

В.А. КОСТОРОВ¹, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА², д.м.н., А.В. ПАВЛЫШ², д.м.н.¹ ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Достижение полного патоморфологического ответа на неоадьювантную лекарственную терапию HER-позитивного рака молочной железы (HER2+ РМЖ) позволяет за короткий срок значительно улучшить долгосрочный прогноз лечения, что свидетельствует о необходимости двойной анти-HER2-блокады при проведении неоадьювантных режимов терапии. Однако высокая стоимость таргетных препаратов требует оценки фармакоэкономической целесообразности при выборе наиболее рационального подхода к лечению.

Ключевые слова: HER-позитивный рак молочной железы, неоадьювантная терапия, двойная анти-HER2-блокада, пертузумаб, трастузумаб.

V.A. KOSTOROV¹, T.Y. SEMIGLAZOVA², A.V. PAVLYSH²¹ State Budget Healthcare Institution «Leningrad regional oncology dispensary»² Federal State Budget Healthcare Institution «National Medical Research Oncology Center named after N.N. Petrov»

CLINICAL END PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF NEOADJUVANT THERAPY OF BREAST CANCER

Achievement of complete Pathomorphologic Response (pCR) after neoadjuvant therapy of breast cancer significantly improves long-term treatment outcome. Correlation between pCR and long-term treatment outcome is strongest in HER2-positive breast cancer; this data clearly supports use of double HER2-blockade in neoadjuvant breast cancer therapy. However, the high cost of targeted drugs requires pharmacoeconomic assessments for choosing of the most optimal treatment course.

Keywords: HER-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, double anti-HER2-blockade, pertuzumab, trastuzumab.

Улучшение результатов лечения РМЖ – одна из важнейших задач современной онкологической науки. Основным методом, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения РМЖ, в настоящее время является усовершенствование подходов к периоперационной лекарственной терапии и разработка новых лекарственных средств. В значительной мере благодаря лекарственной терапии удалось достичь значимого прогресса в лечении РМЖ. Согласно данным Buzdar и соавт., 10-летняя выживаемость больных с местнораспространенным РМЖ увеличилась с 16% в 1954 г. до 57% в 1994 г. и 74% в 2004 г. [1]. Однако, наряду с улучшением результатов лечения, за последние годы значительно возросла и стоимость лечения РМЖ. В США средняя стоимость лечения РМЖ 2–3-й стадии в 1994–1996 гг. составляла 12,335 долл., в 2004–2006 гг. – уже 17,396 долл. [2]. Год терапии самыми инновационными препаратами злокачественных новообразований (в т. ч. СЕК-point ингибиторами) в 2011 г. стоил более 100 000 долл. на больного. В 2014 г. средняя стоимость новой генерации препаратов составила уже 135 000 долл. в год – в 6 раз больше стоимости инновационных препаратов, одобренных в начале 2000-х годов, после корректировки на инфляцию. 2017 год принес самый яркий ценник в онкологии: единовременная стоимость в 475 000 долл. персонализированной T-CAR-терапии детского лейкоза [3].

Увеличение стоимости лечения онкологических больных в последнее время, как правило, связано с внедрением в клиническую практику новых дорогостоящих таргетных (молекулярно-ориентированных) лекарственных препаратов (моноклональных антител, блокаторов клеточных рецепторов, ингибиторов внутриклеточных протеинкиназ). Для неоадьювантной (предоперационной) терапии РМЖ одобрены препараты на основе антител против человеческого эпидермального фактора HER2 – трастузумаб [4] и пертузумаб [5]. Трастузумаб изначально был зарегистрирован для лечения метастатического РМЖ, однако его высокая эффективность предопределила расширение показаний и включение его в адьювантные режимы терапии. В 2005 году были опубликованы результаты исследования HERA [4]. Промежуточный анализ показал, что была достигнута первичная конечная точка: статистически значимое улучшение выживаемости без признаков заболевания (OR = 0,54, p < 0,0001) у женщин, получавших трастузумаб в течение одного года, в сравнении с наблюдательной тактикой (табл. 1).

На основании данных исследования HERA, а также нескольких других крупных рандомизированных исследований, включающих более чем 13 000 женщин (NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006), адьювантная терапия с трастузумабом в течение одного года одобрена регуляторными органами и рекомендована международными

Таблица 1. Результаты исследования HERA

Конечная точка	Трастузумаб в течение 1 года по сравнению с наблюдательной тактикой*	Трастузумаб в течение 1 года по сравнению с трастузумабом в течение 2 лет**
Выживаемость без признаков заболевания	ОР = 0,76; $p < 0,0001$ снижение риска рецидива на 24%	ОР = 0,99; $p = 0,086$ Различий нет
Общая выживаемость	ОР = 0,76; $p < 0,0005$ снижение риска смерти на 24%	ОР = 1,05; $p = 0,63$ Различий нет

руководствами для назначения больным ранним HER2+ РМЖ. Дальнейшее улучшение результатов лечения было достигнуто при включении трастузумаба в неоадьювантные режимы терапии. Эффективность неоадьювантной терапии с трастузумабом была изучена в серии крупных рандомизированных исследований (NOAH, GeparQuattro, GeparQuinto), в которых было показано преимущество Трастузумаба в существенном улучшении показателей выживаемости [4–7]. Вторичной точкой эффективности в неоадьювантных исследованиях трастузумаба было достижение полного патоморфологического ответа опухоли на лечение (pCR). Установлено, что полный патоморфологический ответ предопределяет безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с ранней стадией РМЖ, получавших неоадьювантную лекарственную терапию [8]. В Кокрейновский метаанализ были включены данные о 11 000 пациентов HER2+ РМЖ из 14 рандомизированных клинических исследований. Были проанализированы исходы лечения у пациентов РМЖ, получавших неоадьювантную и адьювантную химиотерапию. В результате проведенного анализа было выявлено снижение почти наполовину риска смерти у тех больных РМЖ, у кого на момент оперативного лечения был достиг-

нут полный патоморфологический ответ, по сравнению с теми, у кого сохранялась резидуальная опухоль [9]. Корреляция между полным патоморфологическим ответом и долгосрочным прогнозом оказалась наиболее выражена при HER2+ РМЖ. Эти данные позволили использовать достижение полного патоморфологического ответа в качестве суррогатного маркера эффективности терапии, позволяющего в относительно короткий период делать достоверные выводы о долгосрочной эффективности лекарственного средства. Дальнейшее развитие анти-HER2-терапия РМЖ получила за счет использования двойной блокады рецептора человеческого эпидермального фактора (HER2) с включением препарата Пертузумаб [8]. Были начаты 2 крупных рандомизированных клинических исследования TRYPHAENA и NeoSphere, в которых первичной точкой эффективности было именно достижение полного патоморфологического ответа (табл. 2, 3). Увеличение достижения полного патоморфологического ответа у больных, получавших двойную анти-HER2-блокаду, позволило зарегистрировать пертузумаб для использования в неоадьювантном режиме у больных с ранней и местнораспространенной стадией HER2+ РМЖ [9].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность, высокая стоимость анти-HER2-терапии вызывала вопрос об экономической целесообразности ее применения. Проведенный в рамках исследований TRYPHAENA и NeoSphere анализ «затраты – эффективность» (анализ эффективности затрат) продемонстрировал экономическую целесообразность добавления пертузумаба в неоадьювантном режиме лечения местнораспространенного РМЖ. Это оказало существенное влияние на принятие решения о включении пертузумаба в национальный стандарт терапии HER2+ РМЖ в Канаде [11].

В России клинико-экономические (фармакоэкономические) исследования по изучению применения таргет-

Таблица 2. Результаты исследования NeoSphere [8]

	TH (n = 107)	THP (n = 107)	HP (n = 107)	TP (n = 96)
pCR – всех пациентов в исследовании (%)	29 (20,6–38,5)	45,8 (36,1–55,7) $p = 0,0141$ vs TH	16,8 (10,3–25,3) $p = 0,0198$ vs TH	24 (15,8–33,7) $p = 0,003$ vs THP
pCR и N- на момент операции, (%)	21,5 (14,1–30,5)	39,3 (30–49,2)	11,2 (5,9–18,8)	17,7 (10,7–26,8)
pCR и N+ на момент операции (%)	7,5 (3,3–14,2)	6,5 (2,7–13)	5,6 (2,1–11,8)	6,3 (2,3–13,1)
pCR у ЭР+ и/или ПР+ пациентов (%)	20 (10–33,7)	26 (14,6–40,3)	5,9 (1,2–16,2)	17,4 (7,8–31,4)
pCR у ЭР- и/или ПР- пациентов (%)	36,8 (24,4–50,7)	63,2 (49,3–75,6)	27,3 (16,1–41,0)	30 (17,9–44,6)
ПО или ЧО в первичной опухоли (%)	79,8 (70,5–87,2)	88,1 (80,2–93,7)	67,6 (57,7–76,6)	71,4 (61–80,4)
ПО или ЧО в первичной опухоли и исследованных лимфоузлах (%)	81,4 (72,3–88,6)	88 (80–93,6)	66,3 (56,1–75,6)	73,9 (63,4–82,7)
Органсохраняющие операции*	14/62 (22,6%)	13/56 (23,2%)	11/61 (18%)	19/60 (31,7%)

*У пациентов с изначально планируемой мастэктомией (только пациенты T2/3).

Клинический ответ опухоли (ПО или ЧО) оценивался при обследовании молочной железы во время неоадьювантного лечения.

Список сокращений: HP = трастузумаб и пертузумаб; TH = доцетаксел и трастузумаб; THP = доцетаксел, трастузумаб и пертузумаб; TP = доцетаксел и пертузумаб.

ных препаратов в лечении онкологических заболеваний до недавнего времени не проводились. Однако в последние годы отмечен рост интереса к фармакоэкономическому анализу противоопухолевой терапии в связи с появлением в условиях ограниченного финансирования новых дорогостоящих лекарственных средств при одновременном увеличении онкологической заболеваемости. Активно идет формирование законодательной и нормативной базы для внедрения в практику методов клинико-экономического анализа. В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России №93 от 15.02.2006 «Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи», результаты фармакоэкономических исследований по типу анализ «затраты – эффективность» считаются обязательными к предоставлению в государственные органы, принимающие решения о включении того или иного лекарственного препарата в перечень лекарственных средств в программе дополнительного лекарственного обеспечения – ДЛО (ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами) [12]. В соответствии с постановлением Правительства РФ №871 от 28.08.2014 Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) должен формироваться на основе комплексной оценки лекарственных препаратов с учетом их сравнительной эффективности и экономических последствий их применения. Внесены необходимые изменения и в федеральный закон 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 4 и ст. 60 в редакции от 01.07.2015), определяющие понятие «ком-

плексной оценки лекарственного препарата» как «анализ сведений о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного средства, оценку экономических последствий применения лекарственного средства и изучение дополнительных последствий применения лекарственного средства».

Наличие различных подходов к проведению лекарственной терапии в связи с гетерогенностью РМЖ делает проведение клинико-экономического анализа для этого заболевания особенно актуальным. Оправданность применения лекарственных средств не только с точки зрения клинической эффективности и безопасности, но и экономической выгоды позволяет сделать правильный выбор среди возможных альтернатив и планировать расходы финансовых средств с максимально ожидаемым результатом.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ

В качестве критериев оценки клинической эффективности и безопасности терапии используются как непосредственные результаты – частота ответа опухоли на лечение, частота нежелательных явлений (осложнений), связанных с лечением, так и отдаленные результаты – выживаемость, продолжительность жизни, смертность, дополнительные годы качественной жизни (QALY) [13].

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

В качестве критериев оценки экономической эффективности терапии принято использовать оценку прямых

Таблица 3. Оценка эффективности в исследовании TRYPHAENA [10]

Оценка эффективности	FEC + H + P x3 / T + H + P x3 (n = 73)	FEC x3 / T + H + P x3 (n = 75)	TCH + P x6 (n = 76)
pCR (ypT0/is), %	61,6	57,3	66,2
pCR (ER/PR +), %	46,1	48,6	50
pCR (ER/PR -), %	79,4	65	83,8
pCR (ypT0/is ypN0), %	56,2	54,7	63,6
pCR (ypT0), %	56,2	48,0	53,2
pCR (ypT0 ypN0), %	50,7	45,3	51,9
Уровень объективного ответа/ полного ответа/частичного ответа	67 (91,8)/37 (50,7)/30 (41,1)	71 (94,7)/21 (28,0)/50 (66,7)	69 (89,6)/31 (40,3)/38 (49,4)
Стабилизация заболевания, n (%)	3 (4,1)	1 (1,3)	5 (6,5)
Изначально планируемая мастэктомия/ органосохраняющие операции (%)	46/10 (21,7)	36/6 (16,7)	37/10 (27)

ypT0/is = инвазивная опухоль в молочной железе не определяется (допускается наличие остаточной дуктальной или лобулярной карциномы in situ в молочной железе во время операции); ypT0/is ypN0 = инвазивная опухоль в молочной железе и лимфатических узлах не определяется (допускается наличие остаточной дуктальной или лобулярной карциномы in situ в молочной железе во время операции); ypT0 = инвазивная или неинвазивная опухоль в молочной железе не определяется; ypT0 ypN0 = ypT0 = инвазивная или неинвазивная опухоль в молочной железе и лимфатических узлах не определяется.
Список сокращений: FEC = 5-фторурацил/эпирубицин/циклофосфан; H = трастузумаб; P = пертузумаб; T = доцетаксел.

(direct costs), не прямых (indirect costs) и неосязаемых (intangible costs) затрат на лечение. Различают прямые медицинские и немедицинские затраты. Прямые затраты определяют как непосредственные расходы, связанные с проведением лечения. Они включают затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические мероприятия, манипуляции и процедуры, затраты на лекарственные препараты, оплату койко-дней, затраты на транспортировку больного санитарным транспортом и т.д. Непрямые затраты на лечение включают потери бюджета, связанные с отсутствием больного на его рабочем месте из-за болезни, оплату листов нетрудоспособности, инвалидизацию молодого социально активного пациента. К неосязаемым (нематериальным) затратам относят физические, психические, когнитивные и сексуальные потери пациента в связи с заболеванием/вмешательством, а также эмоциональные и социальные стороны его самочувствия (оценка качества жизни) [14].

МЕТОДЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО (КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО) АНАЛИЗА

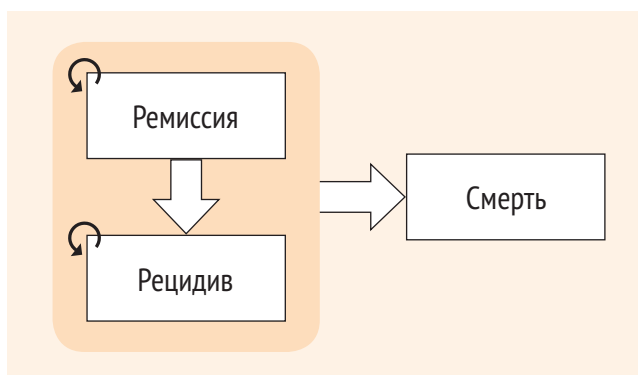
Основными методами фармакоэкономического (клинико-экономического) анализа являются:

- Анализ стоимости болезни (cost of illness, COI) – определяет экономический ущерб, который наносит экономике то или иное заболевание путем подсчета всех прямых и не прямых затрат на лечение конкретного заболевания.
- Анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis, CMA) – сравнивает медицинские вмешательства с эквивалентной клинической эффективностью, определяя разность в затратах для выявления самого рентабельного из них.
- Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA) – основан на оценке соотношения полученного клинического эффекта от использования медицинского вмешательства и произведенных для этого затрат.
- Анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA) – позволяет определить затраты, необходимые для достижения ожидаемых продолжительности и качества жизни.
- Анализ выгодности затрат (cost-benefit analysis, CBA) – основан на оценке соотношения полученного клинического эффекта от использования медицинского вмешательства и произведенных для этого затрат в денежном выражении.
- Анализ «порог готовности платить» (willingness-to-pay analysis, WTP) – определяет «порог фармакоэкономической целесообразности» (cost-effectiveness threshold), который выражается в сумме (в национальных денежных единицах страны), которую общество готово потратить на достижение определенного клинического эффекта для данной категории больных.

В настоящее время в научной практике применяются все виды фармакоэкономического анализа. Самым распространенным методом фармакоэкономического анализа в Российской Федерации (44% всех проведенных исследований) является анализ эффективности затрат (анализ «затраты – эффективность») [15].

Уже упоминавшийся анализ эффективности затрат при использовании пертузумаба в неоадьювантном режиме в рамках исследований TRYPHAENA и NeoSphere был проведен с построением так называемой Марковской модели (рис. 1).

Рисунок 1. Упрощенная схема Марковской модели [11]



Модель Маркова описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. Модель Маркова считается предпочтительной для фармакоэкономических исследований в онкологии, так как учитывается временной фактор, который имеет существенную значимость в течение болезни. Аналогичное исследование для Российской Федерации также с использованием Марковской модели было проведено Игнатьевой В.И. и соавт. [16]. Была оценена фармакоэкономическая целесообразность двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2-позитивным РМЖ. Проведен анализ «затраты – эффективность» и «затраты – полезность» с использованием Марковской модели с тремя возможными состояниями: «без прогрессирования», «прогрессирование» и «смерть». Вероятности переходов между состояниями были рассчитаны на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) NeoSphere. При расчете затрат на лекарственную терапию стоимость лекарственных препаратов определялась на основании зарегистрированных предельных цен для препаратов, включенных в ЖНВЛП (табл. 4) [16].

Стоимость неоадьювантной терапии трастузумабом в комбинации с доцетакселом на 1 пациентку составила в среднем 2,53 млн руб., а добавление в схему пертузумаба увеличивало ее до 3,59 млн руб. (увеличение стоимости на 1,01 млн руб.). Однако использование Марковской модели для моделирования периода до конца жизни больных показало, что включение дополнительного анти-HER2-агента в схему лечения снижает общие затраты на лечение в течение всей жизни пациенток в этой группе на 327 055 руб. за счет улучшения показателей выживаемости без прогрессирования и уменьшения количества больных, которым в дальнейшем потребуется терапия метастатического РМЖ (табл. 5).

Общеизвестно, что самым затратным для бюджета здравоохранения является именно лечение онкологиче-

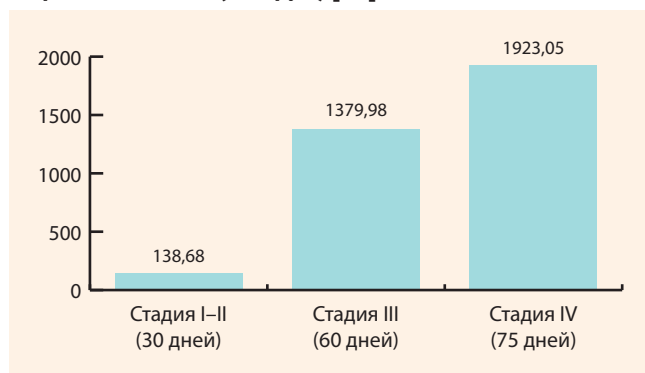
Таблица 4. Затраты на лекарственное лечение РМЖ, использованные в модели* [16]

Лекарственное лечение	Затраты, руб.
Цена 1 упаковки пертузумаба 420 мг и 1 упаковки трастузумаба 440 мг	345 000
Неоадьювантная терапия с использованием пертузумаба и трастузумаба; все затраты на лекарственную терапию, назначаемую при постановке диагноза РМЖ*	2 952 203
Неоадьювантная терапия с использованием только трастузумаба; все затраты на лекарственную терапию, назначаемую при постановке диагноза РМЖ**	1 570 637
Проведение химиотерапии*** при прогрессировании, 1 месяц	115 976

*Цена определялась на основании данных о государственных закупках этих препаратов в 2015 году.

**Неоадьювантная терапия в рамках исследования NeoSphere включала 4 курса терапии трастузумабом в дозировке 8 мг/кг (нагрузочная доза) и 6 мг/кг (поддерживающая доза) в сочетании с пертузумабом в дозе 840 мг (нагрузочная доза) и 6 мг/кг (поддерживающая доза) или терапию доцетакселом в дозе 75–100 мг/м² в сочетании с пертузумабом и трастузумабом в указанных дозировках или 4 введения трастузумаба в дозе 8 мг/кг (нагрузочная доза)/6 мг/кг поддерживающая доза в сочетании с доцетакселом. Всем пациентам в исследовании NeoSphere проводилось 3 курса ПХТ FEC. Общая продолжительность лечения составила 18 недель.

***За стоимость терапии при прогрессировании взята цена 1 месяца паллиативной химиотерапии доцетакселом с трастузумабом.

Рисунок 2. Затраты на лекарственную терапию РМЖ в разных стадиях (тыс. руб.) [17]

ских больных в метастатической стадии. На *рисунке 2* отчетливо видна динамика затрат на лечение больных РМЖ в зависимости от стадии [17].

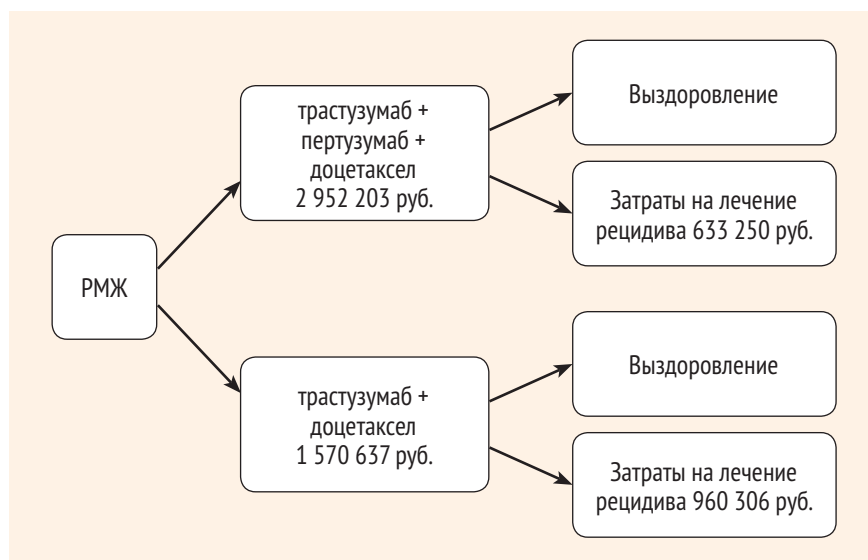
Следует отметить, что на *рисунке 2* показана стоимость только лекарственной терапии. Реальная нагрузка на бюджет при лечении больной с IV стадией РМЖ еще выше за счет стоимости лечебных манипуляций, оплаты койко-дней, затрат на транспортировку больного и т.д. Также не оценивались не прямые затраты на лечение, включающие потери бюджета из-за отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни, оплаты листов нетрудоспособности, инвалидизации молодого социально активного пациента.

Наглядно продемонстрировать фармакоэкономическую целесообразность более эффективной, хоть и более дорогой неоадьювантной терапии возможно при помощи другого типа моделирования – дерева решений. Дерево решений описывает процесс лечения острого заболевания в виде диаграммы, иллюстрирующей все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации, без учета временного фактора. Так как в модели Маркова учитывается временной фактор, который имеет существенную значимость в течение болезни, считается, что модель Маркова является предпочтительной для фармакоэкономических исследований в онкологии [12]. Однако в настоящее время при помощи комбинированного метода лечения с использованием хирургии, лучевой терапии и современного лекарственного лечения возможно полностью излечить значительное количество пациенток с РМЖ I–III стадии [4–8]. Следовательно, ранние и местнораспространенные стадии РМЖ в контексте клинко-экономического анализа возможно рассматривать как острое (потенциально излечимое) заболевание.

Рисунок 3 наглядно показывает, что улучшение результатов неоадьювантного лечения, несмотря на увеличение его стоимости, в конечном счете приведет к экономии бюджетных средств за счет уменьшения затрат на лечение рецидива болезни.

Таблица 5. Результаты моделирования [16]

Показатели	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	Трастузумаб + доцетаксел	Разница
Годы жизни в состоянии без прогрессирования	13,21	11,98	1,23
Годы жизни в состоянии прогрессирования	0,45	0,68	-0,23
QALY в состоянии без прогрессирования	13,06	11,84	1,22
QALY в состоянии прогрессирования	0,30	0,46	-0,16
Затраты на неоадьювантную и адьювантную терапию, назначаемую при постановке диагноза, руб.	2 952 203,28	1 570 637,28	1 381 566,00
Затраты на лечение прогрессирования, руб.	633 250,59	960 306,30	-327 055,72
Дополнительные затраты в расчете на дополнительный год жизни, руб.	1 053 819,62		
Дополнительные затраты в расчете на дополнительный QALY, руб.	992 652,28		

Рисунок 3. Диаграмма «дерево решений» для НАПХТ РМЖ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Четырнадцать рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 11000 пациентов, выявили снижение почти наполовину риска смерти у пациентов, получивших полный патоморфологический ответ, по сравнению с теми, у кого сохранялась

клинико-экономической эффективности с применением моделирования позволит выбрать наиболее рациональный подход к лекарственной терапии и оптимизировать расходы бюджета.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*, 2004 Jan 1, 100(1): 44-52.
- Feinstein AJ. Older Women With Localized Breast Cancer: Costs And Survival Rates Increased Across Two Time Periods. *Health Aff*, 2015 April, 34(4): 592-600.
- Dolgin E. Cancer's cost conundrum. *Nature*, 2018. S29.
- Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1659-1672.
- Gianni L et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010 Jan 30, 375(9712): 377-84.
- Untch M et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 2010 Apr 20, 28(12): 2024-31.
- Untch M et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012 Feb, 13(2): 135-44.
- Prof Luca Gianni et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 2016 June, 17(6): 791-800.
- Kim M et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *M. Ann Oncol*, 2013, 24(8): 1999-2004.
- Schneeweiss A et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Annals of Oncology*, 2013 September 1, 24(Issue 9): 2278-2284.
- Attard L et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *Journal of Medical Economics*, 2015, 18(3): 173-188.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты – эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*, 2012, 5(4). Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. The cost-effectiveness analysis methodology in pharmacoeconomic studies. *Farmakoekonomika*, 2012, 5 (4).
- Ягудина Р.И. и соавт. Оценка эффективности терапии и методы фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*, 2012, 5(4). Yagudina RI, et al. Evaluation of the effectiveness of therapy and methods of pharmacoeconomic research. *Farmakoekonomika*, 2012, 5 (4).
- Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации Ягудина Р.И. и соавт. *Фармакоэкономика* Том 5, No 1, 2012 Analysis of the "cost of illness": types, methodology, features of the analysis in the Russian Federation Yagudina RI, et al. *Farmakoekonomika*, Volume 5, No 1, 2012
- Ягудина Р.И. и соавт. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). *Фармакоэкономика*. 2009, 1: 3-6./ Yagudina RI, et al. Features of the pharmacoeconomic research methodology in the context of health-care of the Russian Federation (review of publications for the period from 1995 to 2007). *Farmakoekonomika*. 2009, 1: 3-6.
- Игнатьева В.И., Хачатрян Г.Р. Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2 позитивным раком молочной железы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2016, 1. Ignatieva VI, Khachatryan GR. Pharmacoeconomic analysis of dual target neoadjuvant therapy in patients with HER2 positive breast cancer. *Meditsinskie Tehnologii. Otsenka i Vybor*, 2016, 1.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Мусина Н.З. Фармакоэкономический анализ российского стандарта лечения рака молочной железы. *Фармакоэкономика*, 2009, 2(4). Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguyen TT, Musina NZ. Pharmacoeconomic analysis of the Russian treatment standard for breast cancer. *Farmakoekonomika*, 2009, 2 (4).