

Клинико-экономическое исследование применения лекарственного средства иксабепилон в монотерапии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы при резистентности к предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином

А.С.Колбин^{✉1,2}, А.А.Мосикян³, Ю.Е.Балыкина², М.А.Проскурин²

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

✉alex.kolbin@mail.ru

Актуальность. В настоящее время не существует стандартных стратегий лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентных к терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. Иксабепилон является лекарственным средством, показавшим себя эффективным в монотерапии при лечении данной группы пациенток.

Методы исследования. В качестве медицинской технологии сравнения был выбран эрибулин. Критериями эффективности были выбраны общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Для расчета прямых затрат в горизонте 1,5 года использовали метод моделирования по Маркову.

Результаты. Суммарные затраты при лечении иксабепилоном были на 18,2% меньше, чем при лечении эрибулином. Использование стратегии иксабепилона по сравнению со стратегией эрибулина позволит пролечить данной стратегией дополнительно до 222 пациенток за год. Анализ эластичности цены показал, что различие суммарных затрат по сравнению со стратегией применения эрибулина, превышающее 20%, будет достигнуто при цене иксабепилона 63 тыс. руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 руб. за флакон 15 мг.

Выводы. Назначение иксабепилона в монотерапии является экономически обоснованной стратегией в сравнении с применением эрибулина в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами по обоим критериям эффективности. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Ключевые слова: фармакоэкономика, клинико-экономический анализ, иксабепилон, метастатический антрациклин-таксан-резистентный рак молочной железы, монотерапия.

Для цитирования: Колбин А.С., Мосикян А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Клинико-экономическое исследование применения лекарственного средства иксабепилон в монотерапии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы при резистентности к предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 64–69.

Original article

Cost-effectiveness analysis of ixabepilone use in 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.Mosikyan³, Y.E.Balykina², M.A.Proskurin²

¹I.P.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, 6/8;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., 7/9;

³V.A.Almazov National Medical Research Center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, 2

✉alex.kolbin@mail.ru

Abstract

Background. Nowadays there are no any standards of treatment for patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine. Ixabepilone has proved successful as a single agent for treatment of these patients.

Methods. Eribulin was chosen as an alternative strategy. Efficacy criteria were overall and progression-free survival. Cost-effectiveness analysis is performed on the basis of published data and Markov modeling for 1.5 year time horizon.

Results. Total expenditures for ixabepilone strategy were 18.2% less than those for eribulin treatment. Administration of ixabepilone instead of eribulin will allow treating additionally up to 222 patients per year. Price elasticity analysis revealed that total expenditures on ixabepilone will be 20% less than on eribulin treatment at a price of ixabepilone equal to 63 000 rubles per 45 mg vial and 21 691.23 rubles per 15 mg vial of ixabepilone.

Conclusion. Ixabepilone as a single agent appeared to be economically reasonable as compared to eribulin in case of ineffective pre-treatment with taxanes, anthracyclines and capecitabine.

Key words: pharmacoeconomics, clinical and economic analysis, ixabepilone, metastatic breast cancer, anthracyclines, taxanes, capecitabine, resistant, single agent.

For citation: Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Balykina Y.E., Proskurin M.A. Cost-effectiveness analysis of ixabepilone use in monotherapy in patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 64–69.

Актуальность

Местно-распространенный рак молочной железы (РМЖ) – локализованный РМЖ, при котором после или на фоне лечения развились местные метастазы. По подходам к лечению данный тип рака относится к метастатическому РМЖ. Прогноз пациенток с метастатическим РМЖ гетерогенный (общая выживаемость от нескольких месяцев до многих лет) и зависит от многих факторов, включая экспрессию рецепторов к эстрогену, прогестерону и человеческому эпидермальному фактору роста [1, 2], а также от чувствительности к разным классам химиотерапевтических лекарственных средств (ЛС).

Распространенность метастатического РМЖ в России, по последним официальным данным реестров, составляет более 34,5 на 100 тыс. населения [3], и, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, в 1–2-ю линии химиотерапии для таких пациенток входят антрациклины и таксаны, а при наличии резидуальной опухоли после окончания терапии препаратами данных групп в полном объеме показана адъювантная терапия капецитабином [4]. При выявлении резистентности к капецитабину выбор дальнейшей тактики лечения полностью ложится на плечи лечащего врача, поскольку какие-либо стандартные протоколы к проведению последующих линий химиотерапии как в России, так и в мире отсутствуют [4, 5].

Целью настоящего исследования была оценка фармакоэкономической целесообразности применения ЛС иксабепилона (Икземпра®) при лечении больных местно-распространенным и метастатическим РМЖ в монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами с учетом обновленных эпидемиологических и экономических данных.

Методы

Исследование проводили, используя рекомендации, утвержденные Минздравом России в 2016 г., и мнение экспертов [6–8]. Показания к применению и условия применения ЛС определены на основании заявленных в инструкции по медицинскому применению ЛС иксабепилона (Икземпра®).

Выбор альтернативного вмешательства для сравнения

Несмотря на отсутствие стандартных протоколов ведения антрациклин-таксан-капецитабин-резистентных пациенток, в качестве возможных подходов к дальнейшей терапии Национальной онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендуется использовать гемцитабин, винорелбин и эрибулин в режиме монотерапии или схему CMF – циклофосфамид, метотрексат и фторурацил [5]. Все вышеперечисленные ЛС сравнения входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в Российской Федерации [9]. Однако эффективность и безопасность гемцитабина, винорелбина и схемы CMF у данной группы пациенток к настоящему времени изучена недостаточно для проведения каких-либо сравнительных исследований, тогда

как эффективность эрибулина у пациенток, резистентных к антрациклинам, таксанам и капецитабину, изучалась в исследовании EMBRACE. Медиана общей выживаемости составила 10,4 мес, выживаемости без прогрессирования – 2,6 мес [10]. Таким образом, эрибулин включен в настоящее исследование как ЛС сравнения.

Выбор критериев оценки эффективности и безопасности

При проведении настоящего сравнительного клинико-экономического анализа в качестве критериев оценки эффективности были использованы общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (продолжительности жизни до прогрессирования), поскольку именно эти критерии считаются наиболее подходящими для проведения фармакоэкономической экспертизы в онкологии [11]. В качестве критериев оценки безопасности были использованы 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 исследуемых ЛС

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. Систематический поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: иксабепилон [12, 13], винорелбин [14], гемцитабин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, эрибулин [10, 15–18], 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 был определен в соответствии с данными по общей выживаемости во включенных в анализ исследованиях [10, 12] и составил 18 мес (1,5 года).

Выбор метода клинико-экономического анализа

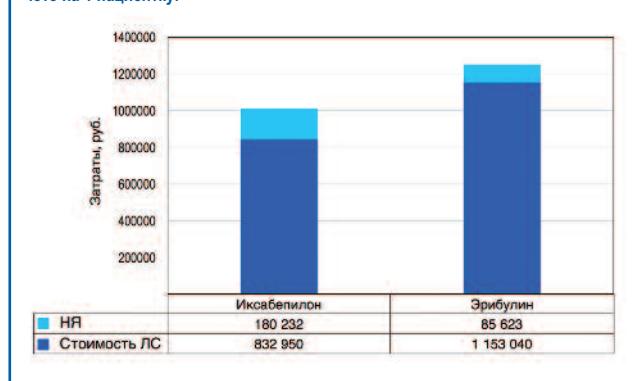
Поскольку стратегии сравнения различаются по эффективности и безопасности при проведении собственно фармакоэкономического анализа, был использован анализ «затраты-эффективность» с расчетом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводится инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs). Данный анализ проводят для определения дополнительных

Таблица 1. Расчет стоимости лечения капецитабин-резистентных пациенток иксабепилоном и эрибулином в монотерапии

Параметр	Иксабепилон	Эрибулина мезилат
Длительность назначения препарата (в цикле)	1-й день 21-дневного цикла	1 и 8-й дни 21-дневного цикла
Цикловая доза препарата	69 мг (диапазон: 60–88 мг)	4,8 мг (диапазон: 4,2–6,2 мг)
Стоимость одного цикла терапии	110 686,94 руб. (1,51–1,874 м ²) 131 098,24 руб. (1,875–2,2 м ²)	170 400 руб. (1,51–2,14 м ²) 227 200 руб. (2,15–2,2 м ²)



Рис. 2. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на 1 пациентку.



затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохраненной жизни (или других показателей). Результаты, полученные в исследовании, оцениваются относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитывают как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения [19].

Описание модели

В настоящей модели принято непрерывное повторение 21-дневных циклов терапии в связи с доказанной более высокой эффективностью непрерывной терапии по сравнению с интермиттирующей по показателю общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [20].

В случае прогрессирования болезни или развития серьезных НЯ, не позволяющих продолжать терапию, требуется смена терапии [15]. Поскольку рекомендации и доказательная база по лечению антрациклин-таксан-капецитабин-резистентных пациенток, терапия которых иксабепилоном или эрибулином также была неудачной, в настоящее время отсутствуют, в данной модели было принято, что прогрессирование заболевания будет вести к назначению паллиативного лечения. Смерть пациентки является терминальным состоянием модели. Схема Марковских циклов приведена на рис. 1.

Оценка затрат

Согласно Генеральному тарифному соглашению территориального фонда обязательного медицинского страхования (ГТС ТФ ОМС) на 2017 г. [21] средняя стоимость лечения, которая в настоящей модели рассчитана исследователем самостоятельно, входит в стоимость госпитализации по страховому случаю. Стоимость применяемых ЛС в рамках одного 21-дневного цикла приведена в табл. 1 из расчета 65 549,12 руб. за 1 флакон иксабепилона 45 мг; 22 568,91 руб. за 1 флакон иксабепилона 15 мг; 28 400 руб. за 1 флакон

эрибулина мезилата 1 мг. При расчетах было учтено, что остатки ЛС при разведении флаконов должны уничтожаться в соответствии с процедурой, принятой для всех противоопухолевых ЛС.

Стоимость купирования НЯ была рассчитана на основании Приложения №4 ГТС ТФ ОМС [21] 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 ТФ ОМС. Стоимость лабораторных и инструментальных исследований в настоящей модели не учитывается, поскольку их перечень значительно варьирует в зависимости от исходных параметров пациентки и от переносимости терапии. Стоимость паллиативной терапии в модели не учитывали в связи со значительной вариабельностью ее составляющих. Прямые затраты, не связанные с медицинским обслуживанием, не учитывали. Непрямые затраты в модели не учитывали. Было предусмотрено ежегодное дисконтирование на 5%.

Результаты Основной сценарий

В горизонте моделирования 1,5 года суммарные затраты при лечении иксабепилоном были на 18,2% меньше, чем при лечении эрибулином, и составили 1 013 182 руб. в расчете на 1 пациентку. Различия в затратах обусловлены значительно меньшей стоимостью ЛС иксабепилон по сравнению с эрибулином (832 950 руб. и 1 153 040 руб. соответственно, разница 27,7%), затраты, направленные на купирование НЯ, были ниже при использовании эрибулина (рис. 2).

В качестве критериев эффективности рассматривали общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Анализ эффективности затрат по обоим показателям выявил превосходство стратегии применения иксабепилона. При рассмотрении в качестве критерия эффективности показателя общей выживаемости показатели CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента, для стратегий иксабепилона и эрибулина составили по возрастающей 1 187 322 руб. и 1 306 147 руб. соответственно. При этом соответствующий коэффициент ICER для стратегии монотерапии эрибулином составил 2 373 484 руб., что на 43% превышает порог готовности общества платить, равный 1 656 957 руб.

В случае рассмотрения медианы выживаемости без прогрессирования в качестве критерия эффективности разница в затратах составила 225 481 руб. в пользу иксабепилона, при этом данная стратегия показала более высокую эффективность (прирост выживаемости без прогрессирования при использовании иксабепилона по сравнению с эрибулином составил 0,74 мес). Таким образом, относительно данного показателя эффективности можно заключить, что применение в качестве терапии пациенток с местно-распространенным и метастатическим антрациклин-таксан-капецитабин-резистентным РМЖ иксабепилона 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. Относительно показателя общей выживаемости стратегия применения ЛС иксабепилон оставалась менее эффективной, но при этом и менее затратной стратегией

Рис. 3. Анализ эластичности цены иксабепилона.

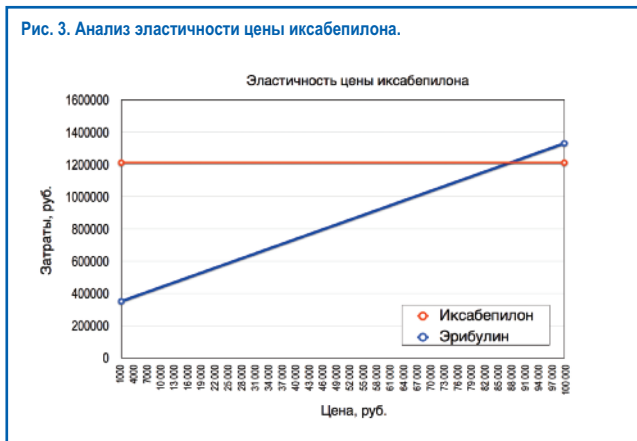
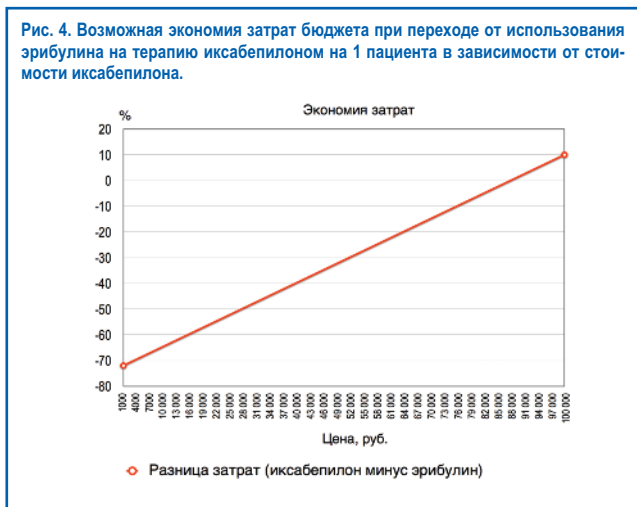


Рис. 4. Возможная экономия затрат бюджета при переходе от использования эрибулина на терапию иксабепилоном на 1 пациента в зависимости от стоимости иксабепилона.



при сравнении со стратегией терапии эрибулином. Относительно показателя выживаемость без прогрессирования стратегия применения ЛС иксабепилон оставалась более эффективной стратегией при меньших суммарных затратах. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет

Были рассчитаны суммарные затраты при применении ЛС иксабепилон и эрибулин в терапии больных с метастатическим РМЖ при неэффективности ранее проводимой терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. В расчет входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения. 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 иксабепилон является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа влияния на бюджет: использование стратегии иксабепилона вместо эрибулина у 100% пациентов позволяет сохранить значительные средства бюджета – до 225 480 995 руб. относительно эрибулина, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 222 пациентов.

Анализ эластичности цены

С целью определения уровня цен на иксабепилон, при котором разница суммарных затрат при применении ЛС иксабепилон и эрибулин превышала бы 20% в пользу иксабепилона, был проведен анализ эластичности цены путем расчета суммарных прямых затрат при уровне цен в диапазоне с

шагом 3 тыс. руб. Расчет суммарных прямых затрат в зависимости от стоимости флаконов иксабепилона приведен на рис. 3.

Объем экономии бюджетных затрат при переходе от использования терапии эрибулином на терапию ЛС иксабепилона для 1 пациента приведен на рис. 4. Экономия затрат бюджета более 20% при переходе на стратегию применения иксабепилона достигается при цене иксабепилона 63 000 руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 руб. за флакон 15 мг.

Обсуждение

В настоящей статье представлены обновленные данные клинико-экономического анализа использования иксабепилона (Икземпра®) в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. Данный анализ произведен с учетом изменений данных о распространенности РМЖ, тарифов фонда ОМС, стоимости применяемых ЛС и, где применимо – обновленных данных по эффективности и безопасности сравниваемых стратегий лечения, опубликованных с момента проведения предыдущего анализа [22].

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 в горизонте моделирования 1,5 года суммарные затраты при лечении иксабепилоном были на 18,2% меньше, чем при лечении эрибулином, и составили 1 013 182 руб. в расчете на 1 пациентку. Было показано, что стратегия применения иксабепилона является менее затратной (разница в затратах составила 225 481 руб. на 1 пациентку в пользу иксабепилона) и более эффективной по показателю выживаемости без прогрессирования (+0,74 мес). Стратегия лечения иксабепилоном также является более экономически целесообразной по показателю общей выживаемости. Выводы, полученные при моделировании основного сценария, были подтверждены в анализе чувствительности. Анализ влияния на бюджет показал, что использование ЛС иксабепилон по сравнению с эрибулином позволит сэкономить от 67 644 299 до 225 480 995 руб. относительно эрибулина в зависимости от охвата данной схемой лечения потенциальной популяции, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 222 пациенток за 1 год при 100% переходе с эрибулина на иксабепилон. Анализ эластичности цены показал, что разница суммарных прямых затрат и экономия бюджета не менее 20% на стратегии применения ЛС иксабепилон и эрибулин достигается при цене иксабепилона 63 000 руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 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. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.
2. Анализ эластичности цены показал, что равенство суммарных прямых затрат на стратегии применения ЛС иксабепилон и эрибулин достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 за флакон 15 мг, а различие суммарных затрат по сравнению со стратегией применения эрибулина, превышающее 20%, будет достигнуто при цене иксабепилона 63 000 руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 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 пациентки получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в РФ. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов. При моделирова-

нии 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 ТФ ОМС. В модели не учитывается стоимость паллиативной терапии, поскольку ее состав значительно варьирует в зависимости от объективного статуса и жалоб пациентов, а также доступности медицинской помощи.

Литература/References

1. 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.
2. Zeichner SB, Hema S, Mani 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.
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. АД.Каприна, ВВ.Старинского, ГВ.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018. / *Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. AD.Kaprina, VV.Starinskogo, GV.Petrovoi. M.: MNIОI im. P.A.Gertsena – filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2016. [in Russian]
4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017; 3 (Спецвып. 2): 105–34. / *Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 3 (Spetsvyip. 2): 105–34. [in Russian]
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version II. 2017.
6. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. М., 2016. / *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparata*. FGBU TSEKКMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
7. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. М., 2016. / *Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata*. FGBU TSEKКMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
8. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. М., 2016. / *Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliianiia na biudzhet v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi*. FGBU TSEKКMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. №2323-р. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год». / *Rasporiazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 23 dekabria 2017 g. №2323-r. "Ob utverzhdanii perechnia zbitzenno neobkhdimyykh i vazbneisibikh lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia na 2018 god"*. [in Russian]
10. 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.
11. Колбин А.С., Курьлев А.А., Павлыш А.В. 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. i dr. Nauchnyi analiz iskhodov v onkologii. Osobennosti farmakoeconomicheskoi ekspertizy. Med. tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012; 2 (8): 87–93. [in Russian]
12. Perez EA, Lerzo G, Pivot 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.
13. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 22-065. Medical Review. October 11, 2007.
14. Pajk B, Cufjer T, Canney 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.
15. 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.
16. 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.
17. Манзюк Л.В., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы. *Вопр. онкологии*. 2015; 2: 195–8. / *Manzyuk LV, Kovalenko EI, Artamonova EV. Eribulin v lechenii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. Vopr. onkologii*. 2015; 2: 195–8. [in Russian]
18. Aftimos P, Awada A. Survival benefit of eribulin mesylate in heavily pretreated metastatic breast cancer: what next? *Adv Ther* 2011; 28 (11): 973–85.
19. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. А.С.Колбина, С.К.Зырянова, Д.Ю.Белюсова. М.: Издательство ОКИ, 2013. / *Osnovnye poniatia v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie*. Pod red. AS.Kolbina, SK.Zyrianova, DY.Belousova. M.: Izdatel'stvo OKI, 2013. [in Russian]
20. 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.
21. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2018 год. URL: spboms.ru/General'noe-tarifnoe-soglasenie-OMS-na-2018-god. URL: spboms.ru [in Russian]
22. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курьлев А.А. и др. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства иксабепилона (Икземпра) в монотерапии больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентным к лечению антрациклинами, таксанами и капецитабином. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 45–51 / *Kolbin AS, Mosikyan AA, Kurylev AA et al. Pharmaco-economic 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): 45–51.

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. E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Мосикян Анна Альбертовна – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»

Балькина Юлия Ефимовна – канд. физ.-мат. наук, доц. фак-та прикладной математики процессов управления ФГБОУ ВО СПбГУ

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