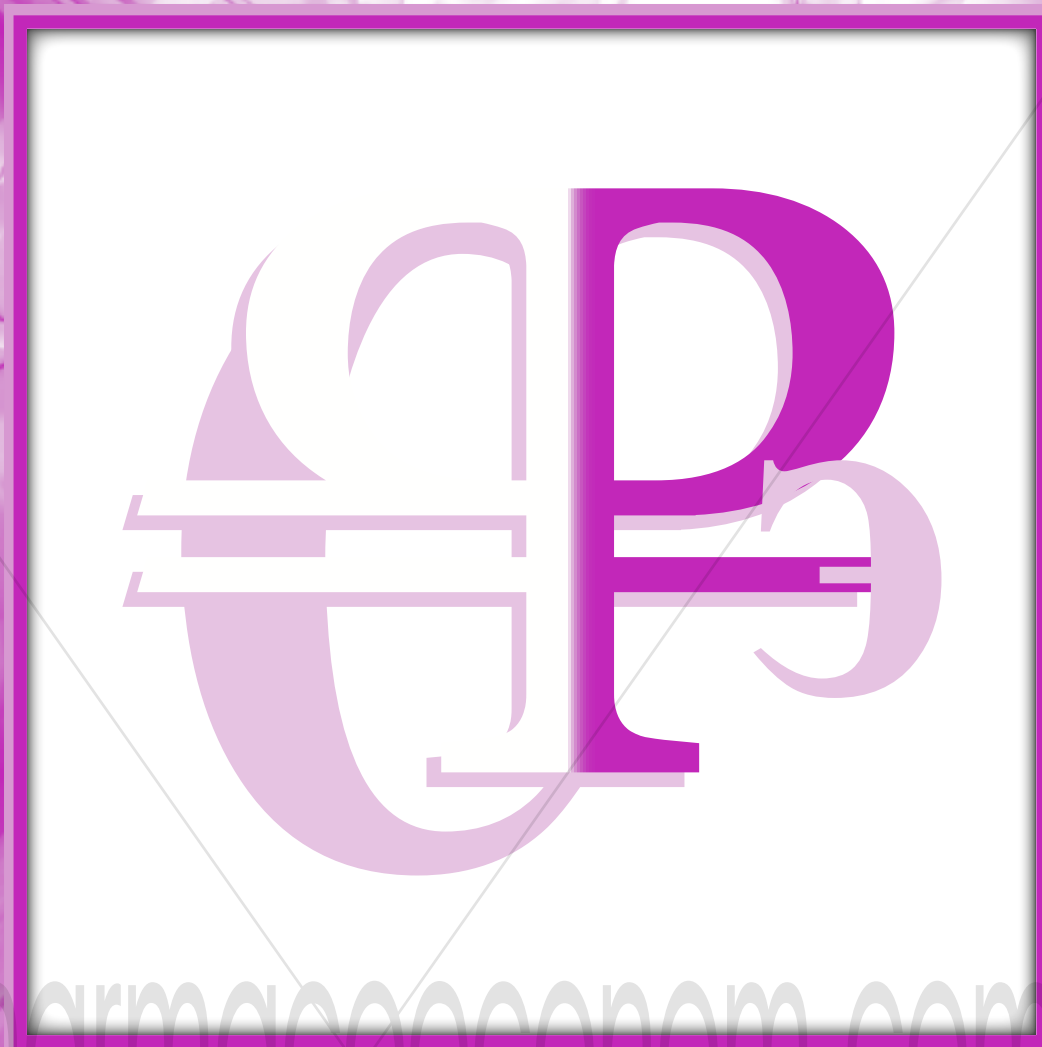


№2^{Том3}
2015

Фармакоэкономика
теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№2^{Volume3}
2015

- **IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**
г.УФА, 16-17 МАРТА 2015 года
- **ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КАДСИЛА (ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНЗИН) В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С HER2+ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Куликов А.Ю., Комаров И.А.

Лаборатория фармакоэкономических исследований, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2015.9>

Резюме:

Несмотря на достижения в диагностике и лечении, в настоящее время рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин и одной из наиболее частых причин смерти. В странах Западной Европы и Северной Америки заболевание является ведущей причиной смерти женщин 35-54 лет (20%), а после 55 лет - второй после сердечно-сосудистых заболеваний. Заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, начиная с 40 лет, и достигает пика в 60-65 лет. Целью исследования было определить с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественную схему лечения (Кадсила, лапатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин, капецитабин), используемую в лечении РМЖ у больных с HER2+ формой заболевания, на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни. Применение Кадсила в лечении РМЖ у больных с HER2+ формой заболевания позволило достичь наибольших значений добавленных лет жизни и наибольших значений добавленных лет качественной жизни в сравнении с применением схем лечения лапатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин или капецитабин. Согласно результатам анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность» было установлено, что по сравнению со схемами лечения с использованием ЛС лапатиниб+капецитабин, ЛС трастузумаб+капецитабин и ЛС капецитабин терапия ЛС Кадсила требует больших средств для достижения LYG и QALY, соответственно. Инкрементальные коэффициенты в обоих анализах превышают порог готовности платить для РФ.

Ключевые слова: анализ эффективности, анализ полезности, анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», рак молочной железы, оценка технологий здравоохранения, Кадсила, трастузумаб эмтанзин, лапатиниб, капецитабин, трастузумаб, фармакоэкономика, клиничко-экономический анализ.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы [1-4,7]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении, в настоящее время РМЖ является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин и одной из наиболее частых причин смерти. В странах Западной Европы и Северной Америки заболевание является ведущей

причиной смерти женщин 35-54 лет (20%), а после 55 лет - второй после сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, начиная с 40 лет, и достигает пика в 60-65 лет. Наиболее высокие показатели смертности женщин отмечены в возрасте 40-49 лет - 27,3%, 50-59 лет - 25,4%, 30-39 лет - 20%, 60-69 лет - 17%. Только в возрасте 70 лет и старше структура смертности женщин претерпела изменения: на первом месте - опухоли желудка (15,8%), на втором - опухоли молочной железы (12,3%) [8].

В России в 2013 году число вновь выявленных случаев рака молочной железы составило 57 307, при этом в 31,9% случаев заболевание диагностируется в III-IV стадии. Общее количество больных с диагнозом «рак молочной железы» составило 562 053 человек. При этом, показатель летальности на первом году с момента установки диагноза остается высоким – 3,7% [5].

Цель исследования – определить с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественную схему (Кадсила, лапатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин, капецитабин), используемую в лечении РМЖ у больных с HER2+ формой заболевания, на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Сбор и анализ данных клинической практики в отношении терапии HER2-положительного РМЖ в сравниваемых группах лечения (Кадсила, лапатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин, капецитабин).
2. Выбор критериев эффективности применения лекарственных средств (ЛС) Кадсила, лапатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин, капецитабин в лечении РМЖ.
3. Анализ затрат при использовании сравниваемых схем лечения в терапии HER2-положительного РМЖ.
4. Проведение следующих методов в рамках фармакоэкономического исследования: анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «влияния на бюджет».

Анализ эффективности

На основании проведенного информационного поиска были определены критерии эффективности и полезности, позволяющие провести фарма-

коэкономическую оценку применения сравниваемых технологий здравоохранения в лечении РМЖ у больных с HER2-положительной формой заболевания. В данном исследовании ими являлись такие показатели как LYG (добавленные годы жизни) и QALY (годы сохраненной качественной жизни) соответственно. Представленные в таблицах 1 и 2 значения были получены применительно к временному горизонту исследования, равному 7 годам, из расчета на лечение одного пациента.

Таблица 1 - Результаты анализа эфффективности для сравниваемых схем лечения РМЖ [15-20].

Параметр эфффективности (LYG)	Кадсила	Лопатиниб+капецитабин	Трастузумаб+капецитабин	Капецитабин
Значение в безпрогрессивный период, года	1,12	0,86	0,63	0,43
Значение после прогрессии заболевания, года	1,82	1,44	1,25	1,35
Итоговые показатели LYG	2,94	2,30	1,88	1,78

Как видно из представленных значений, применение Кадсилы в лечении HER2-положительного РМЖ позволило достичь наибольших значений добавленных лет жизни в сравнении с применением схем лечения лопатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин или капецитабин. При этом использование Кадсилы приводило к увеличению жизни пациента как в безпрогрессивный период, так и после прогрессии заболевания. Наименьшие значения LYG были получены в группе с применением капецитабина – 1,78. Несмотря на это, при данной схеме лечения выживаемость после прогрессии заболевания выше в сравнении с использованием схемы лечения трастузумаб+капецитабин.

Таблица 2 - Результаты анализа полезности для сравниваемых схем лечения [15-20].

Параметр полезности (QALY)	Кадсила	Лопатиниб+капецитабин	Трастузумаб+капецитабин	Капецитабин
Значение в безпрогрессивный период, года	0,90	0,65	0,47	0,32
Значение после прогрессии заболевания, года	0,97	0,77	0,66	0,72
Итоговые показатели QALY	1,87	1,42	1,13	1,04

Как видно из представленных значений, применение Кадсилы в лечении HER2-положительного РМЖ позволило достичь наибольших значений добавленных лет качественной жизни в сравнении с применением схем лечения лопатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин или капецитабин. При этом использование Кадсилы приводило к увеличению качества жизни пациента как в безпрогрессивный период, так и после прогрессии заболевания. Подобно представленным выше результатам анализа эфффективности, наименьшие значения QALY были получены в группе с применением капецитабина – 1,04. Несмотря на это, при данной схеме лечения качество жизни после прогрессии заболевания выше в сравнении с использованием схемы лечения трастузумаб+капецитабин.

Анализ затрат

Итоговое значение анализа затрат складывалось из затрат на основную фармакотерапию, затрат на введение сравниваемых ЛС и затрат на коррекцию побочных эфффектов, возникающих вследствие использования анализируемых технологий здравоохранения.

Временной горизонт в рамках настоящего исследования составил 7 лет. При этом была использована ставка дисконтирования, равная 3.5%. Полученные значения анализа затрат представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты проведенного анализа затрат в лечении HER2-положительного РМЖ, руб.

Параметр анализа затрат	Кадсила	Лопатиниб+капецитабин	Трастузумаб+капецитабин	Капецитабин
Затраты на основную фармакотерапию	7 456 306	2 218 093	912 459	104 876
Затраты на введение ЛС	1 905	0	1 083	0
Затраты на коррекцию побочных эфффектов, возникающих вследствие применения основной фармакотерапии	1 535	1 485	1 084	738
Итоговое значение анализа затрат	7 459 746	2 219 578	914 626	105 614

На основании полученных значений в рамках проведения анализа затрат было сделано заключение о том, что применение Кадсилы в лечении HER2-положительного в сравнении с применением схем лечения лопатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин или капецитабин требует больших итоговых затрат. Кроме того, использование Кадсилы приводит к большим затратам применительно к каждой проанализированной составляющей: стоимости основной фармакотерапии, стоимости введения сравниваемых ЛС и стоимости коррекции побочных эфффектов, возникающих вследствие использования анализируемых технологий здравоохранения.

При этом было отмечено, что наименьшие значения анализа затрат приходятся на схему лечения с использованием капецитабина – 105 614 руб. В данной группе лечения затраты оказались наименьшими не только при подсчете итогового значения, но и при анализе каждой составляющей.

Анализ «затраты-эфффективность»

Анализ «затраты-эфффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis) используется для оценки стоимости единичной эфффективности, представляемой сравниваемыми технологиями здравоохранения [6,10]. Данный вид фармакоэкономического анализа позволяет провести сравнение изучаемых технологий не только на основе итоговых значений анализа затрат, но и с помощью расчета коэффициента «затраты-эфффективность».

Коэффициент «затраты-эфффективность» определяется по формуле:

$$CER = \frac{Cost}{Ef}$$

где: CER – коэффициент «затраты-эфффективность»;

Cost – затраты на изучаемую технологию, руб.;

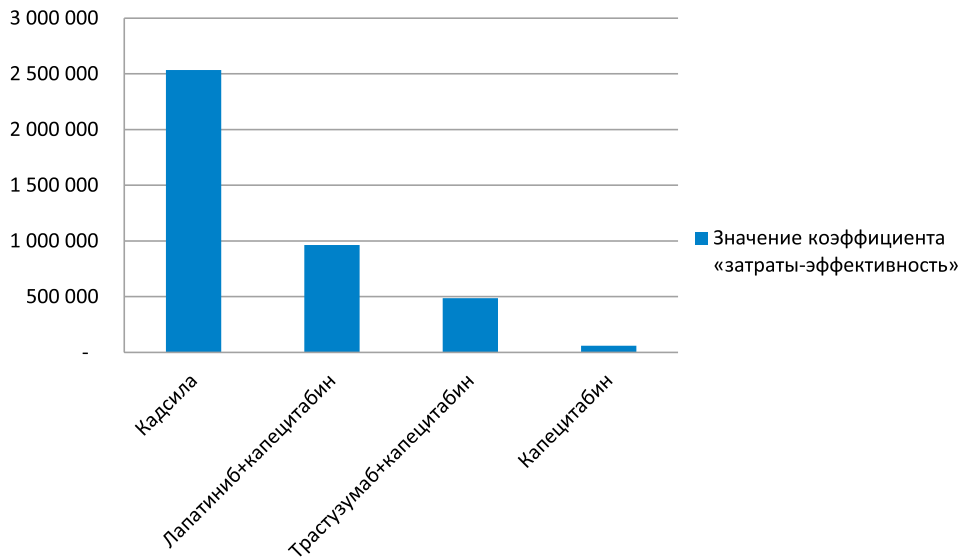
Ef – показатель эфффективности изучаемой технологии.

Таким образом, в ходе проведения настоящего исследования были определены значения коэффициентов «затраты-эфффективность» в лечении HER2-положительного РМЖ с применением схем лечения ЛС Кадсила, лопатиниб+капецитабин, трастузумаб+капецитабин или капецитабин. В качестве критерия эфффективности использовали значения добавленных лет жизни (таблица 4, рисунок 1).

Таблица 4 - Результаты анализа «затраты-эфффективность» (критерий эфффективности - добавленные годы жизни).

Параметр	Кадсила	Лопатиниб+капецитабин	Трастузумаб+капецитабин	Капецитабин
Затраты, руб.	7 459 746	2 219 578	914 626	105 614
LYG	2,94	2,30	1,88	1,78
Значение коэффициента «затраты-эфффективность»	2 534 090	964 642	486 603	59 471

Рисунок 1. Значения коэффициентов «затраты-эффективность» из расчета на одного пациента



Как видно из представленных результатов, наименьших затрат для достижения года добавленной жизни требует схема с использованием капецитабина. Однако, применение Кадсилы, наряду с самыми высокими затратами, характеризуется достижением также наибольшей эффективности, выраженной в максимальных для сравниваемых альтернатив значениях добавленных лет жизни.

Далее были рассчитаны значения инкрементальных коэффициентов «затраты-эффективность» для сравниваемых технологий здравоохранения. Применительно к использованию самой эффективной схемы лечения (с использованием Кадсилы) полученные результаты за один LYG составили 8 151 824 руб. в сравнении со схемой лапатиниб+капецитабин, 6 150 597 руб. в сравнении со схемой трастузумаб+капецитабин и 6 297 111 руб. в сравнении с ЛС капецитабин.

Анализ «затраты-полезность»

В ходе проведения фармакоэкономического исследования был выполнен анализ «затраты-полезность» из расчета лечения одного пациента с HER2-положительным РМЖ. Результаты анализа «затраты-полезность» (CUA) и инкрементального анализа «затраты-полезность» (ICUR) выражаются в виде соответствующих коэффициентов, которые рассчитывают по следующим формулам [9.11]:

$$CUR = DC/Ut,$$

$$ICUR = (DC1 - DC2)/(Ut1 - Ut2),$$

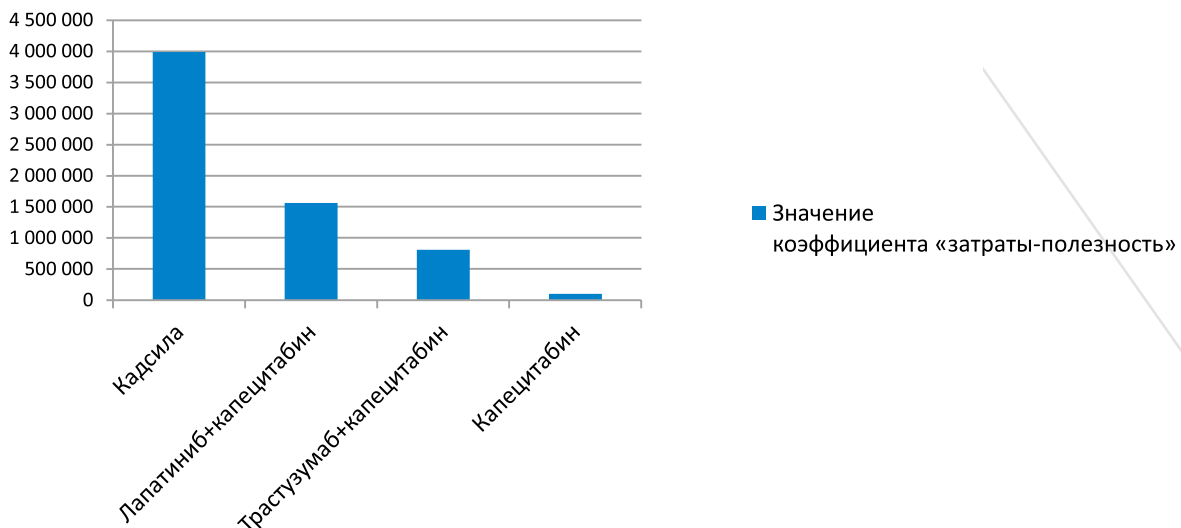
где CUR – коэффициент «затраты-полезность» (выявляет затраты, необходимые на единицу полезности - QALY);
 ICUR – инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» (демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы полезности);
 DC1– прямые затраты при первом методе лечения;
 DC2– прямые затраты при втором методе лечения;
 Ut1 и Ut2 – полезность при первом и втором методах лечения (значения показателя QALY).

Таким образом, в ходе проведения настоящего исследования были определены значения коэффициентов «затраты-полезность» для сравниваемых схем лечения HER2-положительного РМЖ. В качестве критерия полезности использовали значения QALY (таблица 5, рисунок 2).

Таблица 5 - Результаты анализа «затраты-полезность» (критерий полезности – QALY)

Параметр	Кадсила	Лапатиниб+капецитабин	Трастузумаб+капецитабин	Капецитабин
Затраты, руб.	7 459 746	2 227 197	919 173	109 501
QALY	1,87	1,42	1,13	1,04
Значение коэффициента «затраты-полезность»	3 989 169	1 563 083	809 403	101 552

Рисунок 2. Значения коэффициентов «затраты-полезность» из расчета на одного пациента



Как видно из представленных результатов, наименьших затрат для достижения QALY требует схема с использованием капецитабина. Однако, применение Кадсилы, наряду с самыми высокими затратами, характеризуется достижением также наибольшей полезности, выраженной в максимальных для сравниваемых альтернатив значениях QALY.

Далее были рассчитаны значения инкрементальных коэффициентов «затраты-полезность» для сравниваемых технологий здравоохранения. Применительно к использованию схемы лечения, обладающей максимальной полезностью (с использованием Кадсилы), полученные результаты за один QALY составили 11 683 769 руб. в сравнении со схемой лапатиниб+капецитабин, 8 906 925 руб. в сравнении со схемой трастузумаб+капецитабин и 8 835 356 руб. в сравнении с ЛС капецитабин.

Анализ «влияния на бюджет»

Использование анализа «влияния на бюджет» подразумевает оценку всех видов расходов, связанных с внедрением новой схемы лечения относительно всех видов расходов уже существующей схемы лечения [2]. Расчет расходов производится с использованием формулы:

$$BIA = Cost1 - Cost2, \text{ где}$$

Cost1 - общая стоимость первого метода лечения (руб.);

Cost2 - общая стоимость второго метода лечения (руб.);

BIA (Budget Impact Analysis) - результат анализа «влияния на бюджет» (руб.).

По результатам анализа «влияния на бюджет» было установлено, что при сравнении схемы терапии ЛС Кадсила разница в требуемых бюджетных средствах составила 5 240 168 руб. в сравнении со схемой лечения ЛС лапатиниб+капецитабин, 6 545 120 руб. в сравнении с ЛС трастузумаб+капецитабин и 7 354 132 руб. в сравнении с ЛС капецитабин из расчета на лечение одного пациента с HER2-положительным РМЖ (временной горизонт исследования – 7 лет).

Результаты

1. По результатам проведенного анализа затрат были получены следующие значения стоимости лечения РМЖ (временной горизонт исследования – 7 лет): 7 459 746 руб. в группе ЛС Кадсила, 2 219 578 руб. в группе ЛС лапатиниб+капецитабин, 914 626 руб. в группе ЛС трастузумаб+капецитабин и 105 614 руб. в группе ЛС капецитабин.
2. По результатам анализа «затраты-эффективность» было установлено, что коэффициенты «затраты-эффективность» (критерий эффективности – добавленные годы жизни, LYG) были равны следующим значениям (временной горизонт исследования – 7 лет): 2 534 090 в группе ЛС Кадсила, 964 642 в группе ЛС лапатиниб+капецитабин, 486 603 в группе ЛС трастузумаб+капецитабин и 59 471 в группе ЛС капецитабин. Применительно к использованию самой эффективной схемы лечения (ЛС Кадсила) значения инкрементальных коэффициентов «затраты-эффективность» составили 8 151 824 в сравнении со схемой лапатиниб+капецитабин, 6 150 597 в сравнении со схемой трастузумаб+капецитабин и 6 297 111 в сравнении с ЛС капецитабин.
3. По результатам анализа «затраты-полезность» установили, что коэффициенты «затраты-полезность» (критерий полезности – QALY) были равны следующим значениям (временной горизонт исследования – 7 лет): 3 989 169 в группе ЛС Кадсила, 1 563 083 в группе ЛС лапатиниб+капецитабин, 809 403 в группе ЛС трастузумаб+капецитабин и 101 552 в группе ЛС капецитабин. Применительно к использованию схемы лечения, обладающей максимальной полезностью (ЛС Кадсила), значения инкрементальных коэффициентов «затраты-полезность» составили 11 683 769 в сравнении со схемой лапатиниб+капецитабин, 8 906 925 в сравнении со схемой трастузумаб+капецитабин и 8 835 356 в сравнении с ЛС капецитабин.
4. По результатам анализа «влияния на бюджет» определили, что применительно к использованию ЛС Кадсила разница в требуемых бюджетных средствах составила 5 240 168 руб. в сравнении с группой лапатиниб+капецитабин, 6 545 120 руб. в сравнении с группой трастузумаб+капецитабин и 7 354 132 руб. в сравнении с группой ЛС капецитабин из расчета на лечение одного пациента с РМЖ (временной горизонт исследования – 7 лет).

Обсуждение

Согласно расчетам, проведенным с учетом общего количества пациентов с метастатическим РМЖ, метастатическим HER2-положительным и вероятностей получения первой и второй линий терапии, а также предшествовавшего лечения трастузумабом и таксанами, всего в Российской Федерации применение Кадсилы требуется для 2 501 пациентки, что потребует расхода 18 656 824 939 руб. из расчета лечения на протяжении 7 лет.

Монотерапия препаратом Кадсила® эффективна в сложной для лечения группе пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, у которых прогрессирование заболевания выявлено во

время или в течение 6 месяцев после завершения адьювантной терапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов, т.е. в случае неэффективности стандартной адьювантной терапии.

Согласно расчетам, проведенным с учетом общего количества пациентов с РМЖ, HER2-положительным РМЖ, вероятностей получения и прогрессирования на стандартной адьювантной терапии с включением трастузумаба и препарата из группы таксанов или в течение 6 месяцев после нее, всего в Российской Федерации применение Кадсилы только в этом показании требуется для 177 пациентов, что потребует расхода 1 320 375 056 руб. из расчета лечения на протяжении 7 лет. На сегодняшний день в России не существует других зарегистрированных для применения вариантов лекарственной терапии для этой категории пациентов.

Литература

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. / Под редакцией М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001, стр. 317. [Volkova M.A. Klinicheskaya onkogematologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. / Pod redakciej M.A.Volkovoj. M.: Medicina, 2001, str. 317.]
2. Демидов С.М. Результаты лечения больных молодого возраста с местно-распространенным раком молочной железы / Материалы XII Российского онкологического конгресса. Москва, 2008, стр. 168 [Demidov S.M. Rezul'taty lecheniya bol'ny'x molodogo vozrasta s mestno-rasprostranenny'm rakom molochnoj zhelezy' / Materialy` XII Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. Moskva, 2008, str. 168].
3. Демидов С.М., Лан С.А. Результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы / Уральский Медицинский Журнал. – 2008, №11 (51) [Demidov S.M., Lan S.A. Rezul'taty` lecheniya bol'ny'x mestno-rasprostranenny'm rakom molochnoj zhelezy' / Ural'skij Medicinskij Zhurnal. – 2008, №11 (51)].
4. Зотов А.С. Мастопатии и рак молочной железы – краткое руководство / А.С. Зотов, Е.О. Белик, Москва, 2005, стр. 67 [Zotov A.S. Mastopatii i rak molochnoj zhelezy' – kratkoe rukovodstvo / A.S. Zotov, E.O. Belik, Moskva, 2005, str. 67].
5. Каприн и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под редакцией А.Д. Каприн и др., – Москва 2014 [Kaprin i dr. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2013 godu. Pod redakciej A.D. Kaprina i dr., – Moskva 2014].
6. Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №2. - С.9-15 [Kulikov A.Yu., Litvinenko M.M. Metodologicheskie osnovy` modelirovaniya pri provedenii farmakoe`konomicheskix issledovaniy: raznye urovni slozhnosti i raznaya cennost` poluchenny'x rezul'tatov // Farmakoe`konomika: teoriya i praktika. - 2014. - T.2, №2. - S.9-15].
7. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. /Под редакцией Н.И. Переводчиковой. 2 издание. М.: практическая медицина. 2005, стр. 699 [Perevodchikova N.I. Rukovodstvo po ximioterapii opuxolevy'x zaboлевaniy. /Pod redakciej N.I. Perevodchikovoj. 2 izdanie. M.: prakticheskaya medicina. 2005, str. 699].
8. Петерсон С., Малигин С. Рак молочной железы. Эпидемиология и вторичная профилактика//Медицинская газета, № 68, 2006 [Peterson S., Maly'gin S. Rak molochnoj zhelezy'. E`pidemiologiya i vtorichnaya profilaktika//Medicinskaya gazeta, № 68, 2006].
9. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с. [Xabriev R.U., Kulikov A.Yu., Arinina E.E. Metodologicheskie osnovy` farmakoe`konomicheskogo analiza. M.: Medicina, 2011. 128 s.].
10. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №2. - С.23-27 [Yagudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikov I.V. Metodologicheskie osnovy` analiza «zatraty`-e`ffektivnost`» // Farmakoe`konomika: teoriya i praktika. - 2014. - T.2, №2. - S.23-27].
11. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №3. - С.4-8 [Yagudina R.I., Serpik V.G. O vozmozhnost yax sovmeshheniya analiza «vliyaniya na byudzhel`» i analiza «zatraty`-e`ffektivnost`» - sozdanie «3D» farmakoe`konomicheskoy modeli // Farmakoe`konomika: teoriya i praktika. - 2014. - T.2, №3. - S.4-8].
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. Фар-



макоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010. Т. 3. № 4. С. 8-12 [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Novikov I.V. *Sovremennaya metodologiya analiza chuvstvitel'nosti v farmakoe`konomicheskix issledovaniyax. Farmakoe`konomika. Sovremennaya farmakoe`konomika i farmakoe`pidemiologiya.* 2010. Т. 3. № 4. С. 8-12].

13. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №1. - С.5-12 [Yagudina R.I., Serpik V.G., Kulikov A.Yu. *Farmakoe`konomika dlya organizatorov zdoravoohraneniya. Algoritm prinyatiya reshenij na osnove farmakoe`konomicheskoy ocenki. // Farmakoe`konomika: teoriya i praktika.* - 2014. - Т.2, №1. - С.5-12].

14. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №1. - С.7-11 [Yagudina R.I., Babij V.V. *Metodologicheskie osnovy` analiza e`ffektivnosti medicinskih texnologij pri provedenii farmakoe`konomicheskix issledovaniy // Farmakoe`konomika: teoriya i praktika.* - 2015. - Т.3, №1. - С.7-11].

15. Baselga, Jose et al. (2012). Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.*

16. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clinical Epidemiology.* 50(6): 683-691.

17. Lloyd A, Nafees B, Narewska J et al. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 95; 683 – 90.

18. Pivot X. (2012) CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC), treated with Lapatinib plus Capecitabine (LC) versus Trastuzumab plus Capecitabine (TC). ESMO 2012 Congress session.

19. Roche (2012) Systematic Review of HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer randomized controlled trials (elizabeth.benito_garcia@roche.com).

20. Von Minckwitz, G. (2008) Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *Journal Clinical Oncology* 26: (May 20 suppl); abstr 1025).

www.pharmaco-econom.com