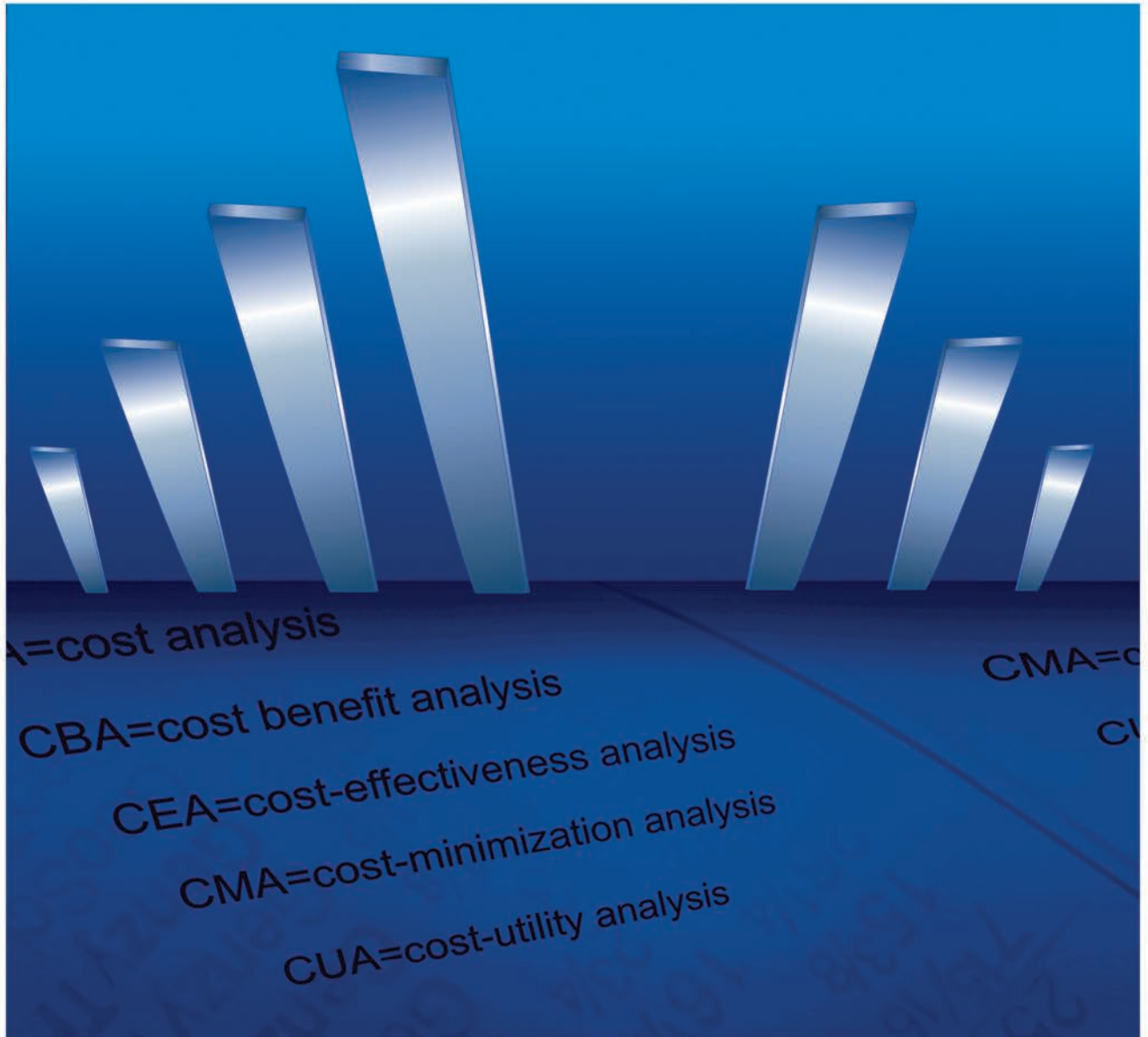


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No 1

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.
- Перспективы применения методов клинко-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований
- Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи

№1 Том  
2016

# Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина

Хачатрян Г.Р.<sup>1,3</sup>, Федяев Д.В.<sup>3</sup>, Авксентьева М.В.<sup>1,2,3</sup>, Домбровский В.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

<sup>3</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

## Резюме

**Цель исследования:** клинико-экономический анализ лечения брентуксимабом ведотином (БВ) взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной лимфомой Ходжкина (ЛХ). **Материалы и методы.** Исследование проводилось в 2015 г. в два этапа. На первом этапе в марковской модели, построенной на основе результатов когортных проспективных и ретроспективных несравнительных исследований и опроса клинических экспертов, проведен анализ «затраты-эффективность» применения БВ у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ. Модель имеет временной горизонт 40 лет и прогнозирует переход пациентов между тремя состояниями: без прогрессирования, прогрессирование и смерть – на фоне трех методов лечения рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК): 1) химиотерапия (ХТ) ± лучевая терапия (ЛТ), 2) ХТ ± ЛТ с дальнейшей аллогенной трансплантацией стволовых клеток (аллоТСК); 3) БВ. Расчет затрат проводился с позиции системы здравоохранения РФ. Рассчитывался показатель приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на один сохраненный год жизни и на один сохраненный год качественной жизни для БВ vs ХТ ± ЛТ и для ХТ ± ЛТ + аллоТСК vs ХТ ± ЛТ. На втором этапе произведено сравнение ICER, рассчитанного по единой методике для БВ при ЛХ и других дорогостоящих препаратов для лечения онкологических заболеваний – бевацизумаба при метастатическом почечно-клеточном раке, эрибулина при метастатическом раке молочной железы, панитумумаба при метастатической аденокарциноме толстой или прямой кишки и кабазитаксела при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. ICER рассчитывался на основе клинических исследований для каждого препарата отдельно, как отношение разницы затрат на его применение и применение препарата сравнения, и разницы клинических эффектов по критерию общей выживаемости. **Результаты.** Рассчитанный в марковской модели ICER на один год сохраненной жизни у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК для БВ vs ХТ ± ЛТ составил 5,8 млн руб., для ХТ ± ЛТ + аллоТСК vs ХТ ± ЛТ – 6,4 млн руб. Рассчитанная на втором этапе стоимость сохраненного месяца жизни при применении БВ для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК составила 524 тыс. руб. и была ниже, чем у двух препаратов, входящих в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2016 г.: бевацизумаба при метастатической почечно-клеточной карциноме и эрибулина при метастатическом раке молочной железы – 2,5 млн руб. и 923 тыс. руб., соответственно. **Заключение.** БВ является экономически приемлемой терапией пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК так как при его применении дополнительные расходы на один год сохраненной жизни в сравнении с ХТ ± ЛТ ниже, чем у принятого лечения ХТ ± ЛТ + аллоТСК, а при учете только расходов на лекарственную терапию стоимость сохраненного месяца жизни ниже, чем у некоторых дорогостоящих онкологических препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП 2016 г.

## Ключевые слова

Брентуксимаб ведотин, рецидивирующая или рефрактерная CD30-позитивная лимфома Ходжкина, клинико-экономический анализ, химиотерапия, лучевая терапия, аутологичная трансплантация стволовых клеток, аллогенная трансплантация стволовых клеток.

Статья поступила: 15.01.2016 г.; в доработанном виде: 09.02.2016 г.; принята к печати: 11.03.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования**

Хачатрян Г.Р., Федяев Д.В., Авксентьева М.В., Домбровский В.С. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 3-14.

**COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF BRENTUXIMAB VEDOTIN IN ADULTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA**

Khachatryan G.R.<sup>1,3</sup>, Fedyaev D.V.<sup>1,3</sup>, Avxentyeva M.V.<sup>1,2,3</sup>, Dombrovskiy V.S.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

<sup>2</sup> First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Finance, Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow

**Summary**

**Objective:** to perform cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin (BV) in patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma (HL). **Materials and methods.** This study was performed in two parts in 2015. In the first part Markov model was built on the basis of the results of cohort prospective and retrospective studies and clinical expert survey to assess cost-effectiveness of BV in patients with relapsed or refractory CD30-positive HL. Time horizon of the model was 40 years. The model simulated transition between three health states: progression-free, post-progression and death for patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after autologous stem cell transplantation (ASCT). Three alternatives were analyzed: 1) chemotherapy with or without radiotherapy (Ch ± RT), 2) Ch ± RT with allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) and 3) BV. The economic evaluation was made from the Russian healthcare system point of view. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for BV vs Ch ± RT and Ch ± RT + alloSCT vs Ch ± RT per life year (LY) and quality-adjusted life year (QALY) was calculated. In the second part we calculated ICER for BV vs standard treatment based on drugs costs only and compared it with ICER for some other costly oncologic drugs, calculated by the same approach. Drugs used for ICER comparison were: bevacizumab for metastatic renal cell carcinoma, eribulin for metastatic breast cancer, panitumumab for adenocarcinoma of the colon or rectum and cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. ICER was calculated separately for each single drug as the ratio of increment costs of analyzed drug vs the comparator and the increment overall survival; data was derived from clinical trials. **Results.** In patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after ASCT ICER was 5,8 million rub. per LY for BV vs Ch ± RT and 6,4 million rub. for Ch ± RT + alloSCT vs Ch ± RT. Cost of additional month of life for BV in patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after ASCT was 524 thousand rub. that was lower than for bevacizumab for metastatic renal cell carcinoma and eribulin for metastatic breast cancer, both drugs included into 2016 Essential and Vital Drugs List: 2,5 million rub. and 923 thousand rub., respectively. **Conclusion.** In patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after ASCT BV is an appropriate alternative as ICER per LY is lower than for standard treatment Ch ± RT + alloSCT vs Ch ± RT. Cost of additional month of life is lower than for other oncologic drugs included into Russian Essential and Vital Drugs List.

**Key words**

Brentuximab vedotin, relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma, cost-effectiveness analysis, chemotherapy, radiotherapy, autologous stem cell transplantation, allogeneic stem cell transplantation.

**Received:** 15.01.2016; **in the revised form:** 09.02.2016; **accepted:** 11.03.2016.

**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Khachatryan G.R., Fedyaev D.V., Avxentyeva M.V., Dombrovskiy V.S. Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin in adults with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 3-14 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571.

E-mail address: gkh@hta-rus.ru (Khachatryan G.R.).

**Введение**

Лимфома Ходжкина (ЛХ, болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – злокачественное заболевание лимфоидной ткани, которое встречается в любом возрасте вне зависимости от пола. По данным Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена, в 2013 г. в Российской Федерации (РФ) в общей сложности было зарегистрировано 3138 случаев заболевания ЛХ (1494 случая у мужчин и 1644 случая у женщин), стандартизированный показатель заболеваемости составил 1,97 случаев на 100 тыс. населения. Отмечено 965 смертей от ЛХ, в т.ч. 555 мужчин и 410 женщин; стандартизированный показатель смертности составил 0,49 случаев на 100 тыс. населения [2].

В рекомендациях Российского профессионального общества онкогематологов и Национального гематологического общества, одобренных Национальной онкологической сетью США (англ. – National Comprehensive Cancer Network, NCCN), методом выбора для лечения больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирующее), а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия (ХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АТСК) [7]. В зарубежных рекомендациях Национальной онкологической сети США и Европейского сообщества медицинской

онкологии (англ. – European Society for Medical Oncology, ESMO), опубликованных в 2015 и 2014 гг., соответственно, также указывается на то, что высокодозная ХТ с последующей АТСК является методом выбора и наилучшим лечением для большинства пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ [14, 19].

Согласно современным зарубежным и отечественным рекомендациям, брентуксимаб ведотин рекомендован для лечения рецидивов после высокодозной ХТ с АТСК и у больных, не являющихся кандидатами на проведение высокодозной ХТ с АТСК, при рецидиве после как минимум двух линий стандартной ХТ второй линии [7, 19]. В современных рекомендациях ESMO также подчеркивается, что брентуксимаб ведотин является одной из возможных опций лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ [14]. С молодыми больными в случае рецидива после АТСК и при сохранной химиочувствительности опухоли возможно проведение режимов сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток (аллоТСК) [7, 14].

Брентуксимаб ведотин – новый препарат, который в 2015 г. еще не был зарегистрирован в России. Оценка экономической целесообразности его применения в условиях российского здравоохранения до сих пор не проводилась, что послужило предпосылкой для выполнения данной работы.

**Целью** данного исследования являлось выполнение клинико-экономического анализа применения брентуксимаба ведотин у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в 2015 г. и проводилось в два этапа:

1. Моделирование затратной эффективности применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ;
2. Сравнение брентуксимаба ведотина и других современных дорогостоящих препаратов, показанных для лечения онко-

логических заболеваний, по величине показателя приращение эффективности затрат (инкрементного соотношения «затраты/эффект»), рассчитанного по единой методике.

## Этап 1. Моделирование затратной эффективности применения брентуксимаба ведотин

### Характеристика модели

Клинико-экономический анализ применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ выполнен с использованием метода «затраты-эффективность» (англ. – cost-effectiveness analysis).

В марковской модели оценивались исходы и стоимость ведения двух различных групп больных с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК (см. табл. 1):

- 1) Пациенты, для которых возможно дальнейшее лечение аллоТСК;
- 2) Пациенты, которым аллоТСК не может быть проведена по медицинским показаниям.

Соответственно, в группе пациентов, для которых дальнейшее применение аллоТСК являлось возможным, брентуксимаб ведотин сравнивался с ХТ с или без лучевой терапии (ЛТ) или с ХТ с или без ЛТ с аллоТСК; в группе, для которой применение аллоТСК не являлось возможным – только с ХТ ± ЛТ (см. табл. 1). Режимы назначения и дозировки препаратов во всех сравниваемых альтернативах были одинаковыми для обеих групп пациентов.

Предпочтительный режим ХТ для анализируемых групп пациентов не определен клиническими рекомендациями [7, 14, 19]; на практике используется большой ассортимент химиотерапевтических препаратов, которые могут отличаться по эффективности и токсичности [26]. В связи с этим под ХТ в данном экономическом анализе мы понимали совокупность ряда различных схем ХТ (см. приложение, табл. П.1), которые были определены по итогам консультаций с клиническими экспертами.

Базовая марковская модель переходных состояний (см. рис. 1), использованная для прогнозирования затрат и исходов, была раз-

Группа пациентов и условия применения сравниваемых альтернативных методов лечения	Альтернативные методы лечения
Пациенты, для которых применение аллоТСК не является возможным: – первая линия терапии после АТСК при рецидиве заболевания у пациентов, для которых лечение аллоТСК не является возможным из-за возрастных ограничений (60-70 лет или более) или существенных сопутствующих заболеваний; – вторая или последующая линия после АТСК при рецидиве заболевания	1. Брентуксимаб ведотин 2. ХТ ± ЛТ
Первая линия терапии после АТСК при рецидиве заболевания у пациентов, для которых дальнейшее лечение аллоТСК является возможным	1. Брентуксимаб ведотин 2. ХТ ± ЛТ + аллоТСК 3. ХТ ± ЛТ

Таблица 1. Сравнимые методы лечения в каждой из групп пациентов.

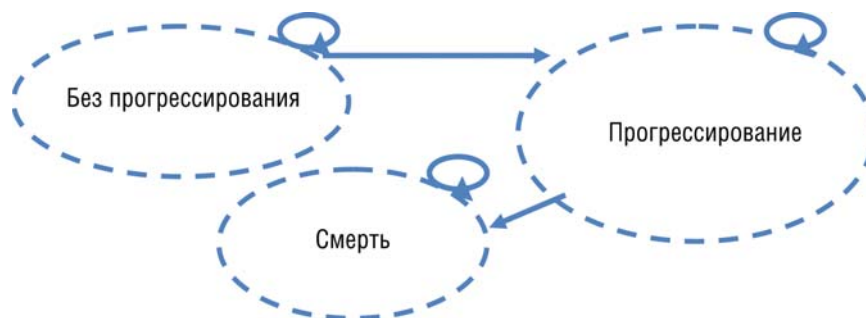


Рисунок 1. Марковская модель, использованная в анализе «затраты-эффективность» брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ.

работана производителем брентуксимаба ведотина и адаптирована к условиям российского здравоохранения. Для оценки приемлемости модели в условиях отечественного здравоохранения проводились интервью с экспертами – онкогематологами. Экономическая модель предназначена для оценки долгосрочных исходов применения брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ на основе результатов когортных проспективных и ретроспективных несравнительных исследований [13,15,17,18,20,22-24,28,30,32]. Окончательными исходами в модели служили число лет сохраненной жизни (англ. – life years, LY) и сохраненной качественной жизни (англ. – quality-adjusted life years, QALY).

Пациент проходит в модели через три основных состояния: без прогрессирования, прогрессирование и смерть. В состоянии «без прогрессирования» у него может наблюдаться полный или частичный ответ или стабильное заболевание (см. табл. 2).

Критерии	Брентуксимаб ведотин		ХТ ± ЛТ		АллоТСК	
	Частота, %	Источник	Частота, %	Источник	Частота, %	Источник
Полный ответ	34	[17]	15	[17]	65	[24]
Частичный ответ	39	[17]	27	[17]	20	[24]
Стабильное заболевание	28	[17]	58	[17]	15	[24]

Таблица 2. Частота достижения различных вариантов ответа на терапию в состоянии «без прогрессирования».

Все затраты и исходы в модели прогнозируются на 40-летний период и дисконтируются по ставке дисконтирования 5% в год.

*Оценка потребления ресурсов и расчет затрат*

Расчет затрат проводился с позиции системы здравоохранения РФ. Учитывались затраты на лекарственные препараты, их введение, затраты на аллоТСК и ЛТ, затраты на наблюдение пациента после лечения и затраты, обусловленные нежелательными явлениями (НЯ).

Цены на лекарственные препараты (ЛП) определялись по данным анализа госпитальных закупок в 2015 г. В эти цены включены все налоги и сборы, установленные в РФ, то есть они являются фактическими конечными ценами потребителя. Брентуксимаб ведотин не был зарегистрирован в РФ в 2015 г., поэтому затраты на его применение рассчитывались исходя из заявленной производителем стоимости флакона, содержащего 50 мг препарата, в 3081 Евро. После пересчета в рубли по среднему курсу ЦБ за 11 мес. 2015 г. [3] с учетом НДС 10% стоимость препарата составила 227 171,37 руб.

за 50 мг флакон. Исходя из данной стоимости, затраты на приобретение препарата для проведения в среднем 9,7 циклов лечения (согласно данным исследования SG035-0003 [31], в котором оценивалась эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина при рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ) составили 6 351 444,33 руб.

Введение брентуксимаба ведотина сопровождается проведением биохимического (полного) анализа крови и мониторингом состояния пациента в процессе и после процедуры, препарат вводится капельным способом в течение 30 мин. На основе тарифов на медицинские услуги в г. Москва [9] была рассчитана стоимость введения препарата, составившая 702,45 руб.

Другие цены на медицинские вмешательства, заложенные в базовый вариант модели, также рассчитаны на основании тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхо-

вания г. Москва на 2015 г. от 25 декабря 2014 г. [8], а также Постановления Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [5].

Из данного Постановления Правительства РФ [5] следует, что курс комплексной и высокодозной ХТ, аллоТСК и ЛТ при ЛХ являются высокотехнологичной медицинской помощью (ВМП). В зависимости от группы ВМП, наименования вида ВМП, кода заболевания по МКБ-10, модели пациента, вида и метода лечения каждая из процедур может оплачиваться из средств обязательного медицинского страхования (ОМС) или из средств федерального бюджета. Исходя из анализа Постановления Правительства [5] и с учетом консультаций с клиническими экспертами, были определены виды ВМП и нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи для каждого вмешательства, используемого в модели (см. табл. 3).

Вмешательство	Группа ВМП	Наименование вида ВМП (сокращенное)	Норматив финансовых затрат, руб.	Источник данных
Комплексная и высокодозная ХТ при ЛХ	22	Комплексная и высокодозная химиотерапия острых лейкозов, высокозлокачественных лимфом, рецидивов и рефрактерных форм лимфопролиферативных и миелолипролиферативных заболеваний	293 700,00	II раздел Приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 [5]
Лучевая терапия при ЛХ	20	Комплексное лечение с применением лучевой и афферентной терапии при первичных острых и хронических лейкозах и лимфомах, рецидивах и рефрактерных формах солидных опухолей	259 000,00	II раздел Приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 [5]
АллоТСК	59	Трансплантация костного мозга	2 050 000,00	II раздел Приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 [5]

Таблица 3. Виды ВМП и нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи для каждого вмешательства, используемого в модели.

При расчете затрат на различные виды ХТ использовалось следующее допущение: если стоимость химиотерапевтических препаратов и их введения превышала установленный норматив финансирования, предполагалось, что лечение одного пациента включало несколько законченных случаев госпитализации с целью полного покрытия расходов.

В базовой модели доля пациентов, для которых возможна аллоТСК, и которые в итоге фактически получили данное лечение, составляет 56% [29]. В каждом марковском цикле учтены затраты на НЯ, противорвотные средства для всех видов ХТ и для брентуксимаба ведотина, на иммуносупрессивную терапию для пациентов, которые получают аллоТСК, а также затраты на долгосрочное наблюдение за пациентом, включающее консультации гематолога, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование, компьютерную и позитронно-эмиссионная томографию.

#### Качество жизни, связанное со здоровьем пациента

Для расчета QALY в модели используются сведения о различных состояниях здоровья для больных ЛХ, полученные из литературы [31] (см. табл. 4).

#### Расчет ICER

Инкрементный показатель соотношения «затраты/эффект» (англ. – incremental cost-effectiveness ratio, ICER) рассчитывался для более дорогих и более эффективных альтернатив по сравнению с самой дешевой альтернативой по формуле (1):

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E}, \quad (1)$$

где

$\Delta C$  – разница затрат на сравниваемые медицинские технологии;  
 $\Delta E$  – разница исходов лечения сравниваемыми медицинскими технологиями.

$\Delta C$  определяется по формуле (2):

$$\Delta C = C_{Br/аллоТСК} - C_{ХТ±ЛТ}, \quad (2)$$

где

$C_{Br/аллоТСК}$  – затрата на терапию препаратом брентуксимаб ведотин или аллоТСК;

$C_{ХТ±ЛТ}$  – затрата на ХТ ± ЛТ.

$\Delta E$  определяется по формуле (3):

$$\Delta E = E_{Br/аллоТСК} - E_{ХТ±ЛТ}, \quad (3)$$

где

$E_{Br/аллоТСК}$  – эффективность терапии брентуксимабом ведотином или аллоТСК;

$E_{ХТ±ЛТ}$  – эффективность ХТ ± ЛТ.

#### Порог готовности платить

Одним из ключевых параметров анализа экономической эффективности является сопоставление полученного результата с порогом готовности платить. Суть оценки порога готовности платить заключается в определении порогового значения расходов на один год сохраненной жизни или один год качественной жизни,

которые считаются приемлемыми. Несмотря на то, что в России отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY и LY, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения порог готовности платить для стран с развивающейся экономикой может рассчитываться как трехкратное значение валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [1]. Этот подход использовался в нашем исследовании. Для расчетов применялись данные о ВВП в РФ по данным Росстата [4], который в 2014 г. составил 70 975 800 млн руб. Средняя численность населения РФ, по данным Росстата за 2014 г. [10], составила 146,09 млн чел. Соответственно, значение порога готовности платить в 2014 г. составило 1 457 498,41 руб.

#### Анализ чувствительности

В заключение были проведены вероятностный и детерминированный анализы чувствительности к колебаниям значений цен и частоты достижения исходов лечения при использовании сравниваемых подходов.

#### Этап 2. Сравнение брентуксимаба ведотина и других современных дорогостоящих препаратов, показанных для лечения онкологических заболеваний, по величине показателя приращения эффективности затрат (инкрементного соотношения «затраты/эффект»), рассчитанного по единой методике

На втором этапе мы рассчитали показатель приращения эффективности затрат (ICER) для брентуксимаба ведотина и некоторых других дорогостоящих препаратов, показанных для лечения онкологических заболеваний, зарегистрированных и применяющихся в России.

Для обеспечения возможности объективного сравнения разных препаратов, использующихся для лечения различных заболеваний, мы произвели упрощенный расчет ICER по единой методике, заложив в расчеты только цены на лекарственные препараты (как наиболее затратоемкий компонент лечения) и оценив эффективность через наиболее значимый исход – длительность сохраненной жизни.

Для отбора препаратов сравнения проводился анализ государственных закупок препаратов на территории РФ в 2014 г. при помощи сервиса [www.tenderland.ru](http://www.tenderland.ru). Отобраны препараты, показанные для лечения онкологических заболеваний, с ценой упаковки 30 тыс. руб. и более.

Далее был проведен систематический поиск публикаций о рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) отобранных препаратов в Кокрановской библиотеке и библиографической базе данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Временной диапазон поиска: не ограничен.

Дата осуществления поиска: 16.10.2015.

Фильтр (article type): randomized controlled trials.

Критерием включения публикаций о РКИ в данный анализ являлось наличие в них сведений о:

- дозировках оцениваемых препаратов;
- популяции пациентов, включенных в исследование;
- режиме дозирования изучаемых в исследовании препаратов;
- количестве курсов препаратов, фактически полученных пациентами в исследовании;
- результатах исследования по критерию общей выживаемости.

Критерий ответа	Среднее значение (±СД)	Источник
Полный ответ	0,91 (0,08)	[31]
Частичный ответ	0,79 (0,17)	
Стабильное заболевание	0,71 (0,20)	
Прогрессирование заболевания	0,38 (0,28)	

Таблица 4. Значения полезности, использованные в расчетах анализа «затраты-эффективность».

Примечание. СД – среднеквадратическое отклонение.

В результате найдено четыре публикации об открытых мульти-центровых РКИ четырех различных препаратов: бевацизумаб [27], эрибулин [21], панитумумаб [25] и кабазитаксел [12]), в которых содержались все необходимые для проведения дальнейших расчетов ICER сведения.

Учитывая отсутствие РКИ, в котором брентуксимаб ведотин напрямую бы сравнивался с плацебо или со стандартной терапией у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для проведения расчетов для данного препарата использовались сведения из двух когортных несравнительных исследований с одинаковой популяцией (пациенты с рецидивирующей ЛХ после АТСК, ранее получавшие различные схемы ХТ), что является допущением данного анализа: когортного проспективного несравнительного исследования SG035-0003 [16] для брентуксимаба ведотина и когортного ретроспективного несравнительного исследования Arai S. с соавт. (2013) [11] для отсутствия терапии.

Цена на брентуксимаб ведотин и сравниваемые препараты определялась по методике, использованной в анализе «затраты-эффективность».

ICER рассчитывался для каждого сравниваемого препарата в сравнении с той альтернативой, которая применялась в РКИ, что позволяло в дальнейшем сравнить по этому параметру различные анализируемые препараты. Если препарат применялся в дополнение к стандартной терапии и стандартная терапия являлась альтернативой для сравнения, затраты на нее не включали в расчеты. Затраты на плацебо принимались равными нулю.

Расчет проводили по формуле (1), при этом  $\Delta C$  определяется по формуле (4):

$$\Delta C_{курс} = C_{лн}_{курс} - C_{комп}_{курс}, \quad (4)$$

где

$C_{лн}_{курс}$  – общая курсовая стоимость анализируемого ЛП;

$C_{комп}_{курс}$  – общая курсовая стоимость ЛП сравнения.

$\Delta E$  определяется по формуле (5):

$$\Delta E_{курс} = E_{лн}_{курс} - E_{комп}_{курс}, \quad (5)$$

где

$E_{лн}_{курс}$  – эффект от лечения анализируемым препаратом, продолжительность сохраненной жизни в месяцах (использовались данные из исследований);

$E_{комп}_{курс}$  – эффект от лечения препаратом сравнения, продолжительность сохраненной жизни в месяцах (использовались данные из исследований).

## Результаты

### Моделирование затратной эффективности брентуксимаба ведотина

Применение брентуксимаба ведотина позволяет сохранить наибольшее число лет жизни и лет качественной жизни в сравнении с другими вариантами лечения больных с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК: 2,93 и 4,80, соответственно (см. табл. 5). При этом пациенты дольше пребывают в состоянии без прогрессирования: число QALY в этом состоянии равнялось 2,16 при лечении брентуксимабом ведотином против 0,44 у ХТ ± ЛТ и 1,53 для ХТ ± ЛТ + аллоТСК (см. табл. 5).

Терапия пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для которых возможно применение аллоТСК, препаратом брентуксимаб ведотин имеет показатель эффективности приращения затрат в 6 680 595 руб. на один сохраненный год качественной жизни и 5 767 432 руб. на один сохраненный год жизни. У пациентов, для которых применение аллоТСК не является возможным, ICER составил 4 572 973 руб. и 5 922 378 руб., соответственно. При этом рекомендованное клиническими рекомендациями лечение ХТ ± ЛТ + аллоТСК имеет показатель эффективности приращения затрат в 2 528 968 руб. на один сохраненный год качественной жизни, но 6 360 128 руб. на один сохраненный год жизни (см. табл. 6). Оба варианта лечения – и брентуксимаба ведотина, и ХТ ± ЛТ + аллоТСК характеризуются величиной показателя приращения эффективности затрат, превышающей порог готовности платить, условно принятый равным 3-кратному ВВП на душу населения (см. рис. 2 и 3).

Выполненный вероятностный анализ чувствительности по цене и эффективности сравниваемых технологий показал, что показатель эффективности приращения затрат лечения брентуксимабом ведотином в первую очередь зависит от цены самого препарата и стоимости технологий сравнения. Остальные составляющие элементы затрат, так же как и колебания частоты достижения исходов, не оказывают значительного влияния на результаты.

Альтернативные методы лечения	QALYs				LYs	Затраты, руб.			
	БП	П	НЯ	Всего		Альтернативные методы лечения	Наблюдение пациента после лечения	НЯ	Всего
Брентуксимаб ведотин	2,16	0,81	-0,04	2,93	4,80	6 285 696	328 662	4 687	6 619 045
ХТ ± ЛТ	0,44	1,24	-0,02	1,65	3,81	335 358	391 705	37 601	764 664
ХТ ± ЛТ + аллоТСК	1,53	0,85	-0,07	2,30	4,07	1 474 931	337 060	596 288	2 408 279

Таблица 5. Исходы применения различных вариантов лечения ЛХ и затраты на них.

Примечание. БП – состояние «без прогрессирования». П – состояние «прогрессирование».

Компаратор	Пациенты, для которых применение аллоТСК является возможным		Пациенты, для которых применение аллоТСК не является возможным	
	ICER (руб./QALY)	ICER (руб./LY)	ICER (руб./QALY)	ICER (руб./LY)
Брентуксимаб ведотин	6 680 595	5 767 432	4 572 973	5 922 378
ХТ ± ЛТ	Референтное значение	Референтное значение	Референтное значение	Референтное значение
ХТ ± ЛТ + аллоТСК	2 528 968	6 360 128	Не применимо	

Таблица 6. Результаты анализа «затраты-эффективность».

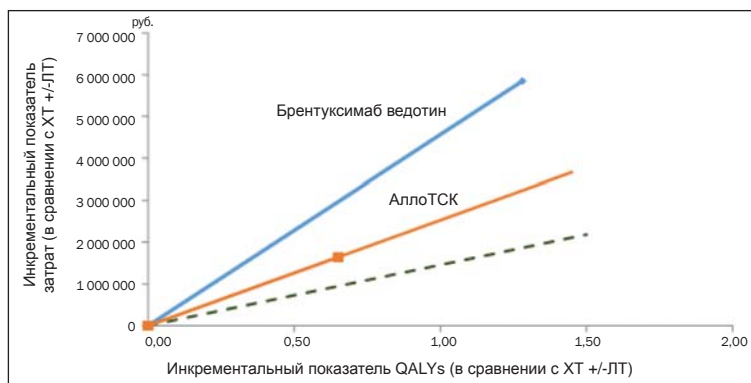
### Сравнение стоимости года сохраненной жизни при применении брентуксимаба ведотина и других современных препаратов для лечения тяжелых заболеваний

Результаты расчетов ICER представлены в таблице 7 и на рисунке 4; отмечены препараты, включенные и не включенные перечень ЖНВЛП 2016 г. [6].

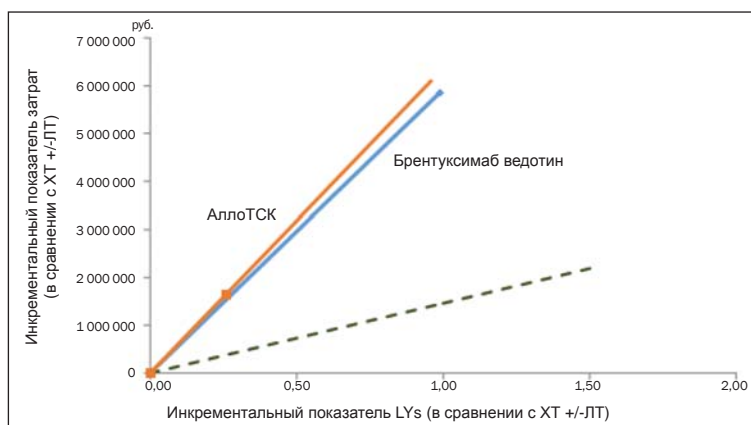
Применение брентуксимаба ведотина при ЛХ характеризуется меньшим ICER, чем применение бевацизумаба при метастатическом почечно-клеточном раке, эрибулина при метастатическом раке молочной железы, панитумумаба при метастатической аденокарциноме толстой или прямой кишки и кабазитаксела при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. При этом бевацизумаб и эрибулин включены в перечень ЖНВЛП, что свидетельствует об экономической приемлемости их применения в российской системе здравоохранения.

### Обсуждение

Затраты на лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной ЛХ после АТСК в целом являются достаточно высокими. Дешевле всего из рассматриваемых методов лечения ХТ ± ЛТ, но и ее итоговая стоимость составляет 764 тыс. на одного человека. Необходимо отметить, что с позиции системы здравоохранения РФ стоимость различных видов ХТ для больных ЛХ сопоставима, так как этот вид лечения относится к ВМП и финансируется по единому нормативу. Эксперты онкогематологи в интервью отмечали различия в частоте назначения тех или иных видов ХТ в зависимости от региона, что обусловлено региональными особенностями организации лекарственного обе-



**Рисунок 2.** Результаты анализа у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной ЛХ после АТСК, для которых аллоТСК возможна, в виде отношения эффективности затрат к QALY с учетом порога готовности платить.



**Рисунок 3.** Результаты анализа у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной ЛХ после АТСК, для которых аллоТСК возможна, в виде отношения эффективности затрат к LY с учетом порога готовности платить.

*Примечание.* Прерывистой линией указан порог готовности платить.

Препарат	Показание	Источники данных для расчета ICER	$\Delta C$ , руб.	$\Delta Ef$ , мес. жизни	ICER, руб./месяц жизни	Наличие в Перечне ЖНВЛП 2016 г. [6]
Брентуксимаб ведотин vs. отсутствие терапии	Рецидивирующая или рефрактерная CD30-положительная ЛХ	[11, 16]	6 133 627,07	11,70	524 241,63	Нет
Бевацизумаб + интерферон-альфа 2b vs. интерферон-альфа 2b	Метастатическая почечно-клеточная карцинома	[27]	2 289 569,62	0,90	2 543 966,24	Да
Эрибулин vs. капецитабин	Метастатический рак молочной железы	[21]	1 292 337,80	1,40	923 098,43	Да
Панитумумаб vs. цетуксимаб	Метастатическая аденокарцинома толстой или прямой кишки	[25]	392 982,88	0,40	982 457,20	Нет
Кабазитаксел vs. митоксантрон	Метастатический кастрационно-резистентный рак простаты	[12]	1 535 115,36	2,40	639 631,40	Нет

**Таблица 7.** Результаты расчетов приращения курсовой стоимости, приращения эффекта и стоимости одного месяца сохраненной жизни.

спечения и традициями конкретных лечебных учреждений. Аналогичная ситуация наблюдается и с частотой назначения ЛТ, которая зависит от наличия необходимого оборудования в лечебном учреждении или регионе. Однако такие различия могут сказаться на результатах клинико-экономического анализа при его проведении

с позиции отдельных медицинских организаций, но не системы здравоохранения в целом.

Для брентуксимаба ведотина общая стоимость лечения, в первую очередь, обусловлена ценой препарата, расходы на коррекцию НЯ и наблюдение за состоянием пациента на этом фоне не-



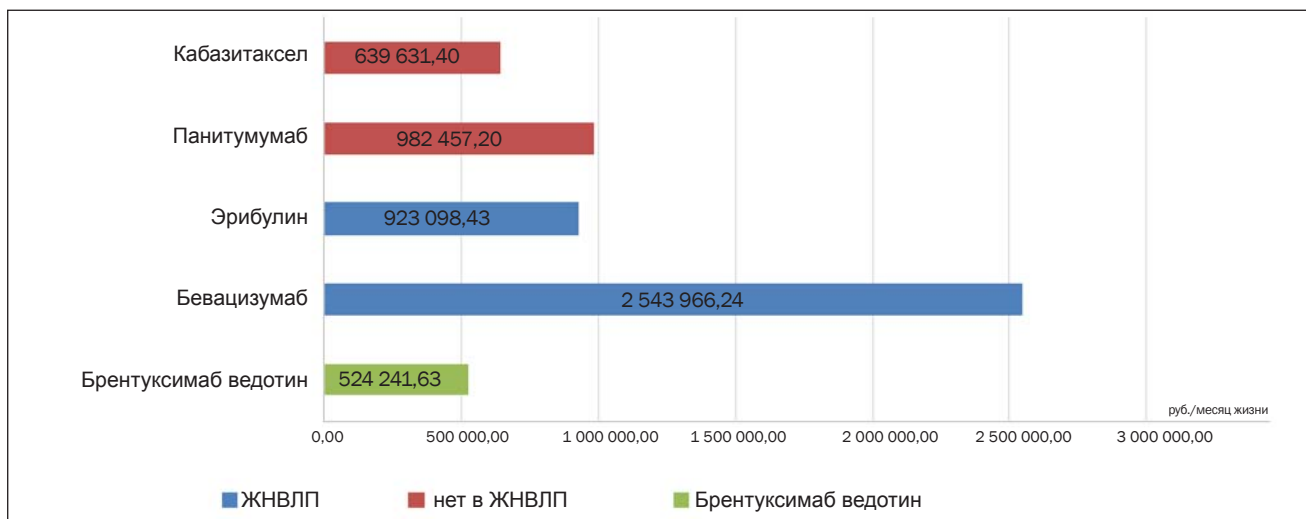


Рисунок 4. Результаты проведенного анализа по критерию стоимости одного месяца сохраненной жизни в зависимости от наличия ЛП в Перечне ЖНВЛП 2016 г. [6]

значительны. Нельзя не отметить, что итоговая стоимость применения брентуксимаба ведотина в значительной степени зависит от колебания валютных курсов, так как цена препарата на период проведения исследования номинирована в евро.

АллоТСК является одним из самых дорогостоящих и сложных методов лечения в настоящее время. В данном исследовании к пациентам, не имеющим возможность получить аллоТСК, относятся те, кто не может получить это лечение по медицинским показаниям. Однако в текущей реальной практике в РФ доступность аллоТСК низкая, и доля пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, фактически получающих лечение аллоТСК на территории РФ, является незначительной. Зачастую пациенты ищут альтернативные методы получения помощи, изыскивают собственные средства. Процедура аллоТСК требует особых условий и специализированных учреждений, организация которых требует серьезных капитальных затрат. Эти затраты сегодня не учитываются в нормативах финансирования. Затраты государства на процедуру аллоТСК составляют только часть фактических расходов, которые, по мнению экспертов, составляют не менее 3 млн руб. Все вышеперечисленные обстоятельства трудно поддаются объективной оценке и в рамках данного исследования не учитывались. В связи с описанным выше, логично предположить, что как для пациентов, так и для отечественной системы здравоохранения в целом, применение инновационного медикаментозного лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, будет являться предпочтительным с клинической и экономической точки зрения, нежели применяющиеся на сегодняшний день методы лечения.

Необходимо отметить, что ни отечественных, ни зарубежных исследований, оценивавших экономическую эффективность брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ, найдено не было, поэтому у нас нет возможности сравнить свои результаты с полученными другими исследователями.

Из проведенного нами анализа «затраты-эффективность» следует, что при снижении стоимости брентуксимаба вероятность экономически эффективного лечения данным препаратом воз-

растает, а с учетом низкой доступности аллоТСК брентуксимаб ведотин можно рассматривать как экономически эффективную альтернативу в лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК на территории РФ. Также установлено, что стоимость сохраненного месяца жизни для брентуксимаба ведотина ниже, чем для некоторых современных дорогостоящих онкологических препаратов. При достаточно высокой стоимости курса лечения брентуксимабом ведотином, следует отметить и высокий показатель приращения терапевтического эффекта, заключающийся в дополнительных 11,7 мес. сохраненной жизни пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК [11,16]. Препараты, показанные для лечения онкологических заболеваний на территории РФ, и входящие в Перечень ЖНВЛП 2016 г. [6], показали более низкое приращение клинического эффекта в сравнении с брентуксимабом ведотином (от 0,9 до 1,4 мес.), равно как и препараты, претендующие на попадание в Перечень ЖНВЛП в будущем (от 0,4 до 2,4 мес.).

## Выводы

1. По результатам проведенного анализа «затраты-эффективность» установлено, что терапия пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для которых возможно применение аллоТСК, препаратом брентуксимаб ведотин является экономически эффективной в сравнении с принятым лечением ХТ ± ЛТ с последующей аллоТСК по показателю эффективности приращения затрат (ICER) на один сохраненный год жизни: 5 767 432 руб. и 6 360 128 руб., соответственно.

2. Стоимость сохраненного месяца жизни при применении брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК ниже, чем у некоторых онкологических препаратов, зарегистрированных в РФ, как входящих в перечень ЖНВЛП 2016 г. [6], так и претендующих на попадание в данный перечень в будущем, что может служить дополнительным аргументом в пользу брентуксимаба ведотина при рассмотрении возможности включения данного препарата в перечень ЖНВЛП.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Схема ХТ и компоненты	Доза, мг/м <sup>2</sup>	Продолжительность цикла, дни	Введений за один цикл	Среднее количество циклов	Размер единицы препарата, мг
<b>GEM-P</b>					
Гемцитабин (в/в)	1000	28	3	3,3	1000
Цисплатин (в/в)	100		1		50
Метилпреднизолон (перорально)	1000		5		120
<b>GEM-Ox</b>					
Гемцитабин (в/в)	1000	14	1	6,8	1000
Оксалиплатин (в/в)	100		1		100
<b>ChIVPP</b>					
Хлорамбуцил (перорально)	6	28	14	6,0	50
Винбластин (в/в)	6		2		5
Прокарбазин (перорально)	100		14		2500
Преднизолон (перорально)	40		14		150
<b>Бендамустин</b>					
Бендамустин (в/в)	90	28	2	4,9	100
<b>BEACOPP</b>					
Блеомицин (в/в)	10	21	1	6,4	5
Этопозид (в/в)	100		3		100
Доксорубицин (в/в)	25		1		10
Циклофосфамид (в/в)	650		1		200
Винкристин (в/в)	1,4		1		0,5
Прокарбазин (перорально)	100		7		2500
Преднизолон (перорально)	40		7		150
<b>ДНАР</b>					
Дексаметазон (перорально)	40	21	4	3,0	10
Цисплатин (в/в)	100		1		50
Цитарабин (в/в)	2000		2		500

Таблица III. Схемы ХТ, использованные при моделировании затратной эффективности брентуксимаба ведотина.

### Литература:

1. Зеленова О.В. Современные методы исследования порога готовности платить в сфере здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2011; 6. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravooohraneniya>. Дата обращения: 16.10.2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Ста-

ринского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015; 250 с.

3. Основные производные показатели динамики обменного курса рубля в январе-ноябре 2015 года, ЦБ РФ. Режим доступа: [http://www.cbr.ru/statistics/print.aspx?file=credit\\_statistics/ex\\_rate\\_ind\\_15.htm&pid=svs&sid=analit](http://www.cbr.ru/statistics/print.aspx?file=credit_statistics/ex_rate_ind_15.htm&pid=svs&sid=analit). Дата обращения: 16.10.2015.

4. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2014 г., Росстат 2015 г. Режим доступа: <http://>

[www.gks.ru/bgd/free/b04\\_03/lsswww.exe/Stg/d05/18vvp2.htm](http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/lsswww.exe/Stg/d05/18vvp2.htm). Дата обращения: 16.10.2015.

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

6. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_192036/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/). Дата обращения: 16.10.2015.

7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М. 2014; 128 с.

8. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год от 25 декабря 2014 г. Режим доступа: [http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe\\_soglashenie\\_territorialnoy\\_oms\\_2015\\_god.pdf](http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglashenie_territorialnoy_oms_2015_god.pdf). Дата обращения: 16.10.2015.

9. Тарифы на медицинские услуги Московского городского реестра медицинских услуг в системе ОМС Тарифы на медицинские услуги, введенные в действие с 01.10.2014. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru/system/files/fokt1014.xls>. Дата обращения: 16.10.2015.

10. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям в 2014 г. Росстат 2015 г. Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce). Дата обращения: 16.10.2015.

11. Arai S., Fanale M., DeVos S. et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov; 54 (11): 2531-3. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868. Epub 2013 Jun 5.

12. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

13. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin disease. The German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1997; (2): 143-8.

14. Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii70-5. DOI: 10.1093/annonc/mdu181. Epub 2014 Jul 25.

15. El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadj K. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007; (8): 1363-8.

16. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19; 125 (8): 1236-43. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801. Epub 2014 Dec 22.

17. Gopal A., Chen R., Smith S. et al. Three-Year Follow-Up Data and Characterization Of Long-Term Remissions From An Ongoing Phase 2 Study Of Brentuximab Vedotin In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. American Society of Hematology Meeting 2013, abstract №4382. Режим доступа: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper57589.html>. Дата обращения: 16.10.2015.

18. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001; 9: 725-9.

19. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May; 13 (5): 554-86.

20. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin disease. *Ann Oncol*. 2002; 10: 1628-35.

21. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33 (6): 594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.

22. Martinez C., Canals C., Alessandrino E.P. et al. Relapse of Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation (ASCT): identification of prognostic factors predicting outcome. Presentation at the 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, October 26th.

23. Martinez C., Canals C., Sarina B. et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24 (9): 2430-4. DOI: 10.1093/annonc/mdt206. Epub 2013 May 26.

24. Ng M., Waters J., Cunningham D. et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 (8): 1352-7.

25. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May; 15 (6): 569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.

26. Radford J., McKay P., Peggs K. et al. Treatment pathways and resource use associated with the management of recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Presented at the 9th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, Germany, October 2013.

27. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1; 28 (13): 2137-43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. Epub 2010 Apr 5.

28. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb; 94 (2): 230-8. DOI: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.

29. Sarina B., Castagna L., Farina L. et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010; 115 (18): 3671-7.

30. Selby P., Patel P., Milan S. et al. ChIVPP combination chemotherapy for Hodgkin disease: long-term results. *Br J Cancer*. 1990; 2: 279-85.

31. Swinburn et al. Health state utilities for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) and systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL). Poster presented at the 17th Congress of the European Hematology Association (EHA), 2012 June 14-17; Amsterdam.

32. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20; 30 (18): 2183-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26.

## References:

1. Zelenova O.V. *Menedzher zdavookhraneniya*. 2011; 6. Rezhim dostupa: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravookhraneniya>. Data obrashcheniya: 16.10.2015.
2. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow Research Institute of Oncology named after PA Herzen Ministry of Health of Russia [*Zlo-kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevae-most' i smertnost')*]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU «FMITs im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii (in Russian)]. 2015; 250 s.
3. Basic derived indicators of the dynamics of the exchange rate of the ruble in January–November 2015, the Central Bank of the Russian Federation [*Osnovnye proizvodnye pokazateli dinamiki obmennogo kursa rublya v yanvare–noyabre 2015 goda, TsB RF (in Russian)*]. URL: [http://www.cbr.ru/statistics/print.aspx?file=credit\\_statistics/ex\\_rate\\_ind\\_15.htm&pid=svs&sid=analit](http://www.cbr.ru/statistics/print.aspx?file=credit_statistics/ex_rate_ind_15.htm&pid=svs&sid=analit). Accessed: 16.10.2015.
4. On the production and use of gross domestic product (GDP) for 2014, Rosstat 2015 [*O proizvodstve i ispol'zovanii valovogo vnutrennego produkta (VVP) za 2014 g., Rosstat 2015 g. (in Russian)*]. URL: [http://www.gks.ru/bgd/free/b04\\_03/lsswww.exe/Stg/d05/18vvp2.htm](http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/lsswww.exe/Stg/d05/18vvp2.htm). Accessed: 16.10.2015.
5. Russian Federation Government Resolution dated November 28, 2014 N 1273 "About state guarantees of rendering free medical care to citizens for 2015 and the planning period of 2016 and 2017" [*Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 28 noyabrya 2014 g. N 1273 «O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov» (in Russian)*].
6. Decree of the Russian Government dated 26 December 2015 № 2724-r "On approval of the list of vital and essential drugs for 2016, as well as lists of drugs for medical use and minimal assortment of drugs needed for medical care." [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 26 dekabrya 2015 g. № 2724-r «Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov na 2016 god, a takzhe perechni lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi» (in Russian)*]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_192036/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/). Accessed: 16.10.2015.
7. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Under the guidance of prof. IV Poddubnaya, prof. VG Savchenko [*Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod rukovodstvom prof. I.V. Poddubnoi, prof. V.G. Savchenko (in Russian)*]. Moscow. 2014; 128 s.
8. Tariff agreement for the payment of medical assistance for the territorial program of compulsory health insurance the city of Moscow for 2015 on December 25, 2014 [*Tarifnoe soglasenie na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi po territorial'noi programme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya goroda Moskvy na 2015 god ot 25 dekabrya 2014 g. (in Russian)*]. URL: [http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe\\_soglasenie\\_territorialnoy\\_oms\\_2015\\_god.pdf](http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglasenie_territorialnoy_oms_2015_god.pdf). Accessed: 16.10.2015.
9. Fees for medical services Moscow city registry of medical services in the CHI system tariffs for medical services, entered into force on 01.10.2014. [*Tarif na meditsinskie uslugi Moskovskogo gorodskogo reestra meditsinskikh uslug v sisteme OMS Tarify na meditsinskie uslugi, vvedennye v deystvie s 01.10.2014 (in Russian)*]. URL: <http://www.mgfoms.ru/system/files/fokt1014.xls>. Accessed: 16.10.2015.
10. The number of Russian population by municipalities in 2014 Rosstat 2015 [*Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po unitsipal'nym obrazovaniyam v 2014 g. Rosstat 2015 g. (in Russian)*]. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/ross-tat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2baf-c3a6fce](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/ross-tat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2baf-c3a6fce). Accessed: 16.10.2015.
11. Arai S., Fanale M., DeVos S. et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov; 54 (11): 2531-3. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868. Epub 2013 Jun 5.
12. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
13. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin disease. The German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1997; (2): 143-8.
14. Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii70-5. DOI: 10.1093/annonc/ndu181. Epub 2014 Jul 25.
15. El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadj K. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007; (8): 1363-8.
16. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19; 125 (8): 1236-43. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801. Epub 2014 Dec 22.
17. Gopal A., Chen R., Smith S. et al. Three-Year Follow-Up Data and Characterization Of Long-Term Remissions From An Ongoing Phase 2 Study Of Brentuximab Vedotin In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. American Society of Hematology Meeting 2013, abstract №4382. URL: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper57589.html>. Accessed: 16.10.2015.
18. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001; 9: 725-9.
19. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May; 13 (5): 554-86.
20. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin disease. *Ann Oncol*. 2002; 10: 1628-35.
21. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33 (6): 594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.
22. Martinez C., Canals C., Alessandrino E.P. et al. Relapse of Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation (ASCT): identification of prognostic factors predicting outcome. Presentation at the 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, October 26th.
23. Martinez C., Canals C., Sarina B. et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24 (9): 2430-4. DOI: 10.1093/annonc/mdt206. Epub 2013 May 26.
24. Ng M., Waters J., Cunningham D. et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 (8): 1352-7.
25. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multi-centre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May; 15 (6): 569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.

26. Radford J., McKay P., Peggs K. et al. Treatment pathways and resource use associated with the management of recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Presented at the 9th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, Germany, October 2013.
27. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1; 28 (13): 2137-43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. Epub 2010 Apr 5.
28. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb; 94 (2): 230-8. DOI: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.
29. Sarina B., Castagna L., Farina L. et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010; 115 (18): 3671-7.
30. Selby P., Patel P., Milan S. et al. ChIVPP combination chemotherapy for Hodgkin disease: long-term results. *Br J Cancer*. 1990; 2: 279-85.
31. Swinburn et al. Health state utilities for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) and systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL). Poster presented at the 17th Congress of the European Hematology Association (EHA). 2012 June 14-17; Amsterdam.
32. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20; 30 (18): 2183-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26.

#### Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович – научный сотрудник Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: gkh@hta-rus.ru

Федяев Денис Валерьевич – научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский пер., д.3, стр.2 Москва, Russia, 127006 Тел.: +7(495)6998965. E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Авксентьева Мария Владимировна – д.м.н., заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: avksent@yahoo.com

Домбровский Владислав Сергеевич – научный сотрудник Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: dombrovlad@gmail.com

#### About the authors:

Khachatryan Georgii Rubenovich – researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, junior researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: gkh@hta-rus.ru

Fedyayev Denis Valeryevich – researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(495)6998965. E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Avxentyeva Maria Vladimirovna – PhD, DSc, deputy director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, leading researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation, professor at the Higher School of Health Administration of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: avksent@yahoo.com

Dombrovskii Vladislav Sergeevich – researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: dombrovlad@gmail.com