 (2): 604–8. / Kolbin AS, Zagorodnikova KA. *Farmakoekonomicheskie aspekty lecheniia raka molochnoi zhelezy. Vopr. onkologii*. 2011; 57 (2): 604–8. [in Russian]

Сведения об авторах

Колбин Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»; проф. каф. фармакологии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Мосикян Анна Альбертовна – председатель студенческого научного общества каф. клин. фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Курьлев Алексей Александрович – ассистент каф. клин. фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Балыкина Юлия Ефимовна – канд. физ.-мат. наук, ст. преподаватель фак-та прикладной математики процессов управления ФГБОУ ВО СПбГУ

Проскурин Максим Александрович – специалист фак-та прикладной математики процессов управления ФГБОУ ВО СПбГУ