Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

№3 Том2 2014

- О ВОЗМОЖНОСТЯХ СОВМЕЩЕНИЯ АНАЛИЗА «ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ» И АНАЛИЗА «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» - СОЗДАНИЕ «3D» ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
- ФАРМАКОЭКОНОМИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА, РАКА ПОЧКИ, ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ
- СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТАБАКОКУРЕНИЯ

www.pharmacoeconom.com

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

Колбин А.С.[1,2], Курылев А.А.[2], Павлыш А.В. [1], Проскурин М.А.[2], Балыкина Ю.Е.[2]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова.

[2]Санкт-Петербургский государственный университет

DOI: https://doi.org/10.30809/phe.3.2014.7

Резюме

Абстракт: *В условиях системы здравоохранения Российской Федерации проведена фармакоэкономическая оценка лекарственного средства сунитиниб, рекомендованного в качестве первой линии таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака в сравнении с препаратом сорафениб и комбинацией препаратов бевацизумаб и интерферон. Была разработана фармакоэкономическая модель, базирующаяся на методе Марковского моделирования и позволяющая оценить стоимость и эффективность оцениваемых схем терапии, включая расчет средней продолжительности жизни пациентов (месяцы). Представленный анализ также включает вероятностный, многофакторный анализ чувствительности. В результате проведенного исследования было показано, что схема лечения, включающая лекарственное средство сунитиниб доминирует над схемами, включающими препараты сорафениб и над комбинацией бевацизумаб + интерферон, являясь наиболее предпочтительной альтернативой с экономической точки зрения.*

Ключевые слова: *фармакоэкономика, метастатический почечно-клеточный рак почки, сунитиниб.*

Актуальность

Онкологические заболевания были и остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Одну из серьезнейших проблем в онкологии занимает рак почки и, конечно, почечно-клеточный рак (ПКР) [1-3]. В связи с целым рядом организационных и медико-социальных причин, практикующие онкологи часто встречаются с метастатической формой заболевания (мПКР) [4]. Лечение мПКР основано на применении лекарственных средств (ЛС) таргентной терапии, к которым относят: антиангиогенные средства: ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудисто-эндотелиального фактора роста) - сунитиниб, сорафениб, акситиниб, пазопаниб; моноклональные антитела к рецепторам VEGF - бевацизумаб; ингибиторы киназы mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих) – эверолимус, темсиролимус [2;3;5-7]. Согласно имеющимся международным рекомендациям, для оптимальной последовательной системной терапии мПКР имеет значение прогноз заболевания, а также выбор препарата первой линии [8]. В тоже время, помимо клинической эффективности и безопасности того или иного лекарственного средства, необходимы данные об экономической целесообразности его применения. В связи с этим, нами был проведен клинико-экономический анализ применения в условиях отечественного здравоохранения одного из представителей антиангиогенных препаратов – сунитиниба, который, согласно международным и отечественным рекомендациям (уровень доказательности IA), является препаратом выбора для первой линии терапии мПКР у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом. Альтернативами сравнения служили лекарственные средства сорафениб и бевацизумаб + интерферон, занимающие наибольшую долю рынка таргетных препаратов в Российской Федерации.

Методы

В методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты "Клинико-экономического исследования" и экспертные руководства, применяемые в Российской Федерации (РФ) [9-12]. Использовали анализ эффективности затрат, подразумевающий расчет коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio - CER). Данные по затратам и эффективности получены в результате применения метода моделирования по Маркову. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведен инкрементальный анализ с расчетом инкрементального коэффициента затраты-эффективность (incremental cost-effectiveness ratios - ICERs). Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) на достижение дополнительного года сохраненной жизни пациента. Результаты, полученные в исследовании, оценены относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который в свою очередь рассчитывают как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения [13].

Эффективность

Для выявления данных по эффективности лечения мПКР был проведен систематический анализ литературы. В анализ включались: рандомизированные клинические исследования (РКИ) по применению сунитиниба, сорафениба, бевацизумаба и эверолимуса в качестве второй линии терапии у пациентов с мПКР. Из анализа исключались: ретроспективные и обсервационные исследования с численностью пациентов менее 50 человек из-за высокого риска смещения оценок эффективности при проведении таких исследований. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые препараты; показания к применению; доза препарата мг/кг/сутки; критерии эффективности использования; базовые характеристики пациентов [8]. Учитывали так же, что для установления факта прогрессирования заболевания используют критерии RECIST (Response to treatment in solid tumors), основанные на оценке динамики количества метастатических очагов и других признаков, полученных при проведении радиологических исследований (компьютеро-томографических и магнито-ядерных) [14]. В качестве критерия эффективности лечения мПКР в клинических исследованиях рассматривали количество месяцев выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также количество сохраненных лет жизни (общая выживаемость (ОВ)). Обнаруженные данные об эффективности различных ЛС в первой и второй линиях терапии приведены в табл.1.

Как видно из данных, представленных в табл.1, приведенные исследования различаются по распределению пациентов по группам прогноза. Так, в исследовании по применению лекарственного средства сорафениб доля пациентов с благоприятным прогнозом была самой высокой, однако, показатели эффективности лечения оказались самыми низкими. В тоже время, в клинических исследованиях препаратов сунитиниб и бевацизумаб + интерферон не было значимых различий в группах прогноза пациентов.

Колбин А.С. - тел.: 8-921-759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Таблица 1. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне первой ли-нии таргетной терапии (пациенты, не получавшие ранее другого системного лечения).

Лекарственное средство	ВБП, мес.	ОВ, мес.	Распределение больных в исследованиях по группам прогноза			Ссылка
			Благоприятный прогноз, %	Промежуточный прогноз, %	Неблагоприятный прогноз, %	
Сунитиниб	11,0	26,4	38	56	6	[15;16]
Бевацизумаб + ИФН	10,2	23,3	27	56	9 (+9% прогноз неизвестен)	[17;18]
Сорафениб	5,7	Не оценивалась в ходе КИ	53,6	45,4	1	[19]

Структура модели

Фармакоэкономическая модель принятия решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. На основании данных об эффективности оцениваемых альтернатив моделировали длительность периода ВБП после первой линии терапии, затем моделировали длительность периода ВБП для эверолимуса и длительность паллиативного лечения. Критерием необходимости применения лекарств следующей линии являлось прогрессирование заболевания [2;3;5-7;20]. Затем для каждой из групп была рассчитана суммарная стоимость лечения в пересчете на одного пациента. Схематическое представление движения моделируемого пациента представлено на рис. 1.

Рис. 1. **Схема модели принятия решений для первой линии терапии мПКР.**

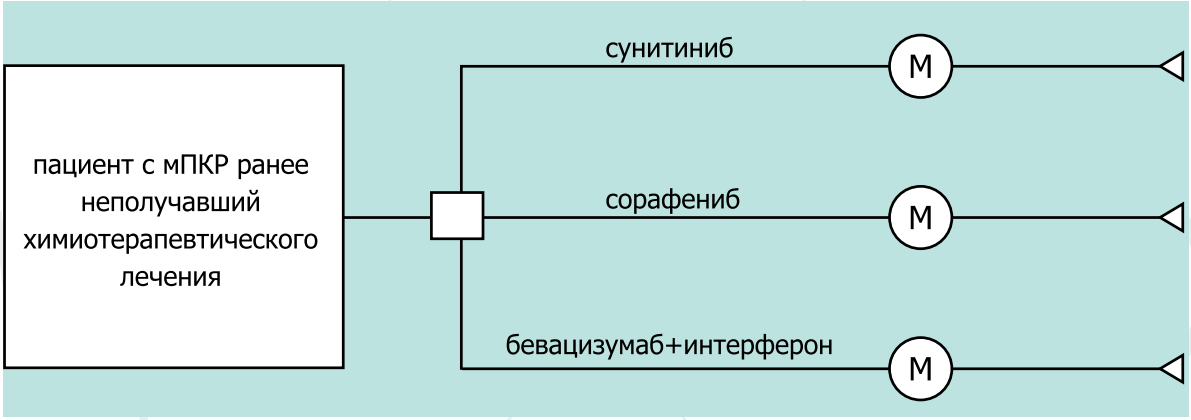
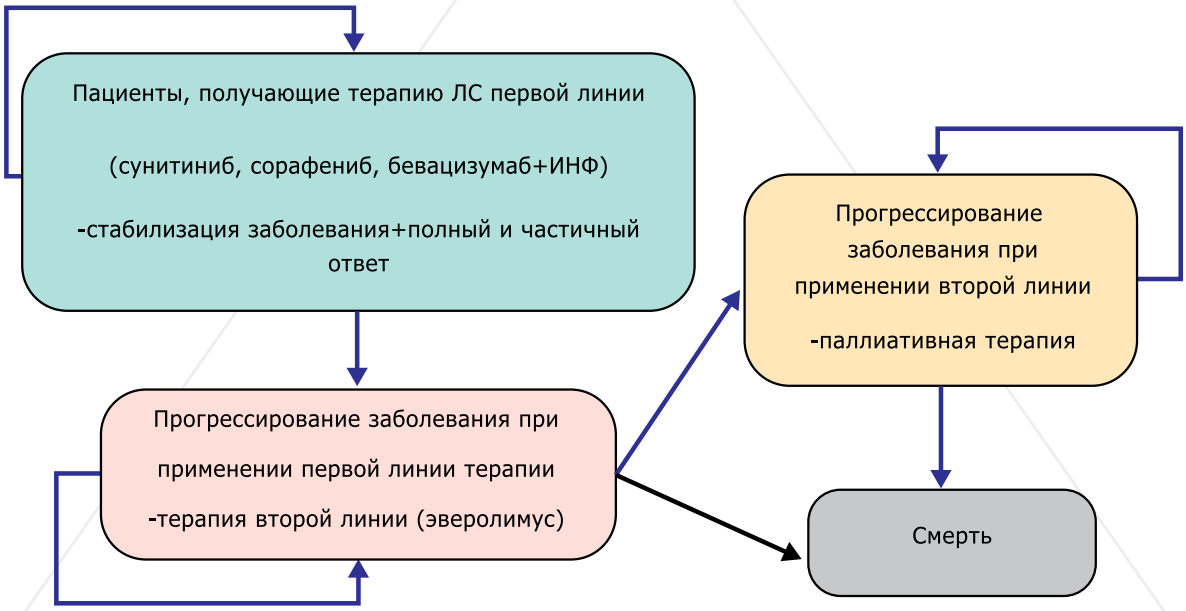


Рис. 2. **Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова.**



Как видно из данных, представленных в таблице 1, моделируемая когорта представляет собой пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом, именно поэтому смертность в период проведения первой линии терапии относительно маловероятна и не учитывалась в настоящем исследовании.

Характеристика затрат

На следующем этапе исследования был проведен анализ прямых затрат на лечение мПКР, включавший:

- Анализ стоимости лечения основного заболевания;
  - затраты на ЛС первой линии терапии и компенсацию нежелательных явлений (НЯ), вызванных проводимым лечением;
  - затраты на ЛС второй линии терапии (эверолимус) и компенсацию НЯ, вызванных проводимым лечением;
- Анализ стоимости поддерживающей терапии, в т.ч. паллиативного лечения;
- Анализ стоимости пребывания пациента в хосписе;
- Анализ стоимости лабораторной и инструментальной диагностики.

Затраты на ЛС таргетной терапии были оценены на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен [21].

Стоимость лечения НЯ рассчитывали, как сумму затрат на необходимые ЛС с учетом их курсовой дозы и частоты назначения [15;17;19-21;23-25;], а также стоимости госпитализации, амбулаторных визитов к врачу, оценивавшиеся в зависимости от выраженности НЯ [26]. При расчете стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития НЯ легкой и средней степени тяжести (<3), необходимо в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онколога [27], в тоже время анемия и лейкопения тяжелой степени (≥3) сопровождались госпитализацией пациента в течение 14 дней (с вызовом бригады скорой медицинской помощи) и проведением соответствующей лекарственной терапии. Для коррекции остальных НЯ тяжелой степени тяжести учитывали в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онколога и использование соответствующей лекарственной терапии для их коррекции, определенной на основании стандарта оказания медицинской помощи больным злокачественным новообразованием почки.

Особое место в структуре анализа затрат занимала оценка стоимости паллиативной и поддерживающей терапии. Так как в открытых источниках не удалось обнаружить действующего стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкологического заболевания, для расчета стоимости паллиативной и поддерживающей терапии использовали стоимость койко-дня пребывания пациента в хосписе (стоимость которого на 2014 г. составляет 2915,67 руб. [28]). На данном этапе анализа затрат было сделано допущение, что при оказании паллиативной помощи пациенту с терминальной стадией рака почки требуется 8 амбулаторных посещений врача-онколога в месяц (стоимость которого составила 507,10 руб. [28]).

При расчете стоимости лабораторной и инструментальной диагностики больных мПКР исходили из критериев оценки прогрессирования опухолевого процесса RECIST [14], согласно которым оценка эффективности терапии проводилась каждые три месяца. Таким образом, согласно стандарту оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием почки и тарифного соглашения в системе обязательного медицинского страхования, стоимость комплекса диагностических процедур составит 7825,00 руб. [23;24;29].

Таблица 2. Стоимость лечения ЛС таргетной терапии

Лекарственное средство (торговое название)	Суточная доза (мг)	Длительность курса (нед.)	Форма выпуска	Статус ЖНВЛП	Цена [22], руб.	Стоимость 1 дня терапии, руб.
Сунитиниб (Сутент)	50	по 4 нед. с перерывом в 2 нед. до прогрессии	капсулы 50 мг, 28 шт.	да	176279	4197
Сорафениб (Нексавар)	800	ежедневно до прогрессии	таблетки п/о 200 мг, 112 шт.	да	145821	5207
Бевацизумаб (Авастин) + Интерферон альфа (Альфаферон)	0,72 мг/кг (10 мг/кг 1 раз в 2 нед.) 3,85 млн ЕД/сут (9 млн ЕД 3 раза в нед.)	до прогрессирования заболевания	концентрат 400 мг/16 мл, 16 мл раствор для инъекций 3 млн.МЕ/мл, 1 шт. - ампулы 1 мл	да	69028 1859	9861 2390
Эверолимус (Афинитор)	10	до прогрессирования	таб. 10 мг 30 шт.	да	174559	5818

Анализ

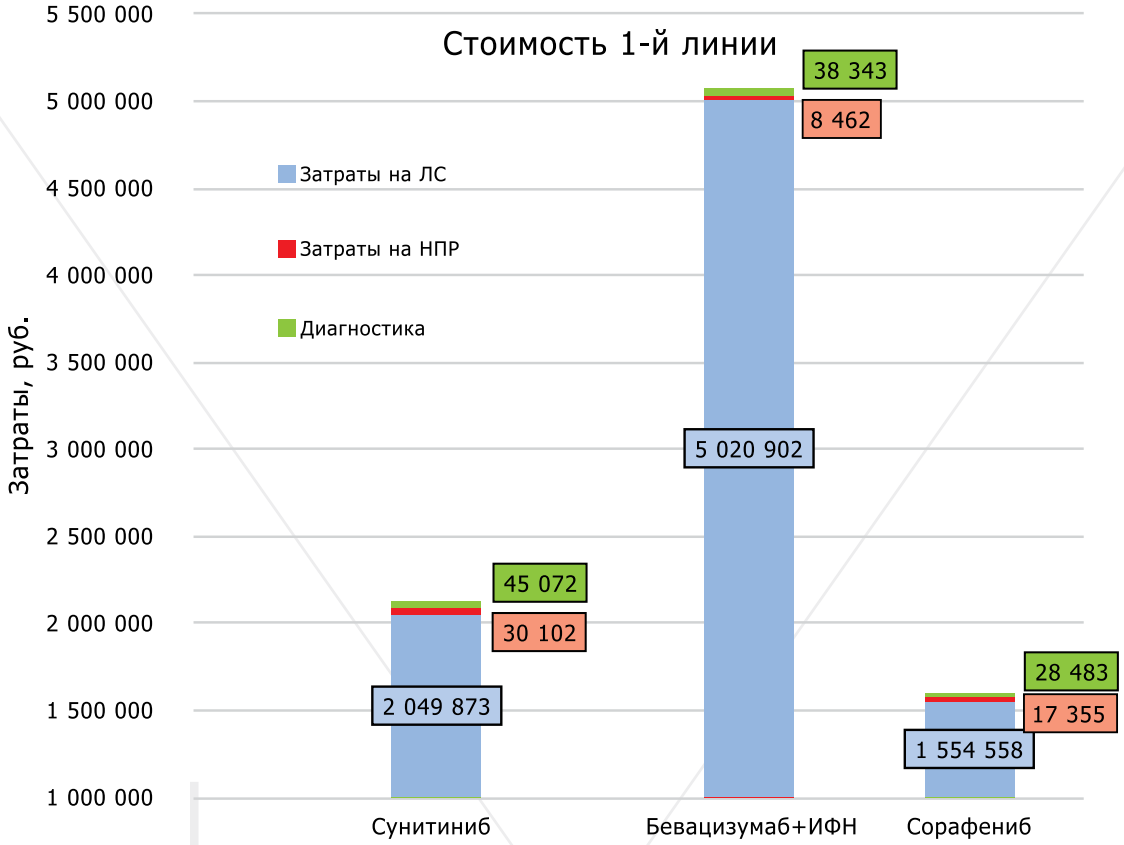
Для каждой из стратегии лечения был проведен анализ стоимости болезни из расчета на одного пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Все затраты и результаты проводимого лечения были дисконтированы в размере 5% за каждый год. Для проверки устойчивости полученных результатов исследования к из-менениям таких ключевых параметров, как расчетные показатели эффективности ЛС и их стоимость, были проведены многократные односторонние исследования чувствительности в диапазоне от 75% до 125%.

Результаты

Анализ стоимости болезни был проведен для каждой стратегии лечения из расчета на одного пациента целевой группы (горизонт моделирования – 6 лет). На рис. 3 представлены затраты связанные с проведением первой линии терапии за весь период моделирования в расчете на одного пациента при лечении мПКР в случае эффективной терапии без прогрессирования заболевания.

www.pharmacoeconom.com

Рис. 3. **Затраты на первую линию терапии в расчете на одного пациента при лечении мПКР (за весь период моделирования)**

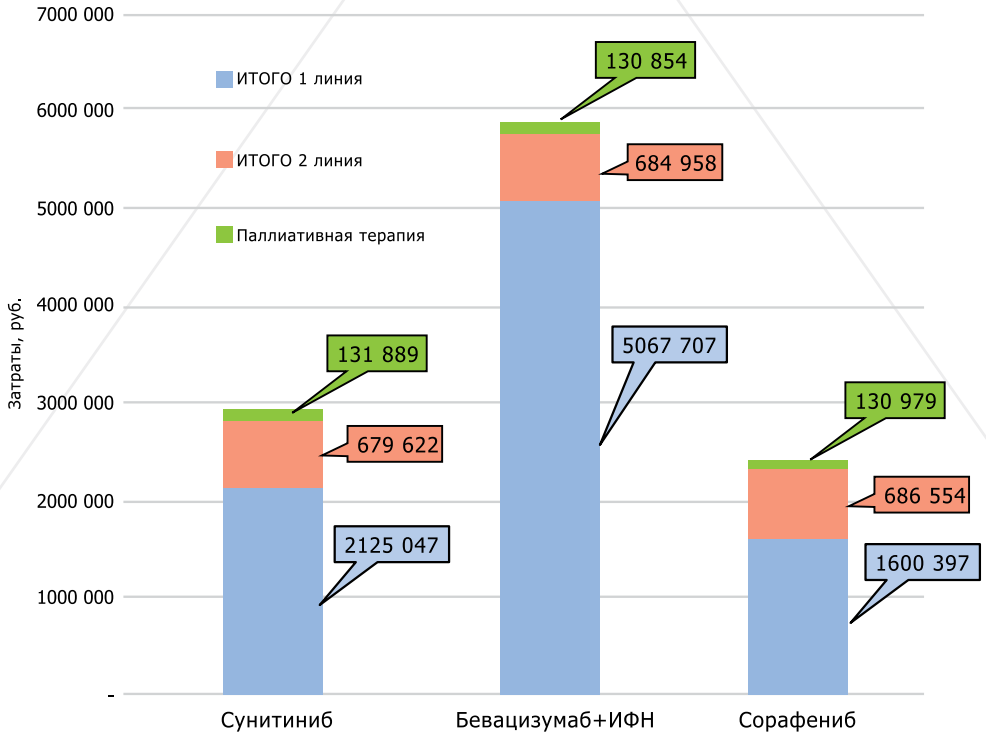


www.pharmacoeconom.com

Как следует из представленных данных, прямые затраты на стратегию лечения, включающую сунити-ниб превысили аналогичные издержки, полученных на фоне терапии сорафенибом, составив 2125047 руб. за всю продолжительность жизни пациента. В тоже время, самые высокие затраты на первую ли-нию терапии выявлены при использовании стратегии бевацизумаб + ИФН, достигшие 5067707 руб. Необходимо отметить, что данные издержки сопровождаются различной продолжительность жизни пациентов. Так, наименее эффективная схема лечения, включающая лекарственное средство сорафениб была самой дешевой, потребовав 1600397 руб. на проведение первой линии таргетной терапии мПКР.

Далее были оценены суммы всех прямых затрат для каждой из стратегий за весь период моделирования, учитывающие эффективность терапии первой и второй линии, возможные НЯ и их тяжесть, а также паллиативную помощь больным. Результаты проведенного анализа затрат приведены на рис. 4.

Рис. 4. **Общие затраты стратегий сравнения в расчете на одного пациента за весь период моделирования (6 лет)**



Как видно из данных, представленных на рис. 4, стратегия с использованием сунитиниба требовала больших суммарных прямых затрат, чем в случае применения сорафениба - 2936558 руб. и 2417929 руб. соответственно. При этом большая сумма затрат на схему лечения, включающую сунитиниб была обусловлена достижением наибольшей продолжительностью жизни больных. Наиболее дорогостоящей являлась стратегия, включающая комбинацию бевацизумаба и ИФН – 5883519 руб., что более чем в два раза выше стоимости стратегии, включающей сунитиниб.

По результатам построения модели Маркова также была оценена эффективность применения каждой из сравниваемых стратегий, выражавшееся в средней продолжительности жизни больных, результаты которого представлены на рис. 5-6.

Рис.5. **Эффективность оцениваемых стратегий терапии мПКР – длительность (мес.) выживаемости без прогрессирования заболевания**

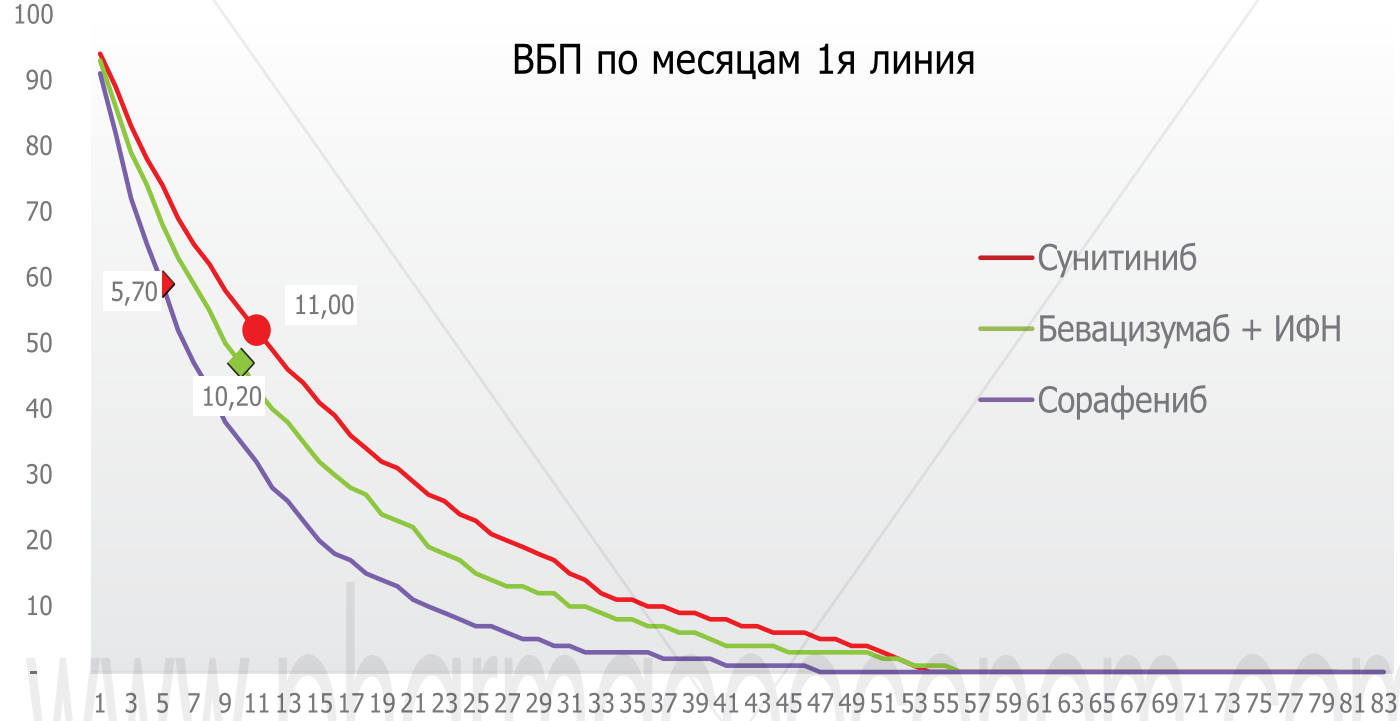
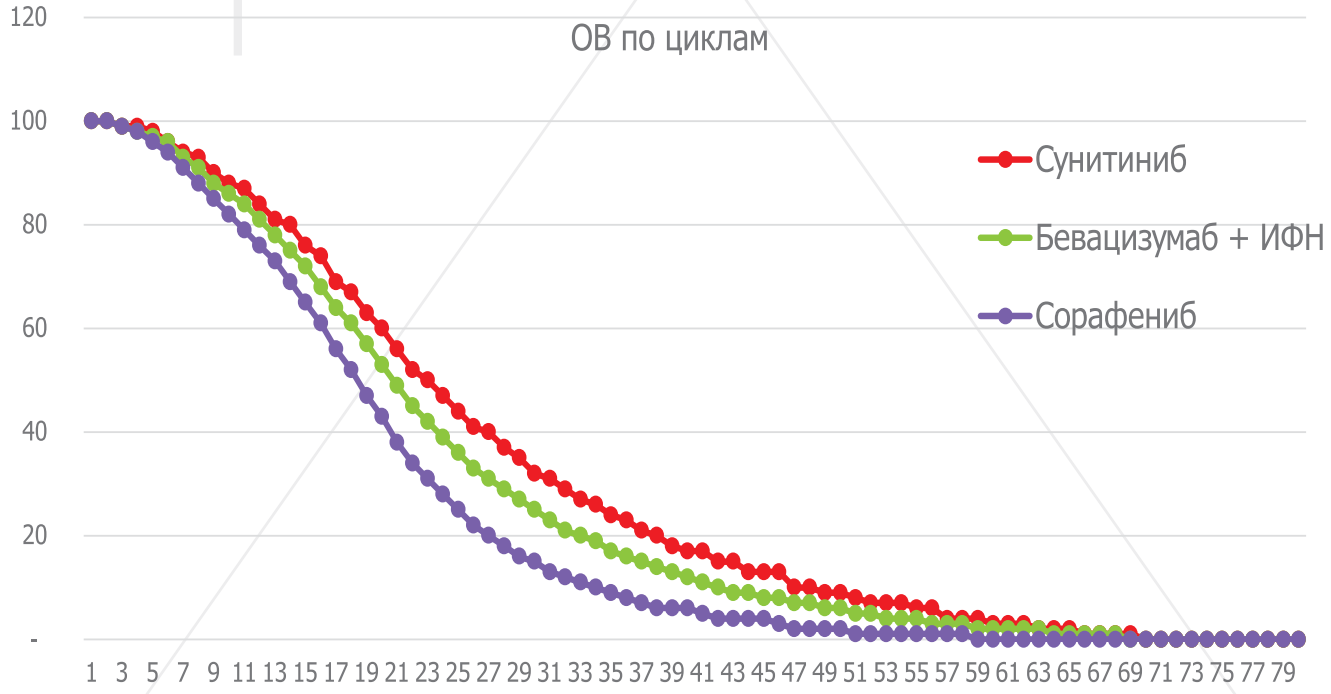


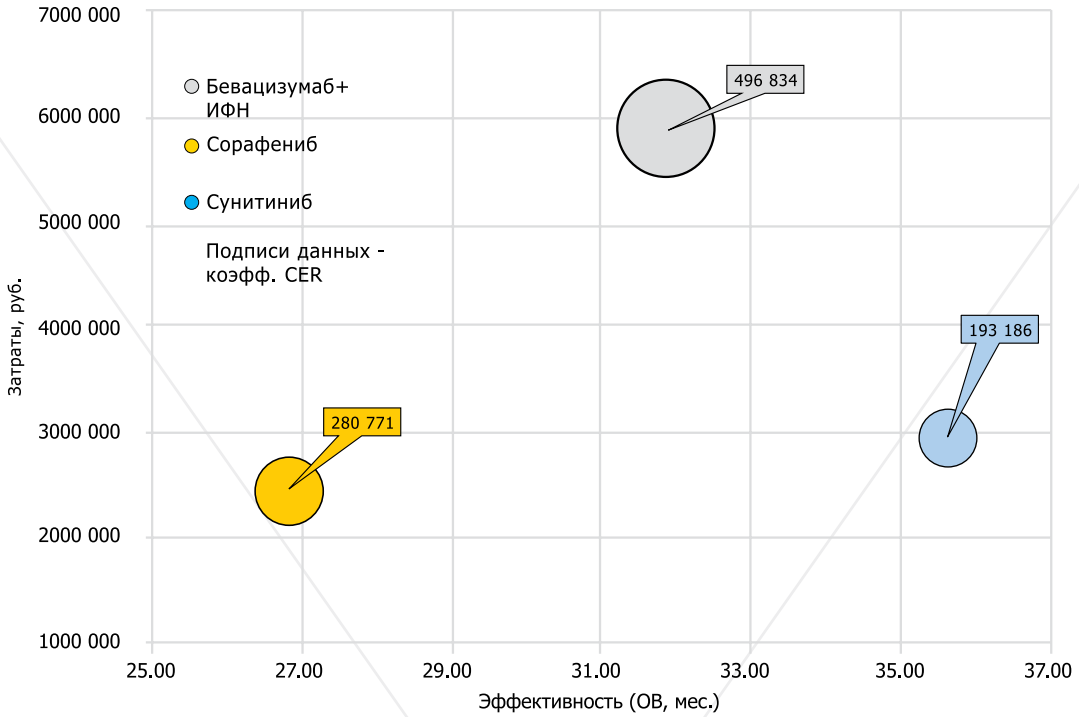
Рис.6. **Эффективность оцениваемых стратегий терапии мПКР – сохраненные годы жизни (общая выживаемость)**



Как показал анализ результатов построения модели Маркова (рис. 5-6), терапия мПКР с применением ЛС сунитиниб являлась наиболее эффективной из сравниваемых альтернатив: медиана ВБП составила 11 месяцев, что в 1,9 раз выше, чем соответствующий показатель у сорафениба – 5,7 месяцев. С точки зрения общей выживаемости сунитиниб также являлся наиболее эффективной стратегией лечения, позволяя достигать средней ОВ до 35,61 мес., что на 8,8 мес. и 3,8 мес. больше, чем в случае стратегий лечения, включающих сорафениб и комбинацию бевацизумаб + ИФН соответственно. Графическое представление итогов анализа «затраты-эффективность» для терапии мПКР различных стратегий представлено на рис. 7.

www.pharmacoeconom.com

Рис.7. **Соотношение затрат и эффективности в случае эффективной терапии в соответствии с указан-ными критериями эффективности. Коэффициент эффективности затрат (CER) – средне-месячная стои-мость лечения в руб.**



Как следует из данных на рис.7, демонстрирующих соотношение затрат и эффективности оцениваемых стратегий лечения, применение сунитиниба позволяло достигать наибольшей эффективности среди оцениваемых медицинских технологий. Также данная альтернатива являлась более дешевой альтернативой по сравнению со стратегией бевацизумаба + ИФН. Применение сорафениба требовало наименьших прямых затрат, но в тоже время демонстрировало наихудшую эффективность лечения, т.е. более высокие издержки на сунитиниб в сравнении с сорафенибом обусловлены его большей эффективно-стью, позволяющей повысить продолжительность жизни пациентов и соответственно, приводящей к более длительному использованию ресурсов системы здравоохранения. Данный факт подтверждают значения коэффициентов эффективности затрат (CER), демонстрирующие среднемесячную стоимость лечения мПКР составившую 280771 руб. и 193186 руб. для схем лечения, включающие сорафениб и сунитиниб, соответственно.

С целью оценки сунитиниба в качестве препарата первой линии таргетной терапии мПКР с экономической точки зрения, также проводили расчет инкрементального коэффициента эффективности затрат (ICER) (табл.3), отражающего сумму дополнительных затрат за год сохраненной жизни пациента.

Таблица 3. Расчет ICER для сравниваемых стратегий.

Стратегия	Сумма ПЗ	Прирост затрат	ОВ (мес.)	Прирост эффективности (мес.)	ICER
Сунитиниб	2 936 558 руб.	- 2 946 960 руб.	35,61	3,75	Доминировал
Бевацизумаб + ИФН	5 883 519 руб.	-----	31,86	-----	-----
Сунитиниб	2 936 558 руб.	518 629 руб.	35,61	8,82	58 805 руб.
Сорафениб	2 417 929 руб.	-----	26,79	-----	-----

Как видно из данных, представленных в табл.3, при сравнении стратегий, включающих лекарственные средства сунитиниб и бевацизумаб + ИФН, схема лечения с применением сунитиниба доминировала: при приросте общей выживаемости пациента в 3,8 мес. она обладала меньшими затратами на проводимое лечение. В случае сравнения сунитиниба с сорафенибом, суммарные издержки на схему лечения, включающую сунитиниб были на 518 629 руб. больше, в тоже время, было достигнуто дополнительное преимущество в средней ОВ, достигающее 8,8 мес. Соответствующий ICER для сунитиниба составил 58805 руб./мес. или 705660 руб./год, что в два раза ниже порога готовности общества платить в Российской Федерации [13]. Таким образом, можно сделать заключение, что дополнительные затраты на применение сунитиниба в сравнении с сорафенибом приемлемы и экономически оправданы в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Более того, применение сунитиниба характеризовалось наименьшими издержками в пересчете на один месяц жизни больного.

Представленные выше выводы являлись предварительными. С целью подтверждения результатов ана-лиза эффективности затрат в условиях изменения входных данных был проведен фармакоэкономиче-ский анализ чувствительности.

Анализ чувствительности

Вероятностный многофакторный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность таргетных ЛС и их стоимость. В результате, при одновременном многократном изменении переменных параметров, стратегия лечения, включающая сунитиниб, показала наибольшую эффективность в сравнении с остальными альтернативами. Также анализ чувствительности показал, что диапазоны затрат при применении сунитиниба и сорафениба в достаточной степени перекрываются, что свидетельствует об отсутствии существенной разницы в затратах на эти режимы терапии.

Обсуждение

Впервые в условиях системы здравоохранения Российской Федерации проведена фармакоэкономическая оценка лекарственных средств первой линии таргетной терапии мПКР (сунитиниб, сорафниб и бевацизумаб + ИНФ). Был проведен анализ стоимости болезни, а также оценена эффективность данных схем терапии, выражавшаяся в расчете средней продолжительности жизни пациентов (месяцы), в свою очередь, основывавшаяся на результатах РКИ. Затем, была построена фармакоэкономическая модель, в рамках

которой пациенты, ранее не получавшие лечения, входили в древо решений и получали один из таргетных препаратов: сунитиниб либо сорафениб, либо комбинацию бевацизумаб + ИНФ (рис.1). Далее пациенты включались в цикл Маркова, в случае прогрессирования заболевания применяли вторую линию таргетной терапии (эверолимус), а при дальнейшем прогрессировании учитывали паллиативное и поддерживающее лечение больных. Конечным состоянием в цикле Маркова считали смерть пациента. Длительность цикла Маркова составила один месяц, а максимальный горизонт моделирования - 6 лет (рис.2). На заключительном этапе исследования был проведен многофакторный анализ чувствительности, позволивший оценить достоверность полученных результатов, а также учесть возможные погрешности при расчете критериев эффективности и в оценке суммы прямых затрат.

В результате проведенного фармакоэкономического анализа лекарственных средств, применяемых в первой линии таргетной терапии мПКР, было установлено, что стратегия лечения, включающая комбинацию бевацизумаб + ИНФ, являлась самой высокозатратной, при этом по своей эффективности заметно уступала сунитинибу – ингибитору тирозинкиназ, рекомендованному как препарат выбора в первой линии таргетной терапии мПКР. В тоже время, затраты на схему лечения, включающую сорафениб были ниже, но оказались существенно менее эффективными в пересчете на среднемесячную стоимость лечения, так стоимость одного месяца жизни пациента составила 280771 руб. и 193186 руб. для схем лечения, включающих сорафениб и сунитиниб соответственно. Также установлено, что стоимость дополнительного года жизни пациента при использовании сунитиниба составляет всего 705660 руб. в год, что в два раза ниже существующего в Российской Федерации порога готовности общества платить.

Выводы

В результате проведенного фармакоэкономического анализа лекарственных средств, применяемых в первой линии таргетной терапии мПКР, установлено:

1) Схема лечения, включающая лекарственное средство сунитиниб позволяет достигать наибольшей продолжительности жизни пациентов. Средняя ОВ пациентов на фоне терапии сунитинибом на 8,82 мес. и 3,75 мес. больше, чем в случае применения сорафениба и комбинации бевацизумаб + ИНФ соответственно.

2) На фоне большей клинической эффективности, применение сунитиниба почти в два раза дешевле комбинации бевацизумаба и ИНФ. В данном случае, сунитиниб является доминантной схемой лечения.

3) Схема лечения, включающая лекарственное средство сорафениб продемонстрировала наименьшую стоимость лечения мПКР, однако данное преимущество было достигнуто на фоне наименьшей продолжительности жизни больных. В данном случае, проведенный анализ эффективности затрат продемонстрировал, что наименьшей среднемесячной стоимостью лечения характеризуется схема лечения, включающая сунитиниб. Также установлено, что дополнительные затраты на применение сунитиниба в два раза ниже существующего в Российской Федерации порога готовности общества платить, что свидетельствует об экономической целесообразности данных издержек.

Таким образом, с учетом представленных выше результатов исследования можно сделать заключение, что схема лечения мПКР, включающая лекарственное средство сунитиниб является наиболее предпочтительной из сравниваемых альтернатив с экономической точки зрения.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии основывались на результатах клинических исследований, в которых наряду с таргетной терапией пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствовало в стандартах терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывала влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов.

В виду отсутствия полной информации об эффективности у пациентов в зависимости от факторов риска, часть данных об эффективности является расчетной. С целью уменьшения влияние этого фактора был предпринят многофакторный анализ чувствительности.

Источники литературы

1. Jean-Jacques P. Treatment Algorithms in Metastatic Renal Cell Carcinoma, Including the Potential Role of the Novel Oral Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Everolimus. European Urology Supplements. 2009; 8 (10): 809-814.
2. Motzer R.J., Agarwal N., Beard C., et al. NCCN Clinical practice guidelines in ocncology. Kidney cancer. Ver. 1.2013. Электронный ресурс. www.nccn.org
3. de Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H., et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. European Journal of Cancer. 2009; 45 (5):765-773.
4. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Эверолимус в лечении метастатического рака почки / Б.В.Алексеев, А.С. Калпинский // Онкоурология. - 2010. - Т.1. - №3. - С. 2-7 [Alekseev B.Ya., Kalpinskij A.S. E`verolimus v lechenii metastaticheskogo raka pochki / B.V.Alekseev, A.S. Kalpinskij // Onkourologiya. - 2010. - T.1. - №3. - C. 2-7].
5. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C., et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. European Urology. 2010; 58 (3): 398-406.
6. Escudier B., Eisen T., Porta C., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii65-71.
7. Рекомендации RUSSCO: Практические рекомендации по диагностике и лечению почечноклеточного рака. Версия 2013 г. http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/27.pdf [Rekomendacii RUSSCO: Prakticheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu pochechnokletochnogo raka. Versiya 2013 g. http://www.rosoncoweb.ru/ standarts/RUSSCO/27.pdf].
8. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., et al: Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289-296.
9. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002 [Ministerstvo Zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Prikaz №163 ot 27.05.2011. Otraslevoj standart kliniko-e`konomicheskogo issledovaniya. Obshhie polozheniya 91500.14.0001-2002].
10. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований ле-карственных средств - М: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 с. [Belousov Yu.B. Planirovanie i provedenie klinicheskix issledovanij lekarstvenny`x sredstv - M: Obshhestvo klinicheskix issledovatelej, 2000. - 579 s.].
11. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics - Elsevier Health Sciences, 2004. - 216 с.
12. Gold M., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. Cost-effectiveness in Health and Medicine - New York: Oxford University Press, 1996. - 425 с.
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ / Р.И.Ягудина, А.Ю.Куликов, Т.Нгуен //Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2011. - Т.4. - №1. - С. 7-13 [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T. Opredelenie «poroga gotovnosti platit`» v Rossii, v Evropejskix stranax i v stranax SNG / R.I.Yagudina, A.Yu.Kulikov, T.Nguen //Sovremennaya farmakoe`konomika i farmakoe`pide-miologiya. - 2011. - T.4. - №1. - C. 7-13].
14. 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.
15. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-90.
16. Motzer R., Hutson T., Tomczak P., et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007; 356 (2): 115-124.
17. Escudier B. Bevacizumab plus interferon-akfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized double-blind phase III trial. Lancet 2007;370: 2103-2111.
18. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010;28(13):2144-50.
19. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E., et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(8):1280-9.
20. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010; 116 (18): 4256-4265.
21. Государственные реестр предельных отпускных цен. Grls.rosminzdrav.ru. Электронный ресурс [Gosudarstvenny`e reestr predel`ny`x otpuskny`x cen. Grls.rosminzdrav.ru. E`lektronny`j resurs].
22. Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг (http://zakupki.gov) [Oficial`ny`j sajt Rossijskoj Federacii v seti Internet dlya razme-shheniya informacii o razmeshhenii zakazov na postavki tovarov, vy`polnenie rabot, okazanie uslug (http://zakupki.gov)].
23. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ №746 от 01.12.2005.Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием почки [Ministerstvo Zdravooxraneniya i social`nogo razvitiya Rossijskoj Federacii. Prikaz №746 ot 01.12.2005.Standart medicinskoj pomoshhi bol`ny`m so zlokachestvenny`m novoobrazovaniem pochki].
24. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ №774 от 20.11.2006.Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием почки (при оказании специа-

лизированной помощи) [Ministerstvo Zdravooxraneniya i social`nogo razvitiya Rossijskoj Federacii. Prikaz №774 ot 20.11.2006.Standart medicinskoj pomoshhi bol`ny`m so zlokachestvenny`m novoobrazovaniem pochki (pri okazanii specializirovannoj pomoshhi)].
25. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ №150 от 13.03.2006. Стандарт медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью [Ministerstvo Zdravooxraneniya i social`nogo razvitiya Rossijskoj Federacii. Prikaz №150 ot 13.03.2006.Standart medicinskoj pomoshhi bol`ny`m s xronicheskoj pochechnoj nedostatochnost`yu].
26. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов [Programma gosudarstvenny`x garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi na 2013 god i na planovy`j period 2014 i 2015 godov].
27. Комитет по здравоохранению Администрации г.Санкт-Петербурга. Приложение № 6, 13 (1,2) к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2014 г. [Komitet po zdravooxraneniyu Administracii g.Sankt-Peterburga. Prilo-zhenie № 6, 13 (1,2) k General`nomu tarifnomu soglasheniyu OMS na 2014 g.].
28. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга от 17.07.2013 N 103-р «Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по специализированной медицинской помощи, оказываемой в гериатрических учреждениях (отделениях, кабинетах), медицинской помощи, оказываемой в хосписах (отделениях-хосписах), и медицинской помощи, оказываемой в отделениях сестринского ухода, государственными автономными и бюджетными учреждениями [Rasporyazhenie Komiteta po e`konomicheskoj politike i strategicheskomu planirovaniyu Sankt-Peterburga ot 17.07.2013 N 103-r «Ob utverzhdenii normativov finansovy`x zatrat na okazanie gosudarstvenny`x uslug (vy`polnenie rabot) po specializirovannoj medicinskoj pomoshhi, okazy`vaemoj v geriatricheskix uchrezhdeniyax (otdeleniyax, kabinetax), medicinskoj pomoshhi, okazy`vaemoj v xospisax (otdeleniyax-xospisax), i medicinskoj pomoshhi, okazy`vaemoj v otdeleniyax sestrinskogo uxoda, gosudarstvenny`mi avtonomny`mi i byudzhetny`mi uchrezhdeniyami].
29. Цены на медицинские услуги СПБ ГУЗ «Городская покровская больница». (http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html) [Ceny` na medicinskie uslugi SPB GUZ «Gorodskaya pokrovskaya bol`ni-cza». (http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html)].

www.pharmacoeconom.com