ГОРБУНОВА В. А., ОРЛОВ С. В., ЗЫРЯНОВ С. К., БЕЛОУСОВ Д. Ю.
GORBUNOVA V. A., ORLOV S. V., ZYRYANOV S. K., BELOUSOV D. Y.

Клинико-экономический анализ применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)

Pharmacoeconomic analysis of Giotrif® (afatinib) as first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with Del19 mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene

Цитирование: Gorbunova V.A., Orlov S.V., Zyryanov S.K., Belousov D.Y. Pharmacoeconomic analysis of Giotrif® (afatinib) as first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with Del19 mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. Malignant Tumours 2015;1;4:35-47

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-4-35-47

Целью данного исследования является анализ клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата афатиниб у больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии в сравнении с эрлотинибом, гефитинибом и комбинацией цисплатин/ пеметрексед. Использовано моделирование на основе результатов клинических исследований. Учитывались только прямые медицинские затраты: стоимость медикаментозного лечения НМРЛ в первой и второй линиях терапии; затраты на коррекцию нежелательных явлений, затраты на госпитализации и амбулаторное лечение пациентов. Анализ показал, что афатиниб увеличивает продолжительность жизни с учётом качества по сравнению с эрлотинибом на 0,354 QALY, по сравнению с гефитинибом на 0,665 QALY, по сравнению с комбинацией цисплатин/пеметрексед на 0,670 QALY у пациентов с мутацией Del19 рецептора EGFR. Значение коэффициента эффективности дополнительных затрат ICER для афатиниба, в сравнении с альтернативными режимами терапии 1-й линии эрлотинибом, гефитинибом и комбинацией цисплатин/пеметрексед составляет 1 052 934, 1 067 116 и 1 064 708 руб. соответственно и не превышает порог готовности общества платить (1 455 741,77 руб.). Таким образом, терапия препаратом Гиотриф® (афатиниб) больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в 1-й линии терапии в условиях российского здравоохранения является максимально клинически эффективной и экономически целесообразной.

Summary

Purpose of the analysis is to assess the cost-effectiveness and cost-utility of Giotrif® (afatinib) as first line treatment for metastatic non-small cell lung cancer NSCLC with Del 19 mutation of EGFR gene in comparison with erlotinib, gefitinib and combination cisplatin/ pemetrexed. Markov modeling was implemented to simulate clinical and economical outcomes of different strategies in treatment of naïve patients based on randomized clinical trial results. Direct medical costs were considered. Afatinib used as first line treatment in patients with NSCLC with Del 19 gene mutation increased quality-adjusted life years (QALY) by 0,354, 0,665 and 0,670 QALY in comparison with erlotinib, gefitinib and combination cisplatin/ pemetrexed respectively. The ICERs were 1 052 934, 1 067 116 и 1 064 708 rubles in comparison with erlotinib, gefitinib and combination cisplatin/ pemetrexed respectively per QALY. Afatinib was shown to be the cost-effective strategy in first line treatment of metastatic NSCLC with Del 19 gene mutation as willingness to pay threshold (1 455 741,77 rubles) was not exceeded.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

афатиниб, местнораспространённый или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, EGFR, мутация Del19, фармакоэкономика

KEY WORDS

afatinib, local advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, EGFR, mutation Del19, health economic

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., профессор, зав. отделением химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», г. Москва

Орлов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. отделением торакальной онкологии НИИ Пульмонологии, г. Санкт-Петербург

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, г. Москва

Белоусов Дмитрий Юрьевич – ген. директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Gorbunova Vera Andreevna – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of chemotherapy in Blokhin Russian Oncological Research Center, Moscow

Orlov Sergey Vladimirovich – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Thoracic Oncology in Pulmonology Research Institute, St.Petersburg

Zyryanov Sergey Kensarinovich – MD, PhD, DSc, Professor, Chair of Department of Pharmacology in Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Belousov Dmitriy Yuryevich – "Center of Pharmacological Investigations" Company, Chief Executive Officer, Moscow, e-mail: clinvest@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак лёгкого – наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения раком лёгкого выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах. В мире ежегодно регистрируется около 1,6 млн новых случаев рака лёгкого и умирает около 1,3 млн человек, а в 2020 году данные показатели, согласно прогнозам, составят соответственно 2,2 млн и 1,9 млн человек [1].

В развитых странах заболеваемость раком лёгкого составляет 47,4 на 100 000 у мужчин и 27,8 на 100 000 у женщин, в развивающихся странах – 18,6 и 11,1 на 100 000 у мужчин и женщин, соответственно [2].

В РФ заболеваемость раком лёгкого является одной из самых высоких в мире. В 2013 году рак лёгкого был диагностирован у 52 281 человека, всего на учете с данным диагнозом состояло 126 958 человек. Показатель распространенности заболевания составил 88,7 на 100 000 человек. Доля больных с подтвержденным морфологическим диагнозом из пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рак лёгкого в России в 2013 г. составила 68,6%. В структуре первичной заболеваемости у мужчин в РФ рак лёгкого составляет 19,8% [3].

На I–II стадиях рак лёгкого диагностируется в РФ только в 25,7% случаев, в то время как на IV стадии – в 39,4% случаев. Летальность в течение года с момента установления диагноза в 2013 году достигла 51,8% [3].

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является самой распространённой формой рака лёгкого, составляя около 80% от всех случаев [4]. Предрасполагающим фактором риска для рака лёгкого остаётся курение [5]. Принимая во внимание тяжесть заболевания и его поздний диагноз во многих случаях, лечение в основном заключается в попытках контроля заболевания и продления жизни, а не излечения самого заболевания. Средняя продолжительность жизни пациентов, получающих активное поддерживающее лечение, составляет 4–5 месяцев, но может достигать 7–9 месяцев у пациентов, получающих химиотерапию [6].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России [7], полихимиотерапия НМРЛ на поздней стадии должна состоять из комбинации одного из перечисленных препаратов (доцетаксел, гемцитабин, паклитаксел или винорелбин) и препарата, содержащего платину. Пациенту может быть назначен карбоплатин или

цисплатин, в зависимости от их токсичности, эффективности и удобства применения.

Обнаружение активирующей мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) позволило диагностировать опухоли лёгкого, чья пролиферативная активность зависит от EGFR-сигнального пути. У пациентов с мутациями в гене EGFR существенно увеличена чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [8, 9, 10]. Мутации в гене EGFR встречаются у 40–60% лиц азиатской расы и у 15–20% европеоидов [8]. Наиболее часто встречающимися типами мутаций являются делеция в 19 экзоне – Del19 (45–50% от общего количества мутаций) и точечная мутация (L858R) в 21 экзоне. Наличие данных мутаций обуславливает увеличение частоты объективного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и периода выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также повышение качества жизни пациентов по сравнению со стандартной комбинированной химиотерапией [11–13]. Доля активирующих мутаций гена EGFR у пациентов с НМРЛ в РФ составляет 13% [14].

11 октября 2013 г. в РФ был зарегистрирован представитель второго поколения ингибиторов тирозинкиназы – афатиниб (Гиотриф®,Берингер Ингельхайм).

Афатиниб относится к числу необратимых ингибиторов тирозинкиназы сразу нескольких рецепторов семейства EGFR – рецептора эпидермального фактора роста (ErbB1, HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4).

Эффективность, безопасность и удобство применения афатиниба были продемонстрированы в 1-й линии терапии НМРЛ с частыми мутациями (Del19 и L858R), в частности при мутации Del19 [11, 13, 15–17]. Терапия афатинибом хорошо переносится и не оказывает негативного влияния на качество жизни пациентов [11–13, 17].

Афатиниб обеспечивает увеличение длительности ВБП на 61% по сравнению с комбинацией пеметрексед/цисплатин у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ (медиана ВБП 11,1 vs 6,9 мес, ОР=0,58 (95% ДИ 0,43–0,78, p=0,001)) [13, 17]. При частых мутациях афатиниб впервые показал достоверное увеличение длительности ВБП по сравнению с химиотерапией (13,6 мес vs 6,9 мес) [13, 17]. Кроме того, афатиниб – первый препарат, который показал статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов с НМРЛ и мутацией Del19 по сравнению со стандартной химиотерапией: медиана общей выживаемости составила 33,3 месяца (95% ДИ 26,8–41,5) в группе афатиниба по сравнению с 21,1 месяца (16,3–30,7) в группе цисплатин-пеметрексед (ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79, p=0,015); и в азиатской популяции больных 31,4 месяцев (95% ДИ 24,2–35,3) и 18,4 месяцев (14,6–25,6) (ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,94, p=0,023), то есть более чем на 1 год в обеих популяциях [11, 15, 18].

Значительное увеличение общей выживаемости пациентов с Del19-позитивными опухолями требует проведения клинико-экономического анализа применения препарата афатиниб в терапии первой линии НМРЛ с мутацией Del19 для определения целесообразности применения афатиниба при лечении данной популяции пациентов. Целью настоящего исследования является проведение оценки клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата афатиниб у больных немелкоклеточным раком лёгкого с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии в сравнении с эрлотинибом, гефитинибом и комбинированной терапией пеметрекседом и цисплатином.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании проводилась клинико-экономическая оценка эффективности и полезности альтернативных схем лечения у больных НМРЛ с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии. Для оценки эффективности применения афатиниба, эрлотиниба, гефитиниба и комбинированной терапии пеметрекседом и цисплатином была разработана модель Маркова, схематически изображенная на рис. 1 [24]. Модель позволяла оценить вероятность эффективного лечения, частоту развития осложнений и рассчитывала стоимость болезни. Целевая популяция моделируемых пациентов: пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом НМРЛ с мутацией Del19 гена EGFR, которым ранее не назначалась противоопухолевая терапия.

Пациенты начинали терапию одним из препаратов сравнения и входили в модель Маркова до наступления прогрессирования заболевания, после чего им назначалась комбинация препаратов 2-й линии – цисплатин в дозе 75 мг/м^2 + доцетаксел 75 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла (в случае назначения ингибиторов ИТК в 1-й линии терапии) или гефитиниб (в случае назначения комбинации пеметрексед/цисплатин в 1-й линии терапии) (табл. 1).

При прогрессировании заболевания во второй линии терапию прекращали. Конечным состоянием модели Маркова считали смерть пациента. Схематически цикл Маркова изображен на рис. 2. Временной горизонт моделирования – 5 лет, длительность одного цикла – 1 месяц.

Эффективность терапии НМРЛ препаратами сравнения в 1-й линии, использованная в модели, была основана на результатах сетевого мета-анализа Popat et al. 2014 [16]. В мета-анализ были включены девять исследований, в которых сообщалось о ВБП, и шесть исследований, в которых сообщалось об общей выживаемости (ОВ) в 1-й линии терапии НМРЛ.

Результаты мета-анализа [16] продемонстрировали, что афатиниб статистически значимо увеличивает длительность ВБП, в сравнении с гефитинибом и эрлотинибом

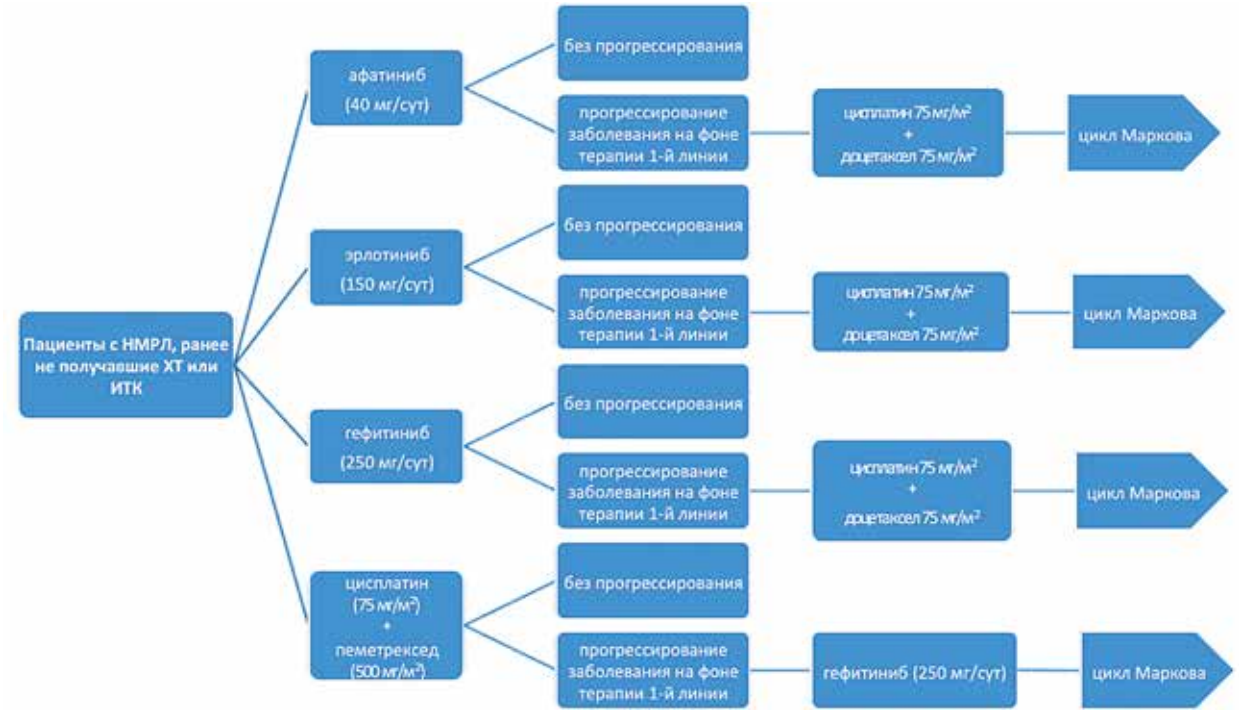

Рис. 1. Модель фармакоэкономической оценки применения противоопухолевой терапии ингибиторами тирозинкиназы и комбинацией цисплатин/пеметрексед в 1-й линии НМРЛ.

Примечания: *ХТ – химиотерапия; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы.*

Модель начинали с выбора лекарственного средства терапии 1-й линии:

- *афатиниб в дозе 40 мг/сут. до наступления прогрессирования;*
- *эрлотиниб в дозе 150 мг/сут. до наступления прогрессирования;*
- *гефитиниб в дозе 250 мг/сут. до наступления прогрессирования;*
- *цисплатин в дозе 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла до наступления прогрессирования, максимальное количество циклов терапии – 6. Схема цисплатин/пеметрексед требует обязательной поддерживающей терапии препаратами фолиевой кислоты и витамина B_{12} (цианокобаламина).*

Таблица 1.
Сравниваемые схемы терапии НМРЛ

№ схемы	1-я линия терапии	2-я линия терапии
1	Афатиниб	цисплатин/доцетаксел
2	Эрлотиниб	цисплатин/доцетаксел
3	Гефитиниб	цисплатин/доцетаксел
4	цисплатин/пеметрексед	гефитиниб

и химиотерапией (ХТ), при лечении пациентов с часто встречающимися мутациями EGFR (табл. 2). Оценка ВБП в подгруппах в зависимости от типа мутации EGFR также показала большую эффективность афатиниба в увеличении продолжительности ВБП.

Эффективность терапии НМРЛ препаратами сравнения во 2-й линии оценивали на основании исследований эффективности применения эрлотиниба и гефитиниба у пациентов, ранее получавших терапию комбинацией цисплатина и пеметрекседа [22, 23].

Безопасность препаратов, используемых в модели для лечения основного заболевания (НМРЛ), оценивалась в мета-анализах и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [21, 24, 25] (табл. 3).

В настоящем исследовании использовалась общепринятая методика фармакоэкономического анализа, отражённая в отраслевых стандартах «Клинико-экономические иссле-

дования», применяемых в РФ [19]. При проведении клинико-экономической оценки использовали: анализ прямых медицинских затрат, моделирование, анализ полезности затрат, дисконтирование, анализ фармакоэкономической целесообразности.

Клинико-экономический анализ проведен с точки зрения российской системы здравоохранения в рамках обязательного медицинского страхования – учитывались только прямые медицинские затраты, такие как стоимость медикаментозного лечения НМРЛ в первой и второй линиях терапии; затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фоне терапии НМРЛ, затраты на госпитализации и амбулаторное лечение пациентов. В исследовании не учитывалась стоимость паллиативной помощи пациентам, после прогрессии на 2-й линии терапии.

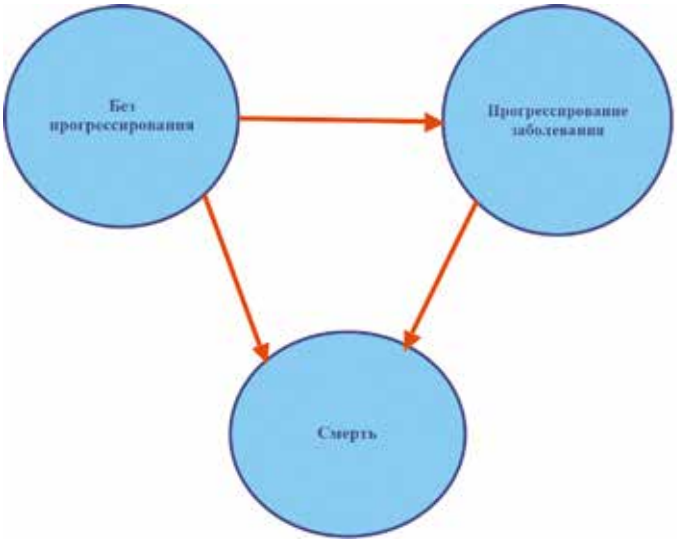

Рис. 2. Схема цикла Маркова, примененного в модели

В модели рассчитывались следующие клинические показатели сравниваемых схем терапии: длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и качество жизни, измеренное в QALY. Оценка качества жизни пациентов в модели проводилась на основании зарубежных данных [13, 24, 26]. В частности, для всех схем терапии, качество жизни на 1-й линии терапии до прогрессирования было принято равным 0,784, после прогрессирования на 1-й линии – 0,513–0,558 (в зависимости от схемы терапии), на второй линии без прогрессирования – 0,730, после прогрессирования – 0,460. Развитие НЯ также приводило к соответствующему уменьшению качества жизни пациентов.

В качестве критериев клинической эффективности рассматривались разница длительности ВБП сравниваемых схем терапии, количество добавленных лет жизни с учетом качества (QALY) и добавленных лет жизни (LY, рассчитанных как разница общей выживаемости в сравниваемых схемах терапии). Критерии экономической эффективности: коэффициенты эффективности дополнительных затрат ICER (QALY) и ICER (LY), ICER –Incremental Cost-Effectiveness Ratio. ICER (QALY) оценивался посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через показатель QALY (Quality Adjusted Life Years). ICER (LY) рассчитывался как дополнительные затраты, необходимые для продления жизни на более эффективном препарате.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ приемлемое значение коэффициентов ICER (QALY) и ICER (LY) не должно превышать величину трехкратного валового внутреннего продукта на душу населения (так называемый порог «готовности общества платить» ПГП). В РФ в 2014 г. ПГП составил 1 455 741,77 руб. [27–31]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу ПГП отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения противоопухолевых препаратов, т. е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Источник данных о ценах на сравниваемые препараты – государственный реестр предельных отпускных цен лекарственных средств от 15 марта 2015 г. [32]. В расчётах

Таблица 2. Отношение рисков длительности ВБП при терапии пациентов с мутациями рецептора EGFR сравниваемыми ИТК

	Отношение рисков	95% доверительный интервал
Частые мутации (Del19 / L858R)		
Афатиниб vs гефитиниб	0,43	0,24; 0,75*
Афатиниб vs эрлотиниб	0,60	0,39; 0,91*
Del19 мутация		
Афатиниб vs гефитиниб	0,43	0,21; 0,87*
Афатиниб vs эрлотиниб	0,78	0,44; 1,38

Примечание: ** – статистическая значимость.*

Таблица 3.
Количество случаев развития НЯ в группах сравнения (3–4 степень тяжести), %

Нежелательное явление	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед	Цисплатин/ доцетаксел
Гематологические					
Фебрильная нейтропения	0	0	0	1,3	1
Нейтропения	0,4	0,4	0,4	18	74
Анемия	0,4	0,4	0,4	6,3	7
Негематологические					
Диарея	14,4	7,5	3,6	0,07	7
Сыпь/акне	16,2	16	3,4	0	3
Усталость	1,3	0,7	5,2	12,6	3

Примечание: *НЯ – нежелательные явления*

использовали цены на оригинальные ЛС, применявшиеся в РКИ, с учётом НДС. Затраты на медицинские услуги соответствовали тарифам ОМС по городу Москва за 2015 г. [33]. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производилось по дисконтной ставке 3,5% в год [35].

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные данные выражены в рублях в показателях ICER (QALY) и ICER (LY).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность сравниваемых схем терапии пациентов с НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR рассчитывали по применяемой в исследовании модели Маркова (рис. 1), опирающейся на непрямое сравнение альтернативных схем терапии. Значения расчётных параметров эффективности различных схем терапии (QALY, ОВ, ВБП) представлены в табл. 4.

Терапия афатинибом оказалась существенно более эффективной (по всем рассматриваемым критериям эффективности – длительности ВБП, ОВ, QALY) среди сравниваемых препаратов у пациентов с мутацией Del19. В частности, афатиниб в 1-й линии терапии увеличивает продолжительность жизни с учётом качества по сравнению с эрлотинибом на 0,354 QALY, по сравнению с гефитинибом – на 0,665 QALY, по сравнению с комбинацией цисплатин/пеметрексед – на 0,670 QALY. Особенно значимо афатиниб увеличивает общую выживаемость пациентов с Del19-позитивными опухолями: средняя длительность ОВ составила 3,04 года при использовании афатиниба в 1-й линии терапии, против 2,43, 2,05 и 2,09 при использовании эрлотиниба, гефитиниба и комбинации цисплатин/пеметрексед. Таким образом, результаты моделирования полностью подтвердили высокую клиническую эффективность применения препарата афатиниб у пациентов с мутацией Del19 по сравнению с рассмотренными альтернативами.

Стоит отметить, что назначение гефитиниба в 1-й линии терапии больных с Del19-позитивными опухолями практически не приводило к увеличению ОВ и QALY, по сравнению со схемой лечения, включающей назначение ХТ в 1-й линии.

ЗАТРАТЫ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ И СОПУТСТВУЮЩИЕ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ

Расчётная стоимость препаратов сравнения была взята из Государственного реестра цен на ЖНВЛС по состоянию на 18 марта 2015 года, с учетом НДС [32] (табл. 5). Цена на препарат Гиотриф® соответствует прайс-листу компании производителя.

Месячная/цикловая (21 день в случае применения ХТ) стоимость различных режимов терапии была рассчитана исходя из стоимости соответствующих препаратов терапии (табл. 5), средней площади поверхности пациента, стоимости сопутствующих препаратов и длительности терапии в цикле (табл. 6).

Затраты на противоопухолевые ЛС в процессе терапии зависели от длительности ВБП в каждой линии. Стоимость противоопухолевой терапии 1-й линии в расчете на одного пациента составила на афатинибе – 1 563 687 руб.,

Таблица 4.
Параметры эффективности сравниваемых схем терапии НМРЛ у пациентов с мутацией Del19 гена EGFR

Параметр эффективности, год	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
QALY	1,95	1,60	1,29	1,28
ОВ	3,04	2,43	2,05	2,09
ВБП	1,46	1,22	0,80	0,55

на эрлотинибе – 1 192 438 руб., на гефитинибе – 854 113 руб. и 576 744 руб. на комбинации цисплатина и пеметрекседа. Для всех схем терапии, включающих применение ИТК в 1-й линии, была принята равная средняя длительность ВБП на 2-й линии терапии комбинацией цисплатина и доцетаксела – 4,1 месяц [22–24]. Соответствующая стоимость противоопухолевой терапии 2-й линии составила 295 554 руб. на пациента. Для схемы, включающей комбинацию цисплатина и пеметрекседа в 1-й линии терапии, длительность ВБП во 2-й линии терапии гефитинибом равнялась 7 месяцам [22–24]. Соответствующая стоимость противоопухолевой терапии 2-й линии составила 615 923 руб. на пациента.

Данные о стоимости медицинских услуг и лабораторных методов исследований были взяты из тарифов на оказание медицинской помощи взрослому населению г. Москвы (МГФОМС) [33] и прейскуранту ГБВОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова [34] (табл. 7).

Затраты на ведение пациентов включали ежемесячное посещение специалиста – онколога, стоимость 1 дня в дневном стационаре, в случае назначения ХТ, и зависели от длительности терапии. Затраты на ведение пациентов в 1-й линии в расчёте на одного пациента составили для афатиниба – 3 173 руб., для эрлотиниба – 2 661 руб., для гефитиниба – 1 738 руб., и 5 325 руб. на терапии комбинацией цисплатина и пеметрекседа. Затраты на ведение пациентов во 2-й линии в расчёте на одного пациента составили для терапии цисплатином/доцетакселом после прогрессирования на ИТК – 3 278 руб., для терапии гефитинибом после прогрессирования на комбинации цисплатин/пеметрексед – 1 267 руб.

Затраты на коррекцию НЯ, возникающих на фоне терапии НМРЛ, включали стоимость ЛС, амбулаторные

Таблица 5.
Стоимость препаратов сравнения и сопутствующих препаратов

Препарат	Цена за упак. с НДС, руб.
Гиотриф (афатиниб) 40 мг, № 30	**87 989,00**
Тарцева (эрлотиниб) 150 мг, № 30	**80 000,01**
Иресса (гефитиниб) 250 мг, № 30	**87 751,40**
Алимта (пеметрексед) лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг, № 1	60 504,86
Цисплатин-РОНЦ (цисплатин) концентрат для приготовления раствора для инфузий 1,0 мг/мл, 50 мл, № 1	326,05
Таксотер (доцетаксел) концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг, 0.61 мл – флакон	10 962,81
Фолиевая кислота 1 мг, тб. № 50	25,16
Цианокобаламин, р-р для инъекций 0,5 мг/мл 1 мл, № 10	18,03
Дексаметазон, р-р для инъекций 4 мг/мл, 1 мл – ампулы, № 25	237,94

Таблица 6.
Стоимость режимов терапии 1-й и 2-й линий в месяц (или 21-дневный цикл для ХТ)

Режим терапии	Сопутствующие препараты	Стоимость терапии/мес (цикл**), руб.
Стоимость режимов терапии 1-й линии		
Афатиниб 40 мг/сут	-	87 989,00
Эрлотиниб 150 мг/сут	-	80 000,01
Гефитиниб 250 мг/сут	-	87 751,40
Цисплатин + пеметрексед	Цисплатин 75 мг/м^2*	846,10
	Пеметрексед 500 мг/м^2*	104 673,41
	Фолиевая кислота	50,32
	Цианокобаламин	3,61
Итого: цисплатин + пеметрексед		105 573,44
Стоимость режимов терапии 2-й линии		
Цисплатин + Доцетаксел	Цисплатин 75 мг/м^2*	846,10
	Доцетаксел 75 мг/м^2*	71 121,22
	Дексаметазон	118,97
Итого: цисплатин + доцетаксел		72 086,29
Гефитиниб 250 мг/сут		87 751,40

Примечание:

* *цисплатин в дозе 75 мг/м^2 + пеметрексед 500 мг/м^2 в 1-й день каждого 21-дневного цикла, максимальное количество циклов терапии – 6. Схема цисплатин/пеметрексед требует обязательной поддерживающей терапии препаратами фолиевой кислоты и витамина B_{12} (цианокобаламина). Средняя площадь поверхности тела пациентов равна 1,73 м^2*

** *1 цикл при использовании ХТ равнялся 21 дню.*

Таблица 7.
Стоимость медицинских услуг и лабораторных методов исследований

Наименование	Сумма, руб.	Источник цен
Консультация врача-онколога консультативно-диагностического центра	181,01	МГФОМС, 2015 г.
Стационарная помощь терапевтического профиля (1 койко-день)	418,33	МГФОМС, 2015 г.
Дневной стационар терапевтического профиля (1 койко-день)	618,59	МГФОМС, 2015 г.
Прямое секвенирование экзонов гена EGFR	5 500,00	ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2015 г.

визиты и госпитализации, вызванные возникновением НЯ, как это было сделано в работе Колбина А.С. и соавт. [36]. В исследовании оценивались только затраты на коррекцию НЯ 3/4 степени тяжести. ЛС, используемые для лечения НЯ и стоимость коррекции 1 случая развития НЯ показаны в табл. 8. Результаты расчёта стоимости коррекции НЯ в 1-й линии терапии с учётом длительности ВБП на каждом из рассматриваемых режимов показаны в табл. 9.

Стоимость коррекции НЯ во 2-й линии терапии составила для комбинации цисплатин/доцетаксел, назначаемой после прогрессии на ИТК – 7 779 руб. на пациента за 4,1 месяца терапии в соответствии с результатами соответствующих исследований [22, 23]. Стоимость лечения НЯ во 2-й линии терапии гефитинибом, после прогрессии на ХТ (цисплатин/пеметрексед), при допущениях, принятых в модели (7 месяцев терапии гефитинибом), составила 426 руб. на одного больного.

СУММАРНЫЕ ПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Результаты расчётов суммарных затрат приведены в табл. 10.

Терапия афатинибом, являясь наиболее эффективной схемой лечения пациентов с мутацией Del19 EGFR в 1-й линии (табл. 4), является одновременно и наиболее затратной среди препаратов сравнения (табл. 10), что объясняется максимальной эффективностью данного препарата – существенное увеличение времени до прогрессирования на афатинибе приводит к увеличению длительности терапии данным ЛС и соответствующему возрастанию финансовых затрат. Стоит отметить, что во всех режимах терапии львиная доля затрат – это затраты на ЛС. Затраты на ведение пациентов и коррекцию НЯ составили не более 1,2% от суммарных затрат. В ситуациях, когда более затратный препарат демонстрирует большую эффективность, проводится оценка эффективности дополнительных затрат на терапию данным ЛС в сравнении со схемами, включающими альтернативные препараты, на предмет целесообразности его применения в условиях системы здравоохранения РФ. Для определения возможности системы здравоохранения использовать более дорогие и эффективные методы лечения проводится сравнение коэффициентов ICER (QALY) и ICER (LY) с порогом «готовности общества платить» (ПГП). В 2014 году в РФ данный порог составил 1 455 741,77 руб.

Коэффициенты ICER для сравниваемых режимов терапии приведены в таблице 11.

Коэффициенты дополнительных затрат ICER (QALY) и ICER (LY) для афатиниба, в сравнении со всеми препаратами сравнения, оказались значительно ниже ПГП (табл. 11), что означает экономическую целесообразность применения препарата афатиниб у пациентов с Del19-положительными опухолями в условиях системы здравоохранения РФ.

Следует отметить, что значения ICER(LY) для всех сравниваемых схем оказались практически вдвое ниже ПГП, что нетипично для онкологических препаратов и подтверждает высокую эффективность препарата афатиниб в увеличении продолжительности ОВ у пациентов с мутацией Del19 рецептора EGFR.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Вероятностный анализ чувствительности был выполнен путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность лекарственных средств, а также стоимости лекарств. Результаты проведённого анализа чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В ходе клинико-экономического моделирования эффективности и полезности затрат использования препарата Гиотриф® (афатиниб) у больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в 1-й линии терапии были получены следующие результаты:

1. Применение препарата Гиотриф® (афатиниб) в 1-й линии терапии пациентов с мутацией Del19 в рецепторе EGFR является максимально эффективным режимом по сравнению с существующими альтернативами:

Таблица 8.
Стоимость коррекции 1 случая НЯ 3/4 степени тяжести, руб.

НЯ	Препарат	Частота назначения	Курсовая доза	Форма выпуска	Цена с НДС, руб.	Стоимость коррекции 1 случая, руб.
Гематологические						
Фебрильная нейтропения	Нейпоген	1	1440 мкг	48 млн. ЕД (480 мкг), 0,5 мл – шприц	7 212,54	32 834,05
	Меропенем	1	10 г	порошок для приготовления р-ра для в/в введения 1 г, № 10	11 190,85	
Нейтропения	Нейпоген	1	1440 мкг	48 млн. ЕД (480 мкг), 0,5 мл – шприц	7 212,54	21 643,20
Анемия	Эпрекс	1	30 000 МЕ	Р-р для в/в и п/к введения 10 тыс МЕ, 1 мл – шприцы, № 6	29 057,68	14 528,85
Негематологические						
Диарея	Лоперамид	1	288	капсулы 2 мг, № 20	10,04	72,31
Сыпь/акне	Гидрокортизон	0,5	30	мазь для наружного применения 1%, 10 г	13,16	406,75
	Бетаметазон	0,5	30	суспензия для инъекций 7 мг/мл, 1 мл – амп. № 1	165,06	
	Супрастин	0,45	500	таблетки 25 мг, № 20	103,28	

Примечания: *цены взяты из Государственного реестра цен на ЖНВЛС по состоянию на 18 марта 2015 года [32].*

Таблица 9.
Расчёт стоимости терапии НЯ 3/4 степени тяжести 1-й линии терапии на 1 больного, руб.

Нежелательное явление	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
Гематологические				
Фебрильная нейтропения	0	0	0	279
Нейтропения	161	135	88	2 747
Анемия	119	100	65	713
Негематологические				
Диарея	1 248	545	171	2
Сыпь/акне	119	56	261	438
Итого:	1 647	835	585	4 179

- Афатиниб увеличивает продолжительность жизни с учетом качества по сравнению с эрлотинибом на 0,354 QALY, по сравнению с гефитинибом – на 0,665 QALY, по сравнению с комбинацией цисплатин/пеметрексед – на 0,670 QALY.
- Афатиниб увеличивает общую выживаемость пациентов с НМРЛ и мутацией Del19 в рецепторе EGFR. Средняя длительность ОВ составила 3,04 года при использовании афатиниба в 1-й линии терапии, против 2,43, 2,05 и 2,09 при использовании эрлотиниба, гефитиниба и комбинации цисплатин/пеметрексед.

2. Значение коэффициента эффективности дополнительных затрат ICER(QALY) афатиниба, в сравнении с альтернативными режимами терапии 1-й линии: эрлотинибом, гефитинибом и комбинацией цисплатин/пеметрексед, составляет 1 052 934, 1 067 116 и 1 064 708 руб. соответственно и не превышает порог готовности общества платить (1 455 741,77 руб.). Значения коэффициента эффективности дополнительных затрат на увеличение общей продолжительности жизни – ICER(LY) афатиниба в сравнении с рассмотренными режимами терапии оказались практически вдвое ниже порога готовности общества платить, что демонстрирует превосходную экономическую эффективность терапии афатинибом у пациентов с мутацией Del19 гена EGFR.

3. Таким образом, терапия препаратом Гиотриф® (афатиниб) больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в 1-й линии терапии в условиях российского здравоохранения

Таблица 10.
Суммарные затраты на одного пациента с мутацией Del19 EGFR с учётом выживаемости, руб.

Затраты, руб.	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
Терапия в 1-й линии	1 563 687	1 192 438	854 113	576 744
Ведение пациента на 1-й линии	3 173	2 661	1 738	5 325
Коррекции НЯ в 1-й линии	1 647	835	585	4 179
Терапия во 2-й линии	295 554	295 554	295 554	615 923
Ведение пациента на 2-й линии	3 278	3 278	3 278	1 267
Коррекция НЯ во 2-й линии	7 779	7 779	7 779	426
Прямое секвенирование экзонов гена EGFR*	42 308	42 308	42 308	-
Суммарные затраты	1 917 425	1 544 852	1 205 353	1 203 865

Примечание:

* *Затраты рассчитывались на одного пациента с положительной мутацией в рецепторе EGFR. Доля пациентов с активирующими мутациями в рецепторе EGFR у пациентов с НМЛР в РФ составляет 13% [14].*

Таблица 11.
Показатели эффективности затрат у больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR (афатиниб против препаратов сравнения), руб./год.

Показатель	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
ICER (QALY)	1 052 934	1 067 116	1 064 708
ICER (LY)	612 043	717 771	750 158

является максимально клинически эффективной и экономически целесообразной, а афатиниб можно рекомендовать для включения в медико-экономические стандарты, программу государственного возмещения, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, региональные перечни и формуляры.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный клинико-экономический анализ эффективности и полезности затрат сравниваемых препаратов для лечения пациентов с НМЛР и мутацией Del19 в рецепторе EGFR имеет ряд ограничений:

- Анализ проводился на основании данных, полученных в РКИ, поэтому полученные результаты могут не вполне соответствовать данным реальной клинической практики в РФ. Основные данные по эффективности и безопасности применения сравниваемых препаратов были получены из исследований LUX–Lung 3, LUX–Lung 6 и сетевых мета-анализов. Популяция пациентов в исследовании LUX–Lung 3 и, особенно, LUX–Lung 6 заметно отличается от популяции больных НМРЛ в РФ. Так, например, в исследовании LUX–Lung 3 мутации рецептора EGFR были выявлены у 27% [11, 13]. Доля пациентов с мутациями в рецепторе EGFR среди пациентов с НМЛР в РФ составляет 13% [14].
- В оригинальных РКИ пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение после прогрессии во 2-й линии, что не соответствует реальной практике в РФ, где зачастую такие пациенты не получают паллиативную помощь. Поддерживающая терапия в определенной степени оказывает влияние на показатели выживаемости онкологических пациентов.
- Отсутствие прямых сравнительных РКИ между рассматриваемыми ИТК затрудняет интерпретацию полученных результатов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы настоящего исследования Горбунова В.А. и Орлов С.В. принимали участие в РКИ LUX–Lung 3 в качестве исследователей, однако это не оказало влияние на полученные результаты.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. De la Cruz C. S., Tanoue L. T., Matthay R. A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention // Clin. Chest Med. 2011; 32 (4): 605–44.

2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН 2010; 22 (3). – 172.

   c. Davydov M. I., Aksel' E. M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. // Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N. N. Blokhina RAMN2010; 22 (3). – 172 s.

3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.

   Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (red.). Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu. – M.: FGBU «MNIOI im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014.

4. Cancer Research UK. http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/?a=5441 [2008 [cited 2008 Oct. 24].

5. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer (Draft for 2nd consultation). http://nice.org.uk [2004 [cited 2008 Oct. 24].

6. NICE Clinical Guideline 24. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline pdf [2005 [cited 2008 Oct. 24].

7. Клинические рекомендации. Онкология //Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 928.

   c. Klinicheskie rekomendatsii. Onkologiya // Pod red. V. I. Chissova, S. L. Dar'yalovoy. – 2-e izd., ispr. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 928 s.

8. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // Nat. Rev. Cancer 2007; 7: 169–81.

9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129–2139.

10. Helmout Modjtahedi et al., A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2014), 387:505–521.

11. James Chih-Hsin Yang et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX–Lung 3 and LUX–Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncology 2015, 71173–8.

12. Sequist L., Chih-Hsin Yang J., Yamamoto N., et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013; 31: 3327–3334.

13. Chih-Hsin Yang J, Hirsh V., Schuler M, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX–Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3342–50.

14. Гервас П. А., Иванова А. А., Давыдов И. М. и др. Мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого населения Западной Сибири // Сибирский онкологический журнал 2013; Приложение 1: 26–27. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2013/pril1/files/soj_2013_pril1_26–27.pdf

   Gervas P. A., Ivanova A. A., Davydov I. M. i dr. Mutatsii gena retseptora epidermal'nogo faktora rosta (EGFR) u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo naseleniya Zapadnoy Sibiri // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal 2013; Prilozhenie 1: 26–27. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2013/pril1/files/soj_2013_pril1_26–27.pdf

15. Martin Sebastian, Alexander Schmittel and Martin Reck. First-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer: critical review on study methodology Eur Respir Rev 2014; 23: 92–105.

16. Sanjay Popat, Tony Mok et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC –A network meta-analysis. Lung Cancer 85 (2014) 230–238.

17. Горбунова В. А. Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB. Эффективная Фармакотерапия 37/2014; Онкология, гематология и радиология № 2, стр. 20–28.

Gorbunova V. A. Afatinib – pervyy selektivnyy neobratimyy ingibitor semeystva ErbB. Effektivnaya Farmakoterapiya 37/2014; Onkologiya, gematologiya i radiologiya № 2, str. 20–28.

18. Noemi Reguart, Jordi Remon. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. 10.2217/FON.15.15 © 2015 Future Medicine Ltd.

19. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 вместе с ост 91500.14.0001–2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009–05–29–19–56–44&Itemid=104

    Otraslevoy standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 № 163 vmeste s ost 91500.14.0001–2002 [Elektronnyy resurs]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009–05–29–19–56–44&Itemid=104

20. Sanjay Popat, James Chih-Hsin Yang, Juliane Lungershausen, Ingolf Griebsch, Angela Märten, Yi-Long Wu. Treatments for EGFR Mutation-positive (M+) NSCLC Patients – A Network Meta-Analysis (NMA) by Mutation Type. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 17th Annual European Congress, Amsterdam, The Netherlands, 8–12 November 2014.

21. Afatinib in the first line treatment of non–small cell lung cancer in patients with mutations in the epidermal growth factor receptor gene – A Network Meta-Analysis. Project Number: 655925. // IMS, 31 Jan 2013.

22. Shepherd et al, 2005 Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. Vol. 353(2), pp. 123–32.

23. Kim, E. et al, 2008. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet, Vol. 372, pp. 1809–1818.

24. CE Model for Afatinib in EGFR mutation positive NSCLC: UK model update and technical report. Report number: 655925. // IMS, 20 Jan 2014.

25. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346 (2): 92–8.

26. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. Thorac Oncol. 2013 Aug;8(8):997–1003.

27. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. – 274.

    c. Evropeyskaya Observatoriya po sistemam i politike zdravookhraneniya Investitsii v zdorov'ye: klyuchevoe uslovie uspeshnogo ekonomicheskogo razvitiya Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya ot imeni Evropeyskoy observatorii po sistemam i politike zdravookhraneniya. 2008. – 274 s.

28. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2014 год. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/free/B04_03/IssWWW.exe/Stg/d05/18vvp2.htm

    O proizvodstve i ispol'zovanii valovogo vnutrennego produkta (VVP) za 2014 god. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki, 2015 g. [Elektronnyy resurs]. URL: http://www.gks.ru/bgd/free/B04_03/IssWWW.exe/Stg/d05/18vvp2.htm

29. Оценка численности населения на 1 января 2015 года и в среднем за 2014 год. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography

    Otsenka chislennosti naseleniya na 1 yanvarya 2015 goda i v srednem za 2014 god. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography

30. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu. Sbornik materialov Vserossiyskoy konferentsii «Gosudarstvennoe regulirovanie v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdeliy – FarmMedObrashchenie-2008», g. Moskva, 2008.

31. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ». // Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7–12.

    Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Nguen T. Opredelenie «poroga obshchestva platit'» v Rossii, v Evropeyskikh stranakh i v stranakh SNG». // Farmakoekonomika, № 1, Tom 4, 2011 g. str. 7–12.

32. Государственный реестр цен на ЖНВЛС по состоянию на 18 марта 2015 года. http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx

    Gosudarstvennyy reestr tsen na ZhNVLS po sostoyaniyu na 18 marta 2015 goda. http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx

33. Тарифы на оказание медицинской помощи населению г. Москва, МГФОМС, 2015 г.

    Tarify na okazanie meditsinskoy pomoshchi naseleniyu g. Moskva, MGFOMS, 2015 g.

34. Прейскурант на оказания медицинских услуг ПМГМУ им. И. М. Сеченова, 2015 г.

    Preyskurant na okazaniya meditsinskikh uslug PMGMU im. I. M. Sechenova, 2015 g.

35. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; № 4: с.10–13.
    Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Serpik V. G. Diskontirovanie pri provedenii farmakoekonomicheskikh issledovaniy. // Farmakoekonomika. 2009; № 4: c.10–13.

36. Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Современная Онкология, 2014; 2(16); 66-72.

    Kolbin A.S., Kurylev A.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Farmakoekonomicheskaya tselesoobraznost' primeneniya preparata Giotrif® (afatinib) v pervoy linii terapii mestno-rasprostranennogo ili metastaticheskogo nemelkokletochnogo raka legkogo s mutatsiey retseptora epidermal'nogo faktora rosta (EGFR). Sovremennaya Onkologiya, 2014; 2(16); 66-72.