

№4 ^{Том4}
2016

Фармакоэкономика
теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№4 ^{Volume4}
2016

- АНАЛИЗ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ НА БАЗЕ НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКИ «ELIBRARY.RU» (РИНЦ) ЗА ПЕРИОД С 2005 ПО 2015 гг.
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

АНАЛИЗ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ЦЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИПИЛИМУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Куликов А.Ю.¹, Скрипник А.Р.²

¹ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации

Резюме:

Меланома кожи – злокачественная опухоль, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. По данным российской статистики заболеваемость меланомой в 2014 г. составила 9390 новых случаев [4]. За период с 2004-2014 гг. показатель распространенности меланомы на 100 тыс. человек в среднем за год увеличивается на 4,2%. Высокая распространенность меланомы и зачастую неблагоприятный прогноз ее течения диктуют необходимость поиска инновационных методов лечения и применения высокотехнологичных лекарственных препаратов.

Целью данного исследования являлся анализ относительной ценности применения препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой среди всей группы онкологических препаратов, отобранных для сравнения. Анализ относительной ценности позволяет оценить место препарата во всей группе препаратов сравнения по отношению к их клинической эффективности и экономической затратности с использованием статистических методов обработки данных. В то же время данный вид анализа не предполагает ни систематизацию данных клинических исследований, ни рандомизацию групп пациентов и не может рассматриваться в качестве альтернативы традиционно используемым наукоемким методам фармакоэкономического анализа прямого и непрямого сравнения двух и более медицинских технологий.

Ключевые слова: клиничко-экономический анализ, анализ затрат, анализ относительной ценности, иммуноонкология, метастатическая меланома, долгосрочная выживаемость.

Введение

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже [1]. Более 90% случаев меланомы приходится именно на кожную форму меланомы, в связи с чем она является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения [1].

По данным российской статистики в 2014 г. выявлено 9390 новых случаев меланомы кожи [4]. Показатель распространенности меланомы на 100 тыс. больных и индекс накопления контингента больных со злокачественным образованием с каждым годом увеличиваются (Рис. 1). За период 2004-2014 гг. показатель распространенности меланомы на 100 тыс. человек увеличивается в среднем на 4,2% за год.

В структуре злокачественных новообразований кожи на долю меланомы приходится не более 10 %, однако 80 % смертей в данной группе заболеваний происходит именно по причине меланомы [6].

Препарат ипилимумаб (Ервой®) является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, селективно связывающимся с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4), который является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб ингибирует CTLA-4 и блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хэлперов, которые в свою очередь вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Кроме того ипилимумаб селективно уменьшает количество Т регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопу-



Рисунок 1. Показатели распространенности меланомы кожи на 100 тыс. населения и индекс накопления контингента больных с меланомой в Российской Федерации

холевых Т-хэлперов к Т регуляторам, что способствует гибели опухолевых клеток.

В настоящее время ипилимумаб зарегистрирован в РФ для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. Ипилимумаб стал первым препаратом иммуноонкологического направления, показавшим долговременную общую выживаемость пациентов, по результатам 12 рандомизированных клинических исследований II и III фазы. По результатам исследований ипилимумаб продемонстрировал 3-х летнюю выживаемость у 22% пациентов, при этом ожидаемая 5-ти и 7-ми летняя выживаемость составила 17-20% [9].

В механизме действия ипилимумаба нет прямого противоопухолевого воздействия и его эффект развивается посредством активации противоопухолевого иммунитета, что занимает определенное время.

Одной из отличительных особенностей ипилимумаба является наличие кривой выживаемости с характерным выходом на плато после 3 – летнего периода наблюдения, что ранее не было продемонстрировано у других противоопухолевых препаратов. Однако, выход на плато появляется после установленного значения показателя медианы общей выживаемости, поэтому традиционный критерий эффективности “медиана общей выживаемости” не может быть ключевым параметром для оценки эффективности иммуноонкологической терапии. Так, например, в исследовании третьей фазы ипилимумаба (MDX010-020) медиана общей выживаемости среди пациентов, получавших только ипилимумаб составила 10,1 месяца (N=137) по сравнению с 6,4 месяца в контрольной группе (N=136). В то же время, отдаленные результаты наглядно демонстрируют, что среди пациентов, для которых срок наблюдения составил более 3-х лет на момент оценки данных исследования, 13 из 53 пациентов (25%) в группе ипилимумаба оставались живы в течение 3-х и более лет по сравнению с 5 из 50 пациентов, в контрольной группе (10%), данное положение совершенно не отражается при оценке медианы общей выживаемости [10, 11]. Таким образом с точки зрения оценки долгосрочной выживаемости пациентов при проведении иммуноонкологической терапии целесообразно использовать параметр общей выживаемости в качестве основного критерия эффективности лечения. Использование альтернативных критериев оценки, таких как общая однолетняя и общая двухлетняя выживаемость позволяют оценить эффективность иммуно-онкологической терапии.

Цель и задачи исследования.

Целью данного исследования являлось проведение анализа относительной ценности применения препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой среди всей группы онкологических препаратов, отобранных для сравнения.

Задачи исследования:

1. Информационный поиск и выбор критериев эффективности.
2. Определение перечня препаратов для сравнения.
3. Расчет стоимости применения препаратов.
4. Проведение анализа относительной ценности.

Результаты

Определение перечня препаратов сравнения

Для составления перечня препаратов сравнения (табл. 1) использовались следующие критерии:

- регистрация в РФ в течение 2005-2015 гг.;
- показания к применению: терапия метастазирующих и/или неоперабельных злокачественных новообразований, а также рефрактерных гематологических злокачественных заболеваний;
- наличие клинических исследований 3 фазы, в которых при оценке эффективности в качестве одной из первичных или вторичных конечных точек использовали параметр общей выживаемости (OS – overall survival);
- наличие кривой общей выживаемости Каплана-Майера.

Таблица 1. Перечень препаратов

Авастин – Бевацизумаб	Зелбораф – Вемурафениб
Алимта – Пеметрексед	Зитига – Абиратерон
Афинитор – Эверолимус	Инлита – Акситиниб
Бейодайм – Пертузумаб + Трастузумаб	Иресса – Гефитиниб
Вайдаза – Азацитидин	Кадсила – Трастузумаб эмтанзин
Вектибикс – Панитумумаб	Ксалкори – Кризотиниб
Вотриент – Пазопаниб	Нексавар – Сорафениб
Герцептин – Трастузумаб	Ревлимид – Леналидомид
Гиотриф – Афатиниб	Сутент – Сунитиниб
Джевтана – Кабазитаксел	Тайверб – Лапатиниб
Ервой – Ипилимумаб	Тарцева – Эрлотиниб
Жавлор – Винфлунин	Тафинлар – Дабрафениб
Залтрап – Афлиберцепт	Эрбитукс – Цетуксимаб

В финальный список препаратов сравнения вошли 26 торговых наименований препаратов (табл. 1), причем некоторые препараты рассматривались с позиции разных показаний. Так, например, препарат бевацизумаб рассматривался для терапии пациентов с колоректальным раком, для пациентов с немелкоклеточным раком легкого и для пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Фармакоэкономический расчет проводился отдельно для каждой нозологии. На рисунке 2 приведено долевое распределение препаратов в рамках онкологических нозологий – лидирующую позицию занимают препараты в терапии немелкоклеточного рака легкого, на долю препаратов для лечения меланомы приходится 8% в общей структуре.

Анализ эффективности

Данные по эффективности, используемые в исследовании, были взяты из зарубежной модели «Relative Value Analysis» (анализ относи-



Рисунок 2. Долевое распределение препаратов в рамках онкологических нозологий

тельной ценности), разработанной клинико-исследовательской организацией «Parexel» [3].

В онкологии существуют традиционно используемые критерии оценки эффективности применяемой терапии:

- медиана общей выживаемости – соответствует периоду времени который переживает половина пациентов
- средняя общая выживаемость,
- годовичная выживаемость,
- двухгодичная выживаемость

Проведение анализа относительной ценности также в полной мере наглядно демонстрирует значимость именно результатов долгосрочной общей выживаемости при терапии препаратом ипилимумаб по сравнению с другими критериями эффективности для всех онкологических препаратов из группы сравнения. Проведение данного анализа необходимо поскольку разница в общей выживаемости при использовании препарата ипилимумаб по сравнению с препаратами контроля возникает рано и сохраняется на протяжении всей длительности ответа пациентов на терапию, в то время как медиана общей выживаемости не учитывает долгосрочный эффект, достигнутый пациентами, получавшими терапию ипилимумабом. На рисунке 3 представлены данные по долгосрочной выживаемости пациентов, получавших терапию ипилимумабом.

Таким образом в качестве критериев оценки эффективности были выбраны следующие параметры:

- средняя общая выживаемость,
- годовичная выживаемость,
- двухгодичная выживаемость

Анализ затрат

По выбранным критериям эффективности ипилимумаб по сравнению с другими препаратами из группы сравнения демонстрирует улучшение общей выживаемости, годовичной и двухгодичной выживаемости пациентов.

Следующим этапом проведения анализа относительной ценности было проведение анализа затрат. Так как лекарственные средства из установленного перечня применяются по различным показаниям, было принято учитывать только прямые затраты, а именно курсовую стоимость препаратов. Для сопоставления относительной ценности ипилимумаба по сравнению с другими препаратами из группы сравнения затраты на лечение как в течение месяца, так и на весь курс были просчитаны для каждого препарата отдельно. Стоимость терапии за месяц определялась стоимостью терапии за цикл в соответствии с данными о дозировке и количестве дней в месяц, в которые предполагается введение препарата (количество дней в месяц принималось 30,4). Для некоторых препаратов, главным образом инъекционных, доза в соответствии с инструкцией по применению рассчитывалась на вес или площадь поверхности тела пациента.

Для расчета стоимости были использованы данные из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

(ЖНВЛП) (www.grls.rosminzdrav.ru) с учетом НДС (10%) или цены государственных тендеров для препаратов, не состоящих в перечне ЖНВЛП, цена препарата ипилимумаб была взята из прайс-листа компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб». В расчетах данного фармакоэкономического анализа были приняты следующие допущения: средний расчетный вес пациента – 70 кг, а средняя расчетная поверхность тела – 1,7 м².

Для оценки относительной экономической ценности препарата ипилимумаб среди всех онкологических препаратов из группы сравнения данные по клинической эффективности соотносились с данными по курсовой стоимости терапии тем или иным препаратом. Для каждого препарата из группы сравнения стоимость терапии за курс была оценена на основании данных о дозировке, режиме введения и продолжительности лечения (в соответствии с данными клинических исследований – приложение 1) и стоимости за упаковку препарата (цены для расчетов принимались на основании опубликованных в открытых источниках данных). Чтобы оценить относительную ценность препарата ипилимумаб по отношению к другим препаратам из группы сравнения, для каждого онкологического препарата по каждому из выбранных критериев клинической эффективности на оси X были обозначены затраты на курс терапии, а на оси Y данные по улучшению того или иного показателя клинической эффективности. На каждом из графиков была построена линия регрессии, так называемая «линия тренда», которая отображает среднее значение выбранного параметра клинической эффективности при заданной курсовой стоимости. Данная линия тренда позволяет в рамках выбранного критерия эффективности разделить все препараты из группы сравнения по соотношению затраты-эффективность на «выше среднего» и «ниже среднего».

В таблице 3 представлены рассчитанные на основании допущений результаты курсовой стоимости препаратов.

Курсовая стоимость применения препарата ипилимумаб составила 5 064 880 руб. во второй линии терапии. При этом среди всей группы препаратов сравнения самая высокая курсовая стоимость составила 10 503 731 рублей для препарата леналидомид в терапии множественной миеломы, а самая низкая 25 813 рублей для препарата пеметрексед в терапии немелкоклеточного рака легкого.

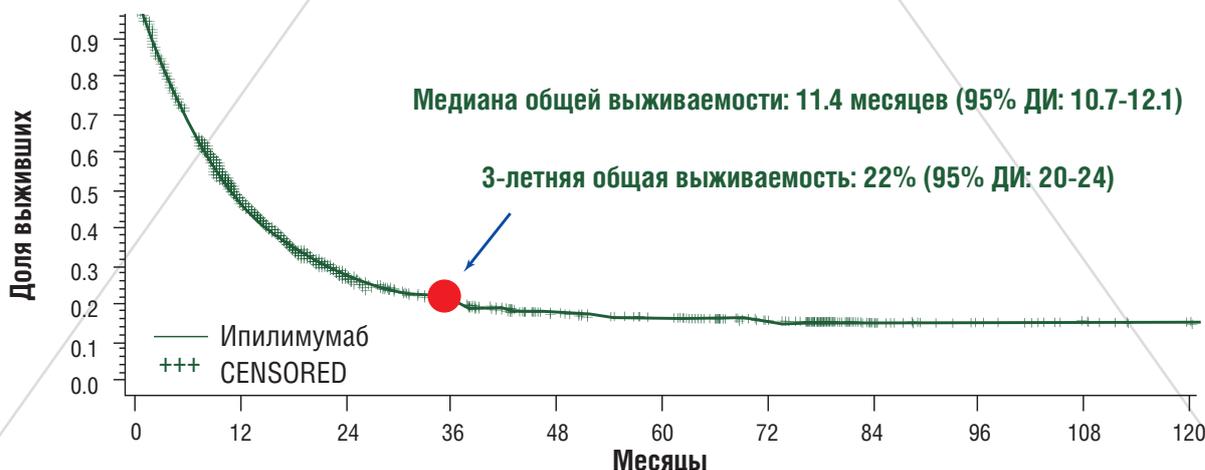


Рисунок 3. Ипилимумаб демонстрирует устойчивую долгосрочную выживаемость у отдельной группы пациентов [9]

Таблица 3. Результаты проведенного анализа затрат, руб.¹

Торговое наименование	МНН	Тип опухоли	Линия терапии	Стоимость терапии, руб.
Авастин	Бевацизумаб	Колоректальный рак (КРР)	1L	1 457 444
Авастин	Бевацизумаб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	1L	1 326 738
Авастин	Бевацизумаб	Почечно-клеточный рак (ПКР)	1L	2 698 659
Алимта	Пеметрексед	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	1L	32 266
Алимта	Пеметрексед	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	2L	25 813
Алимта	Пеметрексед	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	Поддерживающая	32 266
Афинитор	Эверолимус	Почечно-клеточный рак (ПКР)	2L	41 785
Афинитор	Эверолимус	Рак молочной железы (РМЖ)	2L+	70 270
Бейодайм	Пертузумаб+ Трастузумаб	Рак молочной железы (РМЖ)	1L	9 244 390
Вайдаза	Азациитидин	Миелодиспластический синдром (МДС)	1L	4 137 046
Вектибикс	Панитумумаб	Колоректальный рак (КРР)	1L	2 232 644
Вотриент	Пазопаниб	Почечно-клеточный рак (ПКР)	1L/2L	809 641
Герцептин	Трастузумаб	Рак молочной железы (РМЖ)	1L	562 126
Герцептин	Трастузумаб	Рак желудка (РЖ)	1L	573 301
Гиотриф	Афатиниб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	1L	1 131 130
Джевтана	Кабазитаксел	Рак предстательной железы (РПЖ)	2L	1 955 013
Ервой	Ипилимумаб	Меланома	2L	5 064 880
Жавлор	Винфлунин	Переходноклеточный рак мочевого пузыря (РМП)	2L	413 751
Залтрап	Афлиберцепт	Колоректальный рак (КРР)	2L	1 760 786
Зелбораф	Вемурафениб	Меланома	1L	4 389 003
Зитига	Абиратерон	Рак предстательной железы (РПЖ)	2L/3L	1 673 872
Инлита	Акситиниб	Почечно-клеточный рак (ПКР)	2L	53 066
Иресса	Гефитиниб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	1L	497 960
Кадсила	Трастузумаб эмтанзин	Рак молочной железы (РМЖ)	2L+	3 200 968
Ксалкори	Кризотиниб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	2L	4 711 842
Нексавар	Сорафениб	Печеночно-клеточный рак (ГЦР)	1L	772 722
Нексавар	Сорафениб	Почечно-клеточный рак (ПКР)	2L	801 881
Ревлимид	Леналидомид	Множественная миелома (ММ)	2L+	5 783 662
Ревлимид	Леналидомид	Множественная миелома (ММ)	1L	10 503 731
Сутент	Сунитиниб	Почечно-клеточный рак (ПКР)	1L	1 689 993
Тайверб	Лапатиниб	Рак молочной железы (РМЖ)	1L	1 322 662
Тарцева	Эрлотиниб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	1L	778 240
Тарцева	Эрлотиниб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	2L/3L	151 200
Тарцева	Эрлотиниб	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	Поддерживающая	229 600
Тафинлар	Дабрафениб	Меланома	1L	1 398 400
Эрбитукс	Цетуксимаб	Колоректальный рак (КРР)	1L	3 473 097
Эрбитукс	Цетуксимаб	Рак головы и шеи (ОГШ)	1L	1 636 432

¹ 1L – первая линия терапии, 2L – вторая линия терапии



Улучшение средней общей выживаемости

На рисунке 4 отображена относительная ценность всех препаратов из группы сравнения по критерию улучшения средней общей выживаемости.

Необходимо отметить, что для большинства препаратов курсовая стоимость препаратов находится в пределах 2 млн. руб., а показатель улучшения средней общей выживаемости составляет 4 месяца.

Препарат ипилимумаб находится выше линии тренда, то есть при данной курсовой стоимости применения лекарственного препарата, показатель улучшения средней общей выживаемости превосходит соответствующее ожидаемое значение.

Сравнивая значения эффективности препарата ипилимумаб по критерию улучшения средней общей выживаемости с другими препаратами, показанными для терапии меланомы – вемурафениб и дабрафениб, можно сделать следующие выводы:

- эффективность препарата ипилимумаб во второй линии терапии меланомы превосходит эффективность препарата вемурафениб в первой линии терапии меланомы в четыре раза, при этом курсовая стоимость

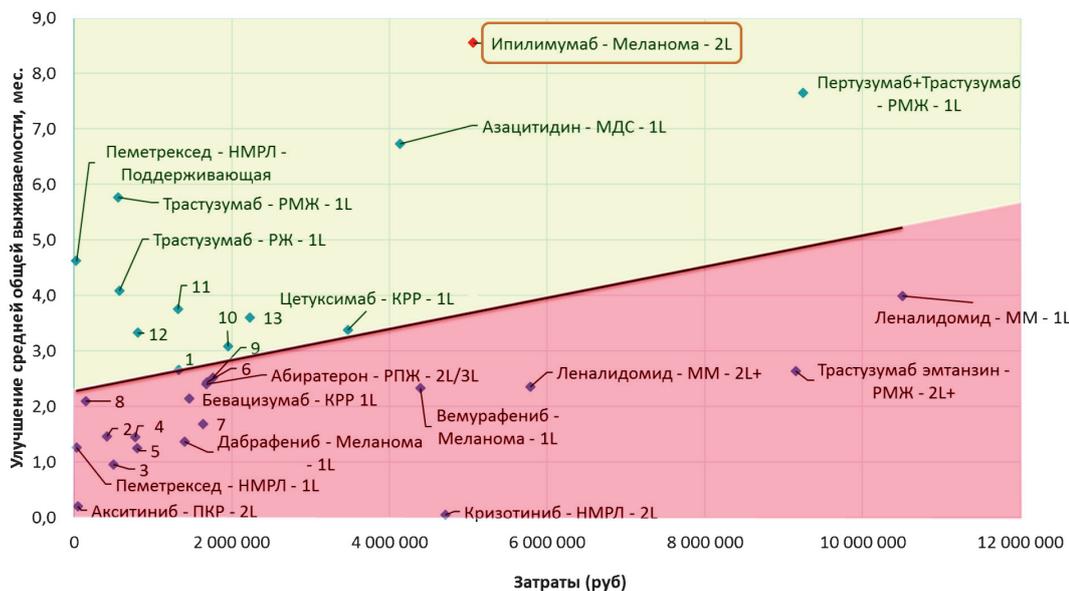
применения ипилимумаба выше всего на 15%.

- эффективность препарата дабрафениб по критерию улучшения средней общей выживаемости значительно ниже ожидаемой при заданной курсовой стоимости.

Улучшение одногодичной выживаемости

На рисунке 5 показаны соотношения затрат и эффективности препаратов всей группы сравнения по критерию улучшения одногодичной выживаемости. Для большинства препаратов курсовая стоимость препаратов находится в пределах 2 млн. руб., при этом эффективность по критерию улучшения одногодичной выживаемости для более чем 50% препаратов превосходит среднее ожидаемое значение.

Соотношение эффективности по показателю улучшения одногодичной выживаемости для препарата ипилимумаб сопоставимо со значением данного показателя для препарата вемурафениб. При этом эффективность ипилимумаба по критерию улучшения одногодичной выживаемости значительно превосходит соответствующее значение для вемурафениба при увеличении курсовой стоимости на 15%.



Примечание: 1 – Бевацизумаб - НМРЛ - 1L; 2 – Винфлуин - РМП - 2L; 3 – Гефитиниб - НМРЛ - 1L; 4 – Сорафениб - ГЦР - 1L; 5 – Сорафениб - ПКР - 2L; 6 – Сунитиниб - ПКР - 1L; 7 – Цетуксимаб - ОГШ - 1L; 8 – Эрлотиниб - НМРЛ - 2L/3L; 9 – Афлиберцепт - КРР - 2L; 10 – Кабазитаксел - РПЖ - 2L; 11 – Лапатиниб - РМЖ - 1L; 12 – Пазопаниб - ПКР - 1L/2L; 13 – Панитумумаб - КРР 1L

Рисунок 4. Анализ относительной ценности ипилимумаба по показателю улучшения средней общей выживаемости.



Примечание: 1 – Бевацизумаб - КРР 1L; 2 – Бевацизумаб - НМРЛ - 1L; 3 – Гефитиниб - НМРЛ - 1L; 4 – Пеметрексед - НМРЛ - 1L; 5 – Сорафениб - ГЦР - 1L; 6 – Сорафениб - ПКР - 2L; 7 – Сунитиниб - ПКР - 1L; 8 – Трастузумаб - РМЖ - 1L; 9 – Цетуксимаб - ОГШ - 1L; 10 – Эверолимус - ПКР - 2L; 11 – Эрлотиниб - НМРЛ - 1L; 12 – Эрлотиниб - НМРЛ - 2L/3L; 13 – Эрлотиниб - НМРЛ - Поддерживающая; 14 – Афлиберцепт - КРР - 2L; 15 – Лапатиниб - РМЖ - 1L; 16 – Пазопаниб - ПКР - 1L/2L.

Рисунок 5. Анализ относительной ценности ипилимумаба по показателю улучшения одногодичной выживаемости.

Необходимо отметить, что согласно данным, представленным на рисунке 5 большинство самых дорогих препаратов, в целом являются наименее эффективными, что косвенно свидетельствует об экономической нецелесообразности данных расходов бюджетных средств.

Улучшение двухгодичной выживаемости

На рисунке 6 показаны соотношения затрат и эффективности препаратов всей группы сравнения по критерию улучшения двухгодичной выживаемости. По данному критерию эффективность препарата ипилимумаб превосходит среднее значение наряду с такими препаратами как: эрлотиниб, трастузумаб, кабазитаксел, азациитидин, афлиберцепт, пеметрексед, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб+трастузумаб. Для препаратов вемурафениб и дабрафениб, также показанных для терапии меланомы отсутствуют данные об эффективности по критерию улучшения двухгодичной выживаемости, что приводит к невозможности их сравнения по данному параметру.

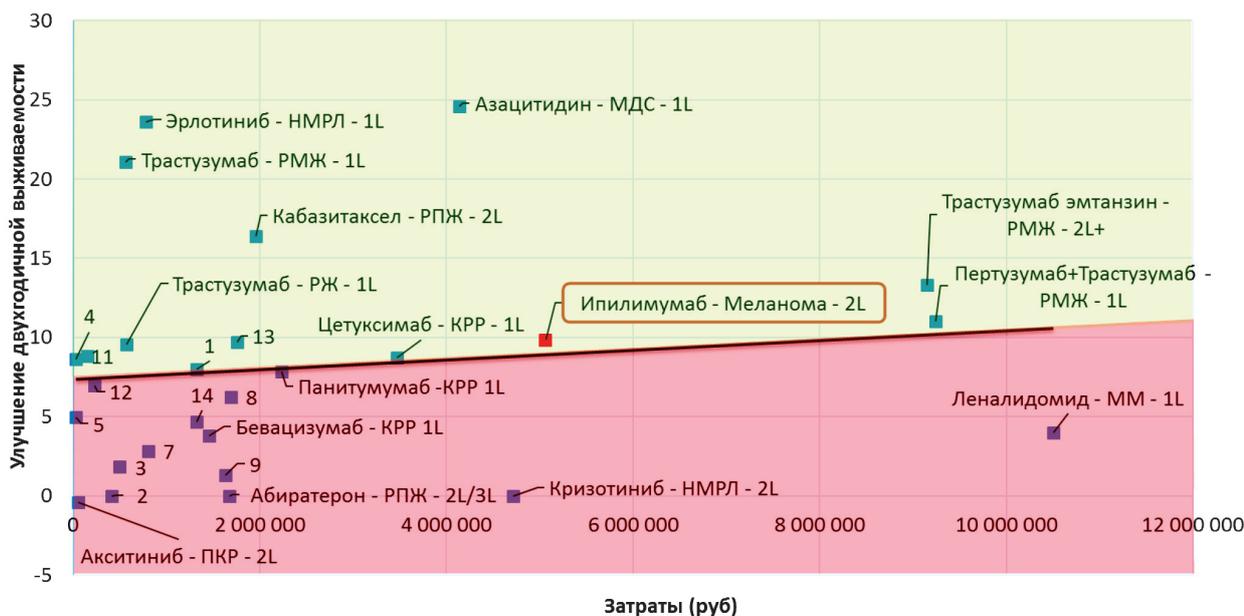
Выводы

1. Для препарата ипилимумаб, показатель улучшения средней общей выживаемости превосходит соответствующее усредненное значение при заданной курсовой стоимости среди всей группы препаратов сравнения.
2. По показателю улучшения средней общей выживаемости эффективность препарата ипилимумаб превосходит эффективность препарата вемурафениб в четыре раза во второй линии терапии меланомы, при этом курсовая стоимость применения ипилимумаба выше всего на 15%.
3. Соотношение эффективности и курсовой стоимости по показателю улучшения одногодичной выживаемости для препарата ипилимумаб сопоставимо со значением данного показателя для препарата вемурафениб. При этом эффективность ипилимумаба по показателю улучшения одногодичной выживаемости значительно превосходит соответствующую эффективность вемурафениба при увеличении курсовой стоимости на 15%.
4. По показателю соотношения затрат и эффективности препаратов всей группы сравнения по критерию улучшения двухгодичной выживаемости эффективность препарата ипилимумаб превосходит соответствующее среднее значение наряду с такими препаратами как: эрлотиниб, трастузумаб, кабазитаксел, азациитидин, афлиберцепт, пеметрексед, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб+трастузумаб.

Список литературы

1. Алиев М.Д., Бохан Б.Ю., Демидов Л.В., Иванов С.М., Самойленко И.В., Трофимова О.П., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи // Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Москва – 2014.
2. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru.
3. Модель «Relative Value Analysis», разработанная клинико-исследовательской организацией «Parexel» – 2015. [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.parexel.com/
4. Каприн А.Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году //М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. – 235 с.
5. Куликов А.Ю. Рынок медицинских услуг: особенности функционирования и развития. Калининград: Изд-во РГУ им. И. Канта, 2009. - 326 с.
6. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи// Успехи молекулярной онкологии. – 2014., - №2 – С. 26-35.
7. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru.
8. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 128 с.
9. D. Schadendorf, F.S. Hodi, C.Robert et al., Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma, J Clin Onc, 2015, 33:17, 1889-1895
10. D.McDermott, J. Haanen, T. T. Chen, P. Lorigan, and S. O'Day, "Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20)," Annals of Oncology, vol. 24, no. 10, pp. 2694–2698 (2013)
11. F. S. Hodi, S. J. O'Day, D. F. McDermott et al., "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma," The New England Journal of Medicine, vol. 363, no. 8, pp. 711–723 (2010)

Конфликт интересов: Исследование было выполнено при финансовой поддержке ООО «Бристол-Майерс Сквибб».



Примечание: 1 – Бевацизумаб - НМРЛ - 1L; 2 – Винфлулин - РМП - 2L; 3 – Гефитиниб - НМРЛ - 1L; 4 – Пеметрексед - НМРЛ - 1L; 5 – Пеметрексед - НМРЛ - Поддерживающая; 6 – Сорафениб - ГЦР - 1L; 7 – Сорафениб - ПКР - 2L; 8 – Сунитиниб - ПКР - 1L; 9 – Цетуксимаб - ОГШ - 1L; 10 – Эверолимус - ПКР - 2L; 11 – Эрлотиниб - НМРЛ - 2L/3L; 12 – Эрлотиниб - НМРЛ - Поддерживающая; 13 – Афлиберцепт -КРР - 2L; 14 – Лапатиниб - РМЖ - 1L

Рисунок 6. Анализ относительной ценности ипилимумаба по показателю улучшения двухгодичной выживаемости.



Приложение 1

Азацидин - МДС - 1L	http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70003-8/abstract
Бевацизумаб - КРР - 1L	http://theoncologist.alphamedpress.org/content/14/1/22.full.pdf+html
Бевацизумаб - НМРЛ - 1L	http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061884
Бевацизумаб - ПКР - 1L	http://jco.ascopubs.org/content/23/16/3697.full.pdf
Винфлунин - РМП - 2L	http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/6/1466.long
Гефитиниб - НМРЛ - 1L	https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/615_10_gefitinib_lressa/gefitinib_lressa_Resubmission
Ипилимумаб - меланома - 2L	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00094653?sect=X01256
Леналидомид - ММ - 1L	http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402551?fromsource=nelm
Леналидомид - ММ - 2L+	http://www.nature.com/leu/journal/v23/n11/full/leu2009147a.html
Пеметрексед - НМРЛ - 1L	http://jco.ascopubs.org/content/26/21/3543.long
Пеметрексед - НМРЛ - 2L	http://jco.ascopubs.org/content/22/9/1589.full.pdf+html
Пеметрексед - НМРЛ - поддерживающая терапия	http://theoncologist.alphamedpress.org/content/15/12/1352.full.pdf+html
Сорафениб - ГЦР - 1L	http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0708857
Сорафениб - ПКР - 2L	http://jco.ascopubs.org/content/27/20/3312.long
Сунитиниб - ПКР - 1L	http://jco.ascopubs.org/content/27/22/3584.full.pdf+html http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa065044 (baseline only)
Трастузумаб - РЖ - 1L	http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/article/PIIS0140-6736%2810%2961121-X.pdf
Трастузумаб - РМЖ - 1L	http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=M77001 http://jco.ascopubs.org/content/23/19/4265.long
Цетуксимаб - КРР - 1L	http://jco.ascopubs.org/content/29/15/2011.long
Цетуксимаб - ОГШ - 1L	http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802656
Эверолимус - ПКР - 2L	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142675/
Эверолимус - РМЖ - 2L+	https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/872_13_everolimus_Afinitor/everolimus_Afinitor
Эрлотиниб - НМРЛ - 1L	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451170393X#
Эрлотиниб - НМРЛ - 2L/3L	http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050753
Эрлотиниб - НМРЛ - поддерживающая терапия	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00556712?sect=X4301256#othr
Абиратерон - РПЖ - 2L/3L	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204512703790
Акситиниб - ПКР - 2L	http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2813%2970093-7/abstract
Афатиниб - НМРЛ - 1L	http://jco.ascopubs.org/content/31/27/3327.full.pdf+html
Афлиберцепт - КРР - 2L	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afibercept_Zaltrap_Resubmission_FINAL_February_2014_for_website.pdf
Вемурафениб - меланома - 1L	http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70012-9/abstract
Дабрафениб - меланома - 1L	http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS0140-6736%2812%2960868-X/abstract https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=01227889&Search=Search
Кабазитаксел - РПЖ - 2L	http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/article/PIIS0140-6736%2810%2961389-X.pdf
Кризотиниб - НМРЛ - 2L	http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214886
Лапатиниб - РМЖ - 1L	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227947/pdf/onc122.pdf
Пазопаниб - ПКР - 1L/2L	http://jco.ascopubs.org/content/28/6/1061.long https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334282?term=00334282&rank=1
Панитумумаб - КРР - 1L	Final results from ASPECCT: Randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab (pmab) vs cetuximab (cmab) in chemorefractory wild-type (WT) KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC).
Пертузумаб+ Трастузумаб - РМЖ - 1L	http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1113216
Трастузумаб эмтанзин - РМЖ - 2L+	http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1209124