

# КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРИБУЛИН (ХАЛАВЕН®) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Л. Плавинский<sup>1</sup>, П.И. Шабалкин<sup>2</sup>

*ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург<sup>1</sup>  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва<sup>2</sup>  
117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, e-mail: p.shabalkin@gmail.com<sup>2</sup>*

Рак молочной железы лидирует в структуре онкологической смертности женского населения России. Более половины пациенток имеют метастазы на момент установки диагноза. Химиотерапия является важным компонентом комплексного или комбинированного лечения рака молочной железы. Проведенный анализ влияния на бюджет затрат на использование эрибулина продемонстрировал, что его включение в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» существенно расширит возможности лечения метастатического рака молочной железы, не приводя к значимой дополнительной нагрузке на бюджет здравоохранения Российской Федерации.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эрибулин, анализ влияния на бюджет.

CLINICAL ECONOMIC ANALYSIS OF USING ERIBULIN (HALAVEN®) FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

S.L. Plavinsky<sup>1</sup>, P.I. Shabalkin<sup>2</sup>

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St-Petersburg<sup>1</sup>  
Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow<sup>2</sup>  
1, Samora Mashel Street, 117997-Moscow, Russia  
e-mail: p.shabalkin@gmail.com<sup>2</sup>*

Breast cancer is the most common cause of death from cancer among women in Russia. More than half of patients have metastases at diagnosis. Chemotherapy is an important component of combined modality treatment for breast cancer. The budget impact analysis of expenses for the use of eribulina demonstrated that its inclusion in the «List of Essential Drugs» greatly expand the possibilities of treatment for metastatic breast cancer without causing significant additional burden on the health budget of the Russian Federation.

**Key words:** breast cancer, eribulin, budget impact analysis.

Рак молочной железы (РМЖ) – самая частая злокачественная опухоль у женщин в России, стандартизованный показатель заболеваемости в 2012 г. составил 43 на 100 000 населения [1]. В России так же, как и в других странах, заболеваемость РМЖ неуклонно растет на протяжении последних десятилетий. Ежегодно регистрируется более 57 000 новых случаев этого заболевания, более трети впервые выявленных пациенток имеют метастатический процесс, летальность на первом году с момента постановки диагноза составляет более 8 %. В РФ рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической смертности среди женского населения, несмотря на то, что за последние годы удалось существенно улуч-

шить показатели отдаленной выживаемости при относительно стабильном уровне заболеваемости, в России 5-летняя выживаемость при РМЖ составляет 58 %. При этом более чем у 70 % пациенток развивается рецидив заболевания [1]. Причина РМЖ до конца не ясна, риск его развития во многом зависит от длительности детородного периода, особенно той его части, которая предшествует первым родам. Именно этот фактор на 70–80 % определяет различия в заболеваемости раком молочной железы в разных странах мира. В особую группу следует выделить наследственные онкосиндромы, такие как синдром семейного рака молочной железы.

Послеоперационная химиотерапия является обязательной в лечении поздних стадий РМЖ, однако

стандарты подходов в выборе схемы химиотерапии рака отсутствуют. В настоящее время в качестве терапии 1-й линии используются следующие схемы: CMF (Циклофосфан, Метотрексат, Фторурацил), FAC (Фторурацил, Адриабластин, Циклофосфан), CAF (Циклофосфан, Адриабластин, Фторурацил), а также комбинации с таксанами (Доцетаксел, Паклитаксел). При наличии гормон-позитивного РМЖ назначается гормональная терапия. Для пациенток, имеющих HER2 позитивный рак, показана таргетная терапия.

Прогноз при раке молочной железы зависит от целого ряда факторов, к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам относят недифференцированный и HER2 позитивный рак молочной железы. Особого внимания заслуживает метастатический или рецидивирующий РМЖ. До недавнего времени пациентки, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне нескольких линий химиотерапии, имели неблагоприятный прогноз. За последнее десятилетие изменились подходы в лечении РМЖ: если раньше это заболевание рассматривалось как фатально прогрессирующее, то с расширением количества терапевтических опций удалось существенно увеличить продолжительность жизни у данной категории пациенток. В настоящее время рак молочной железы рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, требующее пожизненной терапии.

В июле 2012 г. в России был зарегистрирован новый лекарственный препарат для терапии рака молочной железы – эрибулин, способный селективно связываться с тубулином и вызывать его секвестрацию с образованием функционально неактивных комплексов, что приводит к нарушению клеточного цикла и необратимой блокаде митоза, обеспечивая подавление роста опухолевых клеток [8]. Основанием для регистрации эрибулина стало крупное рандомизированное исследование III фазы [4], которое включало 762 больных распространенным РМЖ, часть из которых получала эрибулин, другие – лечение по выбору врача (любой вид стандартной химиотерапии, гормональной или биологической терапии, показанный при РМЖ). Критерием включения в исследование было получение двух или более схем химиотерапии по поводу распространенного РМЖ, однако реальное число схем, полученных пациентками до исследования, было значительно больше (медиана – 4 схемы). По

сравнению с лечением по выбору врача эрибулин повышал медиану выживаемости с 10,6 до 13,1 мес. Выживаемость без прогрессирования в группе больных, получавших эрибулин, также была выше, но различие с контрольной группой было меньше, чем для общей выживаемости. Частота объективного ответа при лечении эрибулином была умеренной – 12 %, но выше, чем в контрольной группе, – 5 % [4]. Таким образом, назначение эрибулина данной группе пациенток является обоснованным с позиций доказательной медицины. Однако в силу высокой стоимости терапии необходимо проведение клинико-экономического анализа эффективности эрибулина в лечении рака молочной железы. Для анализа влияния на бюджет включения препарата в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (ЖНВЛП) необходимо знать количество лиц, которым данная терапия будет показана, и стоимость терапии в настоящий момент и после начала использования эрибулина.

#### Материал и методы

Поскольку препарат эрибулин применяется в случае, если после неуспеха первые две линии терапии не дают эффекта при метастатическом РМЖ, оценка влияния на бюджет должна начинаться с определения числа лиц, которым такая терапия может быть назначена. Для этого был использован следующий подход [7]: собраны данные по заболеваемости раком молочной железы в Российской Федерации, затем предположено, что из числа новых случаев метастатический рак будет встречаться в 5 % случаев, а еще у 35 % пациенток он разовьется со временем. Из числа больных, имеющих метастатический РМЖ, 61,8 % будут получать терапию цитостатиками, а препараты 3-й линии необходимо будет назначать 16,8 % из числа тех, кто получит химиотерапию [7]. Кроме того, для оценки ряда показателей необходимо определить количество пациентов с метастатическим раком, которым потребуются назначение препаратов 4-й и последующих линий. Оценка этих значений была сделана на основе данных работы [5], в которой было показано, что из числа пациентов, которым назначены препараты третьей линии, 60,8 % не потребуются назначение препаратов четвертой и пятой линий, тогда как 39,1 % получают препараты более высоких линий. Далее необходимо было определить стоимость лечения в условиях доступности и недоступности эрибулина. Поскольку лечение рас-

пространенного РМЖ не является стандартизированным, было использовано несколько подходов.

1. Определена стоимость схем лечения третьей – четвертой линий, предусмотренных Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.03.2012 № 188 «Об утверждении алгоритмов (стандартных схем) противоопухолевой лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях в амбулаторных условиях», и предположено, что в основном будут назначаться схемы, включающие капецитабин, винорелбин и гемцитабин (как это делается в странах Западной Европы, где примерно половина пациентов получают эти препараты в качестве терапии на третьей и последующих линиях). Расчет относительных пропорций проводился на основе рангов схем<sup>1</sup>.

2. Была определена стоимость лечения рядом препаратов в виде монотерапии (ссылки на схемы и дозировки см. Приложение), а затем полученные данные соотнесены с результатами мониторинга долей рынка различных химиопрепаратов в Европе по линиям (данные предоставлены компанией Eisai). Данные были за третий квартал 2012 г. по пяти странам: Германии, Великобритании, Испании, Италии и Франции. Было использовано два набора данных: в одном рыночные доли были разделены в зависимости от наличия у пациенток гена HER2 (HER2+ и HER2–) популяции, а в

другом – в зависимости от того, была ли терапия предложена как третья линия или как четвертая, пятая и последующие.

В обоих случаях было предположено, что после появления на рынке эрибулин займет относительно небольшую нишу в терапии метастатического рака молочной железы, соответствуя данным, которые имеются в настоящий момент в Европе. Иными словами, он будет использоваться при терапии 4,2 % пациенток третьей и последующих линий в случае HER2+ рака и 6,2 % в случае HER2– рака, или в среднем у 5,6 % пациенток (предполагается, что HER2-положительный метастатический рак будет наблюдаться у 29,1 % пациенток (расчет по европейской популяции), что совпадает с опубликованными данными на сайте <http://www.consilium-medicum.com/article/22035>).

Для оценки влияния на бюджет затрат на эрибулин было использовано несколько сценариев.

Сценарий 1. Распределение терапии соответствует таковой в Западной Европе, данные делятся на HER2+ и HER2– группы, происходит частичная, пропорциональная замена применяющихся схем химиотерапии на схемы с использованием эрибулина (табл. 1).

Сценарий 2. Распределение терапии соответствует таковой в Западной Европе, происходит частичная, пропорциональная замена применяю-

Таблица 1

### Частота назначения химиопрепаратов третьей линии у женщин с метастатическим раком молочной железы, III квартал 2012 г., по HER статусу

Препараты	HER2+	HER2–
Капецитабин	0,283	0,250
Винорелбин	0,192	0,195
Паклитаксел	0,063	0,120
Гемцитабин	0,058	0,082
Антрациклины	0,053	0,076
Эрибулин	0,042	0,062
Доцетаксел	0,030	0,055
Наб-паклитаксел	0,027	0,043

<sup>1</sup> Опираясь на данные из стран Западной Европы, было сделано предположение, что наиболее частой схемой будет монотерапия капецитабином, далее будет идти схема капецитабин + винорелбин, потом гемцитабин + винорелбин, далее комбинации гемцитабина и препаратов платины, а затем уже все другие схемы.

щихся схем химиотерапии на схемы с использованием эрибулина (табл. 2).

Сценарий 3. Терапия распределяется в соответствии с российскими рекомендациями, происходит пропорциональная замена схем терапии на схемы с использованием эрибулина.

Поскольку не все препараты, назначаемые при метастатическом раке молочной железы, были включены в табл. 1 и 2 и представлены в изученной базе данных, при анализе результаты были нормализованы таким образом, чтобы сумма частот равнялась единице.

В каждом сценарии были проанализированы четыре варианта:

1) стоимость эрибулина соответствует рекомендованной производителем, и используемая доза аналогична таковой в исследовании EMBRACE;

2) стоимость эрибулина соответствует минимальной цене в странах сравнения (Франция), и используемая доза аналогична таковой в исследовании EMBRACE;

3) стоимость эрибулина соответствует рекомендованной производителем, но используемая доза для уменьшения вероятности гематологических осложнений понижена до 1,1 мг/м<sup>2</sup>;

4) стоимость эрибулина соответствует минимальной цене в странах сравнения (Франция), но используемая доза для уменьшения вероятности гематологических осложнений понижена до 1,1 мг/м<sup>2</sup>.

В каждом сценарии и каждом случае определялось изменение стоимости терапии в результате

использования эрибулина как в абсолютных значениях, так и в относительных. Расчеты выполнялись из предположения, что средней пациенткой является женщина ростом 163 см и массой тела 70 кг (данные соответствуют популяции пациенток EMBRACE) с площадью поверхности тела 1,78 м<sup>2</sup>.

Для оценки стоимости химиотерапии были взяты данные о ценах, зарегистрированных в Государственном реестре цен ЖНВЛП, по состоянию на 13.05.2013. Все представленные в реестре цены были внесены в таблицу, и затем для каждого препарата была рассчитана стоимость за 1 мг. При расчете стоимости лечения были взяты медианные цены для каждого препарата. Стоимость лечения оценивали за год, исходя из продолжительности цикла химиотерапии, однако число курсов было ограничено 6 (медианное число в проводившихся исследованиях).

Предполагалось, что потребление других ресурсов здравоохранения, кроме лекарственных средств, в обеих группах одинаково. Для более четкого представления об общественной значимости изменений бюджета была проведена оценка выигрыша от назначения эрибулина, который приводит к увеличению продолжительности жизни, в денежных единицах. Для этого необходимо оценить стоимость одного года жизни, используя несколько подходов [6]:

1) стоимость годового лечения гемодиализом пациента с хронической почечной недостаточностью;

2) консенсус специалистов (примерно на 20 % дороже стоимости программного гемодиализа);

Таблица 2

### Частота назначения химиопрепаратов у женщин с метастатическим раком молочной железы, III квартал 2012 г., по линиям

Препараты	Третья линия	Четвертая и последующие линии
Капецитабин	0,287	0,214
Винорелбин	0,209	0,153
Паклитаксел	0,093	0,121
Гемцитабин	0,080	0,059
Эпирубицин	0,066	0,073
Бевацизумаб	0,065	0,050
Доцетаксел	0,051	0,038
Карбоплатин	0,032	0,042
Циклофосфамид	0,025	0,049

3) утроенный ВВП на душу населения (так называемый стандарт ВОЗ);

4) «немедицинский» стандарт (стоимость статистической жизни, используемая в выплатах при несчастных случаях на производстве, строительных катастрофах и т. п.).

Для оценки стоимости гемодиализа были использованы данные Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу на 2012 г., расчеты делались из предположения 3 сеансов гемодиализа в неделю. Согласно полученным данным, стоимость года гемодиализа составляет 0,91 млн руб., соответственно, «консенсусное» значение составит 1,1 млн руб. В российской литературе чаще всего предлагается использовать критерий тройного ВВП на душу населения [2, 3]. В 2012 г. ВВП на душу населения в Российской Федерации составил 436 839 руб. Соответственно, утроенный ВВП на душу населения составляет 1,3 млн руб.

#### Результаты исследования

Данные по заболеваемости раком молочной железы были взяты из базы данных проекта ВОЗ и МАИР GLOBOCAN 2008 (<http://globocan.iarc.fr/>). Полученная величина – 52 469 случаев – немного ниже, чем в официальной статистике, – 57 591 [1], однако данные могут рассматриваться как усредненные. Согласно созданной модели, 2 623 случая РМЖ в год будут относиться к группе

метастатического рака, еще 17 446 случаев метастатического рака будут связаны с прогрессированием заболевания. Из общего числа в 20 069 женщин цитостатическая терапия будет показана 12 403 женщинам, а из них 2 084 будут относиться к группе, которой показаны препараты третьей и последующих линий. Из этих 2 084 женщин 1 268 будет требоваться назначение препаратов третьей линии и 816 – четвертой и последующих, 1 478 будут относиться к группе HER2– и 606 – к группе HER2+ рака молочной железы.

Если предположить, что, как и в Европе, эрибулин будет назначаться в среднем 5,6 % женщин, то это приведет к выигрышу 30 лет жизни среди тех, кто получит данную терапию (табл. 3). Соответственно, общественная польза от назначения эрибулина в этом случае составит от 27,3 до 39 млн руб.

Основными препаратами, которые использовались в первом и втором сценариях, были капецитабин и винорелбин, они были основными и в исследовании EMBRACE, продемонстрировавшем преимущества эрибулина над обычной схемой терапии. Необходимо обратить внимание на то, что во втором сценарии в числе используемых препаратов есть дорогостоящие и входящие в список препаратов ЖНВЛП, такие как бевацизумаб, что резко повышает оценки стоимости терапии при сохранении настоящей ситуации.

Таблица 3

#### Выигрыш лет жизни в результате назначения эрибулина и стоимость выигранных лет жизни (млн руб.)

Показатель	По стоимости гемодиализа	«Консенсусная» оценка	По тройному ВВП на душу населения
Стоимость	27,3	32,7	39,0
Выигрыш, лет/год	30,0	30,0	30,0

Таблица 4

#### Изменение расходов бюджета, млн руб. в год (% к расходам по модели)

	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
Сценарий 1	77 (28,8 %)	35 (13,1 %)	36 (13,5 %)	12 (4,5 %)
Сценарий 2	65 (17,5 %)	26 (7,0 %)	27 (7,3 %)	5 (1,4 %)
Сценарий 3	65 (29,3 %)	31 (14,0 %)	32 (14,5 %)	13 (5,7 %)
Разность расходов и выигранной стоимости жизни (критерий – утроенное ВВП)				
Сценарий 1	38	–4	–3	–27
Сценарий 2	26	–13	–12	–34
Сценарий 3	26	–8	–7	–26



**Влияние уменьшения цены на эрибулин по сравнению с рекомендованной на общественную выгоду**

Критерий	Гемодиализ	«Консенсус»	Тройной ВВП
Сценарий	Доля от рекомендованной цены		
1	0,479	0,532	0,600
2	0,571	0,632	0,705
3	0,511	0,583	0,665
Сценарий	Стоимость упаковки, руб.		
1	11017	12236	13800
2	13133	14536	16215
3	11753	13409	15295

Если цена эрибулина остается на уровне рекомендованной, то бюджет должен будет увеличить свои расходы на 20–30 %, и при этом общественная выгода от назначения препарата не будет превышать возросшие расходы бюджета (табл. 4). Суммарное увеличение бюджета составит 65–77 млн руб. в зависимости от сценария. В том случае, если регистрационная стоимость препарата будет ниже, совпадая с таковой во Франции, то дополнительные расходы бюджета уже будут оцениваться в 26–35 млн. руб., что оказывается ниже критерия общественной выгоды по показателю тройного ВВП на душу населения, а также по «консенсусной» оценке для второго и третьего сценариев. Самый низкий критерий – годовая стоимость гемодиализа – будет превзойден только во втором сценарии. Очень близкая картина наблюдается, если используется сниженная дозировка препарата, однако цена при регистрации не снижается. Если же используется сниженная дозировка и цена снижается до уровня Франции, то расходы бюджета увеличиваются всего лишь на 1,4–5,7 %, и если такая дозировка обеспечивает увеличение продолжительности жизни на уровне наблюдавшегося в исследовании EMBRACE, то расходы перекрываются общественной выгодой по всем исследованным критериям.

Для удобства анализа результатов исследования было проведено изучение вопроса о том, насколько должна уменьшиться цена по сравнению с рекомендованной (575 евро за упаковку) для того, чтобы общественная выгода от назначения эрибулина перевесила дополнительные расходы. В зависимости от выбранного сценария и критерия оценки стоимости года жизни, цена должна со-

ставить от 48 до 71 % от нынешнего уровня, или от 11 до 16 тыс. руб. (табл. 5).

Проведенный анализ убедительно показывает, что внесение препарата эрибулин в Перечень ЖНВЛП существенно расширит возможности для лечения метастатического рака молочной железы, не приводя к значимой дополнительной нагрузке на бюджет здравоохранения РФ.

#### ПРИЛОЖЕНИЕ

Источники, использованные для определения дозировок химиопрепаратов для лечения метастатического рака молочной железы:

<http://medinfa.ru/article/12/118174/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2643097/>

[http://chemotherapy.ru/rak\\_molochnoy\\_jelezi/](http://chemotherapy.ru/rak_molochnoy_jelezi/)

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/4/325.full>

[http://chemotherapy.ru/rak\\_molochnoy\\_jelezi/](http://chemotherapy.ru/rak_molochnoy_jelezi/)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4052636>

<http://www.oncologypractice.com/oncologyreport/news/conference-news/asco-annual-meeting/single-article/platinum-mono-therapy-active-against-metastatic-triple-negative-breast-cancer/89cf2f16bfe6a68bccdbca8ed6e9d9aa.html>

[http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/suppl\\_1/43.full](http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/suppl_1/43.full)

<http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/7/1430.full.pdf+html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915801>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124193>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 232 с.

2. Рудакова А.В., Поддубная И.В., Зарицкий А.Ю., Стадник Е.А. Эффективность затрат на бендамустин в терапии индолентных неходжкинских лимфом // Современная онкология. 2011. Т. 13, № 2. С. 26–30.

3. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в европейских странах и в странах СНГ // Фармакоэкономика. 2011. Т. 4, № 1. С. 7–12.

4. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bougnoux P., Dutcus C.E., Seegobin S., Mir D., Meneses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

5. Dufresne A., Pivot X., Tournigand C., Facchini T., Altweegg T., Chaigneau L., De Gramont A. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107 (2). P. 275–279.

6. Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., Mavros P., Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? // Value Health. 2004. Vol. 7 (5). P. 518–528.

7. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. Liverpool. The University of Liverpool, 2011. 89 p.

8. Preston J.N., Trivedi M.V. Eribulin: a novel cytotoxic chemotherapy agent // Ann Pharmacother. 2012. Vol. 46, № 6. P. 802–811. doi: 10.1345/aph.1Q636.

Поступила 18.06.14

#### REFERENCES

1. *Oncological service for Russian population in 2012* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. P. 20–95. [in Russian]

2. Rudakova A.V., Poddubnaja I.V., Zarickij A.Ju., Stadnik E.A. Cost-effectiveness of bendamustine in the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma // *Sovremennaja onkologija*. 2011. Vol. 13 (2). P. 26–30. [in Russian]

3. Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Nguen T. Determination of the willingness-to pay-threshold in Russia, European countries and the CIS countries // *Farmakojekonomika*. 2011. Vol. 4 (1). P. 7–12. [in Russian]

4. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bougnoux P., Dutcus C.E., Seegobin S., Mir D., Meneses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

5. Dufresne A., Pivot X., Tournigand C., Facchini T., Altweegg T., Chaigneau L., De Gramont A. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 107 (2). P. 275–279.

6. Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., Mavros P., Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? // *Value Health*. 2004. Vol. 7 (5). P. 518–528.

7. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. Liverpool. The University of Liverpool, 2011. 89 p.

8. Preston J.N., Trivedi M.V. Eribulin: a novel cytotoxic chemotherapy agent // *Ann Pharmacother*. 2012. Vol. 46, № 6. P. 802–811. doi: 10.1345/aph.1Q636.