

# Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с делецией 17p

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Вилум И.А.<sup>1,3</sup>, Проскурин М.А.<sup>2</sup>, Балыкина Ю.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> — Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова,  
Санкт-Петербургский клинический комплекс

**Резюме.** Впервые в российских условиях проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата ибрутиниб (Имбрувика®) в первой линии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов с делецией 17p. Исследование проводили с позиции государства и системы здравоохранения. Учитывали прямые и не прямые затраты. В основе исследования было Марковское моделирование. Проводили анализ чувствительности. В результате установлено, что применение Имбрувика® в терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17p является экономически целесообразной медицинской технологией с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегией офатумумаба. Так же для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность и сравнимый профиль безопасности среди применяемых медицинских технологий лечения данной группы пациентов, позволяющие предотвратить прогрессирование заболевания у большинства из них в течение года терапии. При сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80,5 млн руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно 16 пациентов.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, ибрутиниб, хронический лимфолейкоз

## Pharmacoeconomic analysis of the use of ibrutinib in therapy of the first line of a chronic lymphocytic leukaemia for patients with 17p deletion

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Vilum I.A.<sup>3</sup>, Balykina Yu.E.<sup>2</sup>, Proskurin M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

<sup>2</sup> — Saint Petersburg State University

<sup>3</sup> — National Medical and Surgical Center of the N.I. Pirogov, St. Petersburg

**Abstract.** We have performed the first-ever comparative pharmacoeconomic analysis in a Russian context of ibrutinib in the first line of therapy of chronic lymphocytic leukemia at patients with a 17p deletion. Research was conducted from a position of the state health system by means of mathematical modeling. It was considered direct and indirect costs. Markov modeling and the sensitivity analysis were used. It was as a result shown that application of Imbruvica® in therapy of chronic lymphocytic leukemia at patients with a 17p deletion is an economically advantageous medical technology from the point of view of a ratio of cost and efficiency in comparing with strategy of an ofatumumab. It was as a result shown that application of Imbruvica® in therapy of chronic lymphocytic leukemia at patients with a 17p deletion is economically expedient medical technology from the point of view of a ratio of cost and efficiency when comparing with strategy of an ofatumumab. Also, this strategy was characterized by high clinical effectiveness and a comparable profile of safety among other medical technologies. As for the budget impact analysis, comparing with strategy of an ofatumumab widespread use of ibrutinib would allow saving up to an additional 80.5 millions rub per 1 000 patients with chronic lymphocytic leukemia, thus the saved means allow to treat with this strategy in addition 16 patients.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, pharmacoeconomics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru; тел. +7 (921) 759-04-49

### Актуальность

Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — опухоль, характеризующаяся клональной пролиферацией и накоплением опухолевых CD5-, CD23-позитивных В-клеток в костном мозге, периферической крови, лимфатических узлах и селезёнке [1-3]. Для ХЛЛ характерна гетерогенность клинических проявлений, течения и прогноза заболевания, обусловленная, в первую очередь, различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов IgHV, а также такими генетическими аномалиями, как трисомия хромосомы 12, делеции 13q, 11q, 6q, делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p13.1) [4, 5]. Прогноз для группы пациентов с делецией 17p крайне неблагоприятный: быстро возникает необходимость начинать лечение, высокая резистентность к химиотерапии (ХТ), чаще развивается синдром Рихтера, выживаемость больных низкая [6]. Частота выявления делеции 17p у больных В-ХЛЛ варьирует в пределах 3-9% [5, 7]. Современные программы лечения ХЛЛ включают в себя алкилирующие агенты, аналоги пурина, моноклональные антитела, комбинированную химио- и иммунотерапию. В тоже время, именно молекулярная гетерогенность клеток ХЛЛ обуславливает вариабельность прогноза эффективности «классической» ХТ вплоть до «очень плохого». Появление ибрутиниба в арсенале онкогематологов, благодаря продемонстрированным в исследованиях результатам, вселяет оптимизм для пациентов с делецией 17p [8-16].

### Цель исследования

Целью настоящего анализа было определение фармакоэкономической целесообразности применения ибрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17p с позиции государственной системы здравоохранения в условиях РФ и долгосрочной перспективы использования.

### Методы

Исследование проведено с позиции системы здравоохранения и социального страхования, т.е. все затраты были отнесены к расходам системы здравоохранения и социального страхования, при этом затраты из денежных средств пациентов не учитывались. В методологии клинико-экономического анализа использован отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения», используемый в РФ [17]. Применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — СЕА) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, использовали инкрементальный анализ с расчётом соответствующего

коэффициента (incremental cost-effectiveness ratio — ICERs). Результаты оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитан как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения. Дополнительно выполнили анализ «влияния на бюджет» с годичной перспективой. Указанный временной промежуток выбирался в соответствии с принятым способом формирования бюджета с точки зрения краткосрочной перспективы: годовой бюджет здравоохранения, плановый период для реализации многоэтапных целевых программ, в том числе и программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [18, 19].

### Характеристика затрат и показателей эффективности

**Затраты.** Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (ХЛЛ) — затраты на лекарственные средства (ЛС) первой линии; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС первой линии для лечения основного заболевания; стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения; стоимость лечения в случае прогрессирования — неэффективности терапии первой линии. Был так же составлен перечень непрямых затрат (НПЗ): затраты фонда социального страхования (ФСС) на выплату пособия по временной нетрудоспособности; определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП). Затраты на лечение оценены на основании данных «Медлюкс — наличие ЛС в аптеках Москвы» [20], Государственного реестра предельных отпускных цен [21], на основании Постановления Правительства РФ от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов» [22], Генерального тарифного соглашения на 2014 г. (ГТС) [23] и других источников. Данные для осуществления анализа «затраты-упущенная выгода» сформированы на основе официальной статистики Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области [24].

**Эффективность лечения.** Проведён систематический анализ литературных данных по применению ЛС в терапии первой и последующих линий ХЛЛ у пациентов с делецией 17p. В качестве критерия эффективности использовали действенность (efficacy), оцениваемую по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и

мета-анализов. Основываясь на клинических исследованиях применения указанных медицинских технологий, основным критерием эффективности терапии было отсутствие прогрессирования заболевания на конец периода моделирования и данные по общей выживаемости (ОВ) [8, 25, 26].

**Структура моделей.** В основу положены клинические исследования, с помощью которых определены демографические показатели оцениваемой когорты пациентов и соотношение между стратегиями оказания медицинской помощи. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента (рис. 1). Модель начинали с выбора ЛС первой линии терапии: Ibr (Ибрутиниб): 420 мг внутрь 1 раз в сутки непрерывно, лечение возобновляют на 29 день; Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 неделя — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Преднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию первой линии прекращали, при этом допускалось, что пациенты продолжали получать медицинскую помощь и лекарственную терапию. Конечным состоянием цикла Маркова считали смерть пациента после первой линии терапии или вследствие прогрессирования заболевания. Длительность цикла — три месяца, максимальный горизонт моделирования — 12 месяцев. Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели пациентов с ХЛЛ приведено на рис. 2.

**Источники данных для математического моделирования.** Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях терапии больных с ХЛЛ — частота эффективного лечения, частота НЯ. В табл. 1 суммированы показатели эффективности терапии первой линии ХЛЛ у пациентов с делецией 17p оцениваемыми схемами ЛС.

В процессе моделирования выживаемости без прогрессирования и ОВ, основываясь на кривых выживаемости Каплан-Мейера для каждой схемы

терапии первой линии ХЛЛ, представленных в клинических исследованиях [8, 25, 26], построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

**Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям.** В основе расчётов — данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [22] и ГТС на 2014 г. [23]. Единого подхода относительно пребывания пациента с ХЛЛ в стационаре в момент терапии первой линии нами обнаружено не было. Таким образом, учитывая особенности применения некоторых ЛС оцениваемых стратегий первой линии терапии ХЛЛ, согласно инструкциям по применению препаратов [21], а именно офатумумаба и ритуксимаба (необходимость введения препаратов под наблюдением врача, в условиях немедленной доступности аппаратуры и медикаментов, необходимых для оказания экстренной помощи, необходимость премедикации, длительное введение препаратов (до 6 ч.) через инфузионные системы или постоянный катетер), допускалось, что при использовании стратегий с указанными препаратами пациент госпитализировался один раз за цикл терапии. Затраты на стационарное лечение предусмотрены в ГТС по клинико-статистической группе (КСГ) «Хронический лимфолейкоз и лимфомы для гематологических стационаров» в течение 16 дней — 38 475,20 руб.

Итоговые затраты на оказание медицинской помощи больным с ХЛЛ с использованием оцениваемых схем терапии первой линии представлены в табл. 2. Расчётный период затрат указан в соответствии с продолжительностью циклов терапии оцениваемых схем и длительностью цикла Маркова при долгосрочном моделировании.

**Расчёт стоимости лечения в случае прогрессирования ХЛЛ — неэффективность терапии первой линии.** В случае прогрессирования патологического процесса, несмотря на проведение терапии первой линии сравниваемыми ЛС, предполагалось, что пациенту требовалось оказание медицинской помощи в объёме, предусмотренном тарифом на оплату видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях: «Комплексная и высокодозная химиотерапия (включая эпигенотерапию) острых лейкозов, высокозлокачественных лимфом, рецидивов и рефрактерных форм лимфопролиферативных и миелолифолиферативных заболеваний, в том числе у детей. Комплексная, высокоинтенсивная и высокодозная ХТ (включая таргетную терапию) солидных опухолей, рецидивов и рефрактерных форм солидных опухолей у детей» — 109 800,00 руб. и проведение лекарственной терапии в виде полихимиотерапии (ПХТ), предусмотренные Национальными рекомендациями 2014 г. Кроме того, в расчёт средней стоимости включены затраты на схемы терапии с ибрутинибом и офатумумабом,

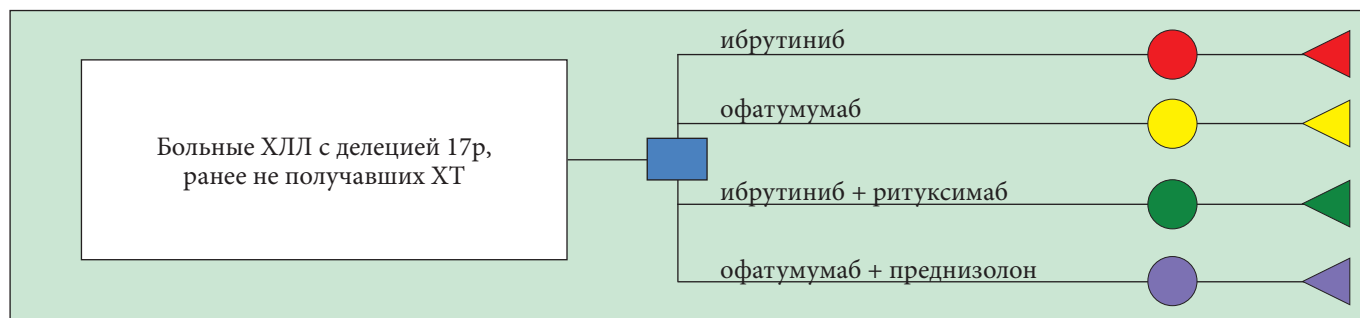
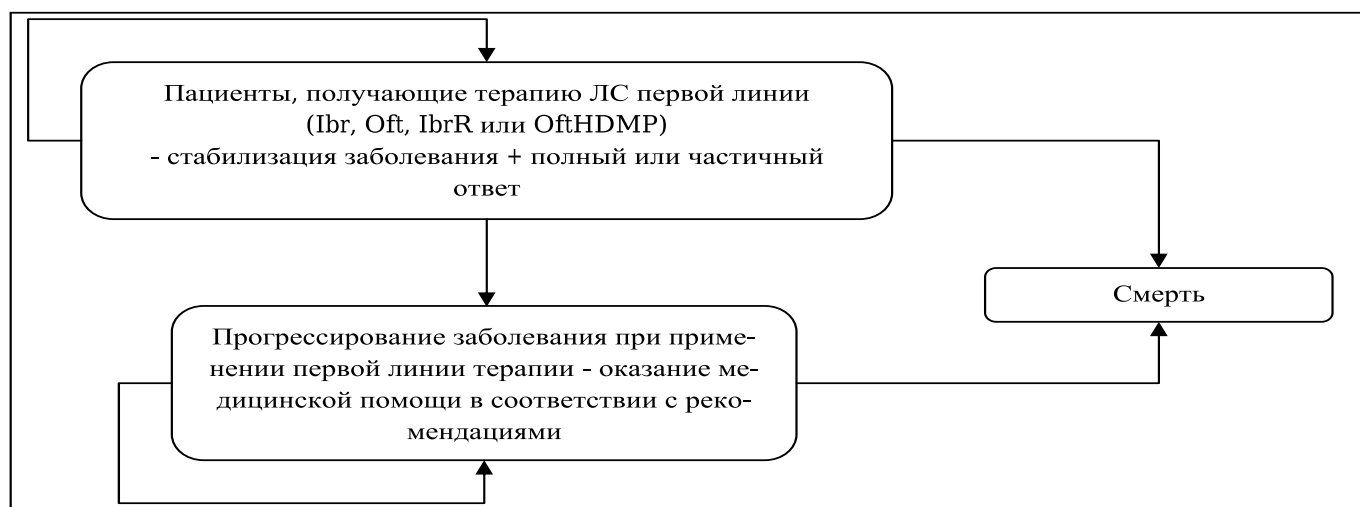


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности терапии первой линии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 p



Примечание: Ibr (Ибрутиниб); Ofc (Офатумумаб); IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб); OfcHDMP (Офтамумаб + Преднизолон).

Рис. 2. Схематическое представление последовательности переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий терапии у пациентов с ХЛЛ и делецией 17 p

Таблица 1

Показатели эффективности сравниваемых стратегий [8, 25, 26]

Показатели эффективности	Ibr (Ибрутиниб)	Ofc (Офатумумаб)	IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб)	OfcHDMP (Офтамумаб + Преднизолон)
Стабилизация, %	32	78	0	14
Общая выживаемость, месяцев	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута
Однолетняя летняя выживаемость, %	90	81	90	82
Прогрессирование, %	3	10	5	5
Время до прогрессирования, месяцев	9,4	8,1	15,4	9,9
Отсутствие прогрессирования на конец первого года, %	67*	5	89	31

Примечание: \*Приведенное в таблице и далее в публикации значение показателя «Отсутствие прогрессирования на конец первого года» для ЛП Ибрутиниб получено на основе доступных на момент проведения фармакоэкономического исследования расчетных клинических данных при наблюдении в течение 9,4 месяцев [25]. На момент подготовки публикации стали известны обновленные данные по действительной беспрогрессивной выживаемости на терапии препаратом на конец первого года при наблюдении в течение 16 месяцев [J.R. Brown, P. Hillmen, S. O'Brien et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html>]. Согласно этим данным показатель беспрогрессивной выживаемости в течение года для ЛП Ибрутиниб составляет 84%, что выше расчетного показателя в текущем исследовании на 17%, что, в свою очередь, способно достоверно улучшить результаты последующей фармакоэкономической оценки ЛП Ибрутиниб.

Таблица 2

Итоговые затраты на оказание медицинской помощи больным с ХЛЛ

Стратегия терапии ХЛЛ первой линии у пациентов с делецией 17 р	Стоимость препаратов и премедикации, руб.	Длительность цикла/полного курса, дни	Затраты на госпитализацию и сопроводительное лечение, руб.	Итого, затраты на циклы/полный курс, руб.
Ibr	397 600,00	28	16 898,24	414 498,24
Oft	3 027 985,70	112	132 323,84	3 160 309,54
IbrR			16 898,24	
1-й цикл	775 481,41	28	230 851,20	830 954,85
2-6 циклы	492 044,70			547 418,14
С 7-го цикла	397 600,00			414 498,24
OftHDMP	1 392 328,08	84	132 323,84	1 524 651,92

**Примечание:** Ibr (Ибрутиниб); Oft (Офатумумаб); IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб); OftHDMP (Офатумумаб + Преднизолон).

т.к. согласно РКИ, данные которого использовали при моделировании, в случае неэффективности оцениваемых схем у пациентов с делецией 17 р применялись указанные режимы терапии [8]. Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания приведены в табл. 3.

Таблица 3

Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания

Перечень затрат	Стоимость, руб.
Полихимиотерапия	441 499,80
Сопроводительное лечение	16 898,24
Стационарное лечение	109 800,00
<b>Итого</b>	<b>568 198,04</b>

**Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ.** Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения ЛС первой линии терапии ХЛЛ складывали из стоимости ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ.

**Дополнительные затраты в терминальной стадии заболевания.** Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкогематологического заболевания. Поэтому для расчёта стоимости паллиативной терапии использовали стоимость одного койко-дня пребывания пациента в хосписе, стоимость которого на 2014 г. составляет 2 915,67 руб. [27], при среднем пребывании пациента 30 дней. Итоговые затраты на терминальную стадию — 87 470,10 руб.

**Непрямые затраты.** К НПЗ относили: затраты ФСС на выплату пособия по временной нетрудоспособности; недополученный ВРП вследствие временной нетрудоспособности пациента.

**Выплата пособий по временной нетрудоспособности.** Согласно п.1 ч.1 ст.7 Федерального за-

кона от 29.12.2006 г. №255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» [28] пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивают в следующем размере: застрахованному лицу, имеющему страховой стаж восемь и более лет, 100% среднего заработка. Средний возраст пациентов в группах сравнения составляет 63 и 67 лет. При учёте страхового восьмилетнего стажа и среднего возраста пациентов 63 и 67 лет сделано допущение о том, что все пациенты, входящие в исследование, относились к экономически активному населению и имели страховой стаж более восьми лет, и, следовательно, получали выплаты по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка. Также сделано допущение о том, что продолжительность периода временной нетрудоспособности при использовании анализируемых стратегий для терапии первой линии ХЛЛ равна длительности госпитализации по соответствующей КСГ, используемой для оценки затрат на стационарное лечение, при этом при применении стратегий терапии ХЛЛ, не требующих госпитализации, дополнительно допущалось, что пациент остаётся трудоспособным. Кроме того, в случае неэффективности терапии первой линии продолжительность периода временной нетрудоспособности составила четыре недели (средняя длительность цикла различных видов ПХТ). Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 г. №255-ФЗ первые три дня периода временной нетрудоспособности оплачиваются работодателем, остальные дни — ФСС. Длительности периода в зависимости от используемой стратегии для расчёта затрат ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Длительности периода для расчёта затрат ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности**

Стратегия	Общая длительность госпитализаций, дни	Период для оплаты пособия по временной нетрудоспособности ФСС, дни
Oft	48	45
IbrR	96	93
OftHDMP	48	45

**Примечание:** Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 недели — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Метилпреднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

Поскольку источником информации о ценах на ЛС для терапии первой линии и ПХТ, и о затратах на госпитализацию по соответствующим КСГ послужили данные по Санкт-Петербургу, то и размеры среднемесячной заработной платы, необходимые для расчётов выплат по временной нетрудоспособности, учитывали также по указанному региону (36 848,00 руб. — 41 235,00 руб.). Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 г. №255-ФЗ при расчёте размера пособия по временной нетрудоспособности при страховом стаже восемь и более лет максимальный размер среднего дневного заработка для расчёта пособия составляет: (299 205,76 руб. + 334 828,20 руб.) ÷ 730 = 868,54 руб. Таким образом, все пациенты в группах сравнения при наличии у них временной нетрудоспособности получали пособие из расчёта 868,54 руб. в день.

Затраты ФСС на выплату пособия по временной нетрудоспособности на одного пациента в зависимости от применяемой стратегии представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Затраты ФСС на выплату пособия по временной нетрудоспособности на одного пациента**

Стратегия	Затраты ФСС на одного пациента, руб.
Oft	39 084,30
IbrR	80 774,22
OftHDMP	39 084,30

**Примечание:** Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 недели — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки,

ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Метилпреднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

**Стоимость недополученного ВРП.** Стоимость недополученного ВРП на одного пациента рассчитывается в зависимости от длительности периода нетрудоспособности. Стоимость ВРП на 2012 г. по Санкт-Петербургу на душу населения составила 459 261 руб. [24]. Согласно производственному календарю, в 2012 г. было 249 рабочих дней. Таким образом, вклад одного рабочего дня в ВРП на душу населения составил 1 844,43 руб. В зависимости от применяемой стратегии и длительности нетрудоспособности недополученный ВРП представлен в табл. 6.

Таблица 6

**Недополученный ВРП на одного человека в зависимости от применяемой стратегии**

Стратегия	Общая длительность нетрудоспособности, дни	Размер недополученного ВРП, руб.
Oft	48	88 532,64
IbrR	96	177 065,28
OftHDMP	48	88 532,64

**Примечания:** Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 недели — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Метилпреднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

**Результаты**

**Основной сценарий.** В основном сценарии оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 месяцев (рис. 3).

Как видно из данных рис. 3, при горизонте моделирования один год наибольшие ПЗ были при применении стратегии комбинации ибрутиниба+ритуксимаба — 5 931 872 руб. Суммарные затраты при использовании ибрутиниба были на 18% меньше

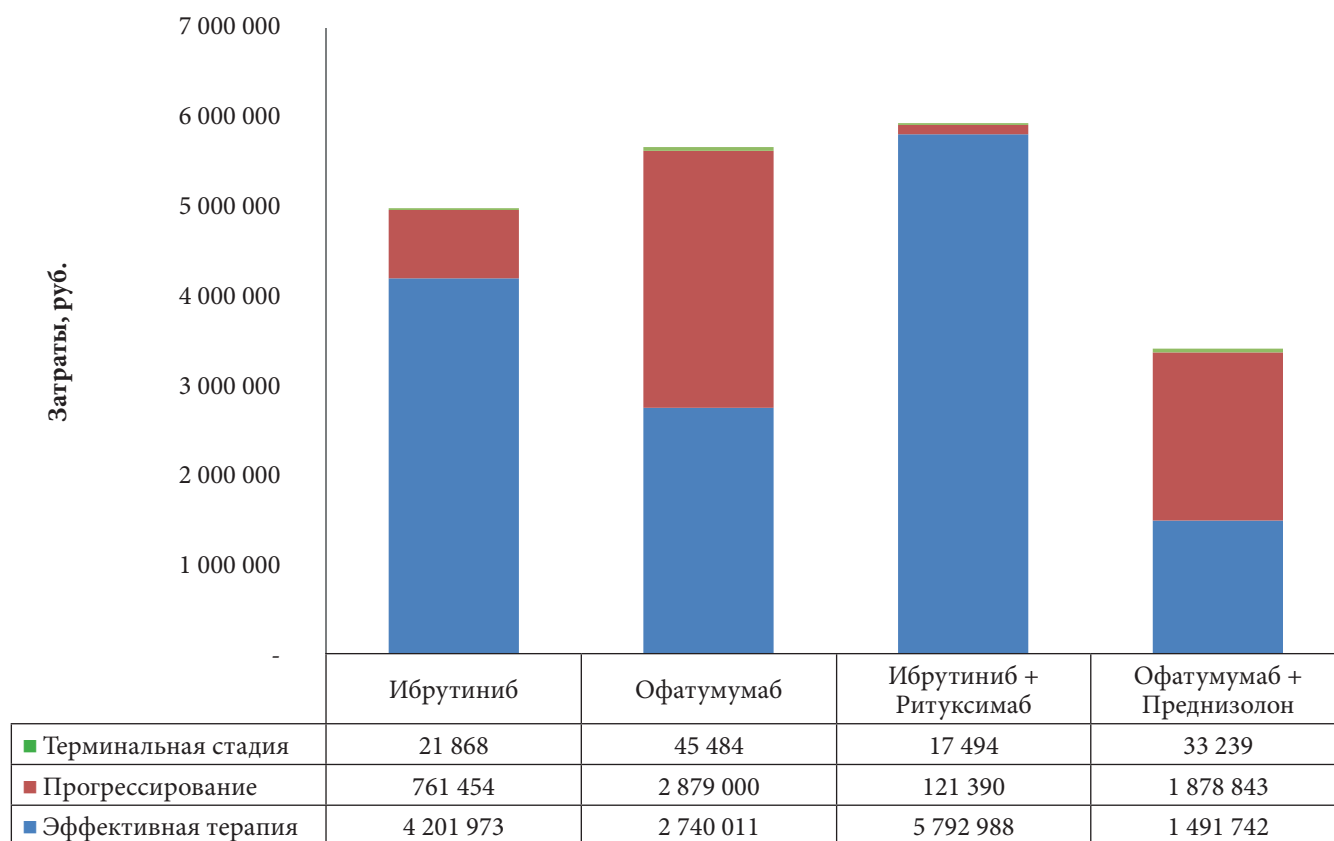


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год

и составили 4 985 295 руб. в расчёте на одного пациента. Наименьшими затратами обладала стратегия офатумумаб+преднизолон, ПЗ которой были в 1,4 раза меньше стратегии ибрутиниба и составили 3 403 824 руб. Стратегия использования офатумумаба была на 13% дороже стратегии ибрутиниба, общие ПЗ для неё составили 5 644 495 руб. При этом наибольшая разница возникала вследствие различной стоимости курса ЛС, а также затрат, возникающих при прогрессировании заболевания.

Основными составляющими ПЗ были расходы на собственно ЛС, за исключением стратегии использования комбинации офатумумаб+преднизолон. При этом, в случае стратегий ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб доли затрат на эффективную терапию составили 84% и 98% соответственно, в то время как в группе офатумумаба соответствующая доля была 51%, и 48% затрат приходилось на расходы при прогрессировании заболевания.

При рассмотрении стратегии использования комбинации офатумумаб+преднизолон доля затрат, приходящихся на прогрессирование заболевания, была ещё выше — 55%.

Оценена частота возникновения различных НЯ в группах сравнения на протяжении периода наблюдения. Такие осложнения как диарея, лихорадка, миалгия всех степеней выраженности чаще возникали

в группе ибрутиниба. При этом следует отметить большую частоту осложнений степени выраженности 1-2 в группе офатумумаб+преднизолон. Такие осложнения как головокружения, бессонница, слабость, тревога, астения, нейтропения, реакция на введение ЛС встречались при использовании данной стратегии чаще, чем в других группах. При сравнении осложнений степени выраженности  $\geq 3$  также следует отметить, что такие осложнения как инфаркт миокарда, аритмия, нефролитиаз и плоскоклеточный рак встречались только в группе офатумумаб+преднизолон. Наибольшими затратами на НЯ отличалась стратегия офатумумаб+преднизолон. Затраты на купирование НЯ при указанной стратегии составили 185 830 руб., что практически в два раза больше затрат при использовании стратегии с ибрутинибом.

В качестве критериев эффективности рассматривали отсутствие прогрессирования заболевания на конец периода моделирования. Стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению как со стратегией офатумумаба, так и со стратегией использования комбинации офатумумаб+преднизолон: соответствующий показатель составил 67% по итогам одного года. Аналогичный показатель для стратегии офатумумаба составил 5% за год, что ниже показателя ибрутиниба в 13,4 раза.

При сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон последний показал также более низкие результаты — 31% за один год, что ниже показателя ибрутиниба в 2,16 раза. При сравнении групп ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала более высокие результаты — эффективность на конец периода моделирования составила 89%, что на 22% выше эффективности ибрутиниба. Также рассмотрена динамика состояний на протяжении одного года. При использовании стратегий ибрутиниба, а также комбинации ибрутиниб+ритуксимаб на протяжении всего горизонта моделирования наблюдалась большая вероятность остаться в состоянии без прогрессирования относительно других стратегий сравнения. Наибольшая вероятность прогрессирования заболевания на протяжении всего периода наблюдения была у стратегии офатумумаба.

Графическое представление итогов анализа «затраты-эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 4.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, с точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией офатумумаба, являясь при этом и менее затратной альтернативой. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала. В сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон стратегия ибрутиниба также показала более высокие результаты по эффективности, но при этом затраты на её применение были так же выше. При сравнении ибрутиниба со стратегией использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала большую эффективность при более высоких затратах. CER для стратегий ибрутиниб+ритуксимаб, ибрутиниб, офату-

мумаб+преднизолон и офатумумаб составили, по возрастающей, 6 665 024 руб., 7 440 738 руб., 10 980 078 руб. и 113 289 904 руб. Учитывая более высокую эффективность, но и более высокие затраты ибрутиниба и его комбинаций (+ритуксимаб) проведён расчёт ICER.

Как видно из данных представленных в табл. 7, при сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба влекло за собой понижение затрат, при этом эффективность увеличивалась. При горизонте моделирования 12 месяцев экономия затрат составила 679 201 руб., при этом прирост эффективности был 62%. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала над стратегией офатумумаба. Соответственно, можно сказать, что применение в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниб является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

При сравнении со стратегией использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб стратегия применения в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниб была более дешёвой, но при этом менее эффективной. ICER для стратегии ибрутиниб+ритуксимаб составил 4 302 623 руб., что в 3,2 раза выше порога готовности общества платить. При рассмотрении стратегий ибрутиниба и комбинации офатумумаб+преднизолон использование ибрутиниба было более дорогостоящим, но при этом увеличивалась эффективность. Прирост затрат составил 1 581 471 руб. при приросте эффективности 36%. Соответствующий ICER для ибрутиниба был 4 392 974 руб., что в 3,2 раза выше «порога готовности общества платить», равного 1 341 308 руб.

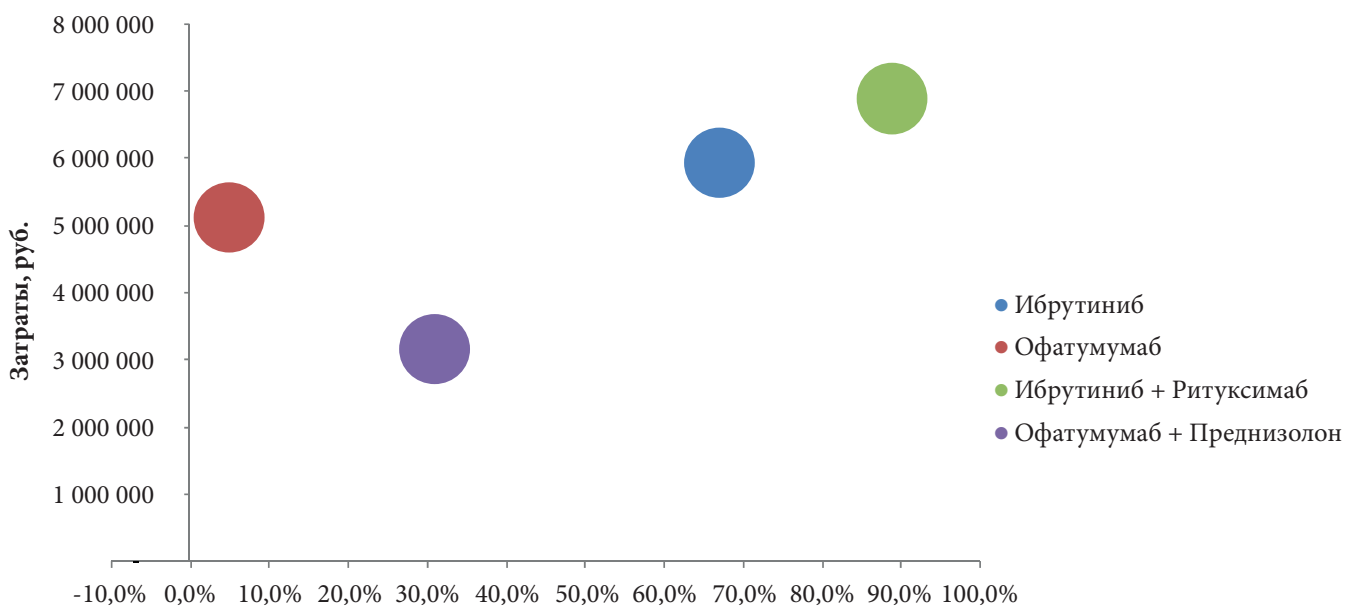


Рис. 4. Соотношение затрат и показателя эффективности, горизонт моделирования один год



**Затраты системы здравоохранения.** Рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении ибрутиниба, офатумумаба, комбинации ибрутиниб+ритуксимаб и комбинации офатумумаб+преднизолон для лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препаратами первой линии терапии. В расчёт входили ПЗ, связанные с применением стратегий сравнения, а также НПЗ, включающие затраты фонда страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности, больничные листы и т.д. При расчёте учитывалась эффективность каждой из

стратегий. Разница в суммарных ПЗ определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. Затраты на одного пациента при применении препарата ибрутиниб составляют 4 985 295 руб., при применении офатумумаба — 5 792 112 руб., в случае использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб затраты составляют 6 189 711 руб., при использовании комбинации офатумумаб+преднизолон затраты на одного пациента составляют 3 531 441 руб. В табл. 8 представлены

Таблица 7

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост ПЗ, руб.	Эффективность, %	Прирост эффективности, %	ICER
Ибрутиниб	4 985 295	-679 201	67	62	доминировал
Офатумумаб	5 664 495		5		
Ибрутиниб	4 985 295	-946 577	67	-22	
Ибрутиниб + Ритуксимаб	5 931 872		89		4 302 623
Ибрутиниб	4 985 295	1 581 471	67	36	4 392 974
Офатумумаб + Преднизолон	3 403 824		31		

Таблица 8

Сравнение суммарных затрат при лечении ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препаратами первой линии терапии (горизонт моделирования один год)

Рассматриваемая терапия	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
	Суммарные затраты, руб.		
Ибрутиниб	498 529 466	299 117 679	149 558 840
Офатумумаб	579 211 215	347 526 729	173 763 365
Экономия при применении ибрутиниба	80 681 749	-151 002 737	-324 766 101
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом ибрутиниб при бюджете, равном применению ибрутиниба	16	-	-
Ибрутиниб+Ритуксимаб	618 971 127	371 382 676	185 691 338
Экономия при применении ибрутиниба	120 441 661	-127 146 790	-312 838 128
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом ибрутиниб при бюджете, равном применению ибрутиниба	24	-	-
Офатумумаб+Преднизолон	353 144 099	211 886 460	105 943 230
Экономия при применении ибрутиниба	-145 385 366	-286 643 006	-392 586 236
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом ибрутиниб при бюджете, равном применению ибрутиниба	-	-	-

результаты сравнения суммарных ПЗ при применении рассматриваемых стратегий лечения. Рассчитаны затраты при лечении 100 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемый препарат, 60% и 30%.

Как видно из табл. 8, при сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80 681 749 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительное количество пациентов. Аналогичные результаты получены и при сравнении ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб. При сравнении стратегии ибрутиниба и использовании комбинации препаратов офатумумаб+преднизолон влечёт за собой рост бюджетных затрат в случае использования ибрутиниба.

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения ибрутиниба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной стратегией при сравнении со стратегией комбинации офатумумаб+преднизолон, что подтверждает выводы, полученные в основном сценарии. При сравнении стратегий ибрутиниба и офатумумаба последний оставался менее эффективной стратегией при более высоких затратах. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

### Обсуждения

Впервые в российских условиях проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата ибрутиниб (Имбрувика®) в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р — одной из самых сложных, с точки зрения оказания медицинской помощи, групп больных ввиду высокой резистентности к ХТ, быстрого прогрессирования и низкой выживаемости. В основе исследования было Марковское моделирование, в котором оценивали четыре медицинские технологии: лечение с использованием ибрутиниба; лечение с использованием офатумумаба; лечение с использованием ибрутиниба в сочетании с ритуксимабом, лечение с использованием офатумумаба и высоких доз метилпреднизолона. Исследование проводили с позиции государства и системы здравоохранения. Учитывали ПЗ и НПЗ.

В результате, при горизонте моделирования один год наибольшие ПЗ были при применении стратегии комбинации ибрутиниб+ритуксимаб. Суммарные за-

траты при использовании ибрутиниба были на 18% меньше. Наименьшими затратами обладала стратегия офатумумаб+преднизолон, ПЗ которой были в 1,4 раза меньше стратегии ибрутиниба. Стратегия использования офатумумаба была на 13% дороже стратегии ибрутиниба. При использовании стратегий с офатумумабом около половины затрат составляли расходы на оказание медицинской помощи вследствие неэффективности данных медицинских технологий, а значит дополнительного привлечения ресурсов системы здравоохранения. Кроме того, прогрессирование ХЛЛ после первой линии терапии диктует необходимость продолжать агрессивное, трудоёмкое и дорогостоящее лечение пациента с дополнительным риском развития толерантности опухолевого процесса к используемым средствам терапии и риском для здоровья и жизни больных вследствие развития серьёзных НЯ при терапии цитостатическими ЛС.

В качестве критериев эффективности рассматривали отсутствие прогрессирования заболевания на конец периода моделирования. Стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению как со стратегией офатумумаба, так и со стратегией использования комбинации офатумумаб+преднизолон. Аналогичный показатель для стратегии офатумумаба ниже показателя ибрутиниба. При сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон последний показал также более низкие результаты. При сравнении групп ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала более высокие результаты.

Также оценивалась частота возникновения различных НЯ в группах сравнения на протяжении периода наблюдения. Профиль безопасности был сравнимым между группами, однако, следует отметить большую частоту осложнений степени выраженности 1-2 в группе офатумумаб+преднизолон. При этом и наибольшими затратами на НЯ отличалась именно стратегия офатумумаб+преднизолон. Затраты на купирование НЯ при использовании указанной медицинской технологии составили 185 830 руб., что практически в два раза больше затрат при использовании стратегии с ибрутинибом.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией офатумумаба, являясь при этом и менее затратной альтернативой. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала. В сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон стратегия ибрутиниба также показала более высокие результаты по эффективности, но при этом затраты на её применение были так же выше. При сравнении ибрутиниба со стратегией использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала большую эффективность при более высоких затратах. При сравнении

со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба влекло за собой понижение затрат, при этом эффективность увеличивалась. При горизонте моделирования 12 месяцев экономия затрат составила 679 201 руб., при этом прирост эффективности был 62%. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала по сравнению со стратегией офатумумаба. Соответственно, можно сказать, что применение в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниба является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

При сравнении со стратегией использования комбинации ибрутиниба+ритуксимаб стратегия применения в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниба была более дешёвой, но при этом менее эффективной. ICER для стратегии ибрутиниба+ритуксимаб составил 4 302 623 руб., что в 3,2 раза выше порога готовности общества платить. При рассмотрении стратегий ибрутиниба и комбинации офатумумаб+преднизолон использование ибрутиниба было более дорогостоящим, но при этом значительно увеличивалась эффективность.

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения ибрутиниба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной стратегией при сравнении со стратегией комбинации офатумумаб+преднизолон, что подтверждает выводы, полученные в основном сценарии. При сравнении стратегий ибрутиниба и офатумумаба последний оставался менее эффективной стратегией при более высоких затратах. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Дополнительно рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении ибрутиниба и офатумумаба для лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препаратами первой линии терапии. В расчёт входили ПЗ, связанные с применением стратегий сравнения, а также НПЗ, включающие затраты фонда страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности, больничные листы и т.д. При расчёте учитывалась эффективность каждой из стратегий. Затраты на одного пациента при применении препарата ибрутиниба составляют 4 985 295 руб., при применении офатумумаба — 5 792 112 руб. Таким образом, при сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80,5 млн руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно 16 пациентов.

Таким образом, применение ибрутиниба является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегией офатумумаба и комбинированной терапии ибрутинибом и ритуксимабом. При сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон нельзя сказать, что применение ибрутиниба является экономически приемлемой, однако, необходимо отметить, что стратегия офатумумаб+преднизолон значительно уступает ибрутинибу в эффективности и безопасности: при использовании стратегии офатумумаб+преднизолон в 2,16 раз больше наблюдалось прогрессирование заболевания на конец периода моделирования, а затраты на терапию НЯ были в два раза выше, нежели при терапии ибрутинибом.

### Выводы и рекомендации

1. Применение ЛП Имбрувика® в терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17р является экономически целесообразной медицинской технологией с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегией офатумумаба.
2. Для стратегии с использованием ЛП ибрутиниба характерны высокая клиническая эффективность и сравнимый профиль безопасности среди применяемых медицинских технологий лечения данной группы пациентов, позволяющие предотвратить прогрессирование заболевания у большинства пациентов в течение года терапии.
3. При сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80,5 млн руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно 16 пациентов.

### Ограничения исследования

Проводимый фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования. Во-первых, данные по эффективности и безопасности, используемые для показателей эффективности, получены в условиях РКИ и отличаются от условий реальной практики. Во-вторых, используемые данные в моделировании получены из исследований, проводимых в разное время и условиях. В-третьих, при моделировании использованы показатели эффективности из исследований, которые включали пациентов не только с делецией 17р. В-четвёртых, при расчёте затрат на оказание помощи учитывали стандарты терапии, зарегистрированные в РФ, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности — из зарубежных исследований.

## Литература

1. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines *Blood*. 2008;111(12):5446—5456.
2. Bloomfield C.D., Foon KA., Lemine E.G. *Basic Principles and Clinical Management of Cancer*, N.Y., 1993, p. 459-468.
3. Caligaris-Cappio F., Hamblin T.J. B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of different feather. *J Clin Oncol* 1999;17:399—412.
4. *Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, 2008:180—2.
5. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1910—6.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко М.: ММА МедиаМедика, 2014. — с.128.
7. Stilgenbauer S., Döhner H. Molecular genetics and its clinical relevance. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18:827-48.
8. Byrd J., et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;17;371(3):213-23.
9. Byrd J., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 32 — 42.
10. Honigberg L.A., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13075 — 80.
11. Ponder S., Chen S.S., Buggy J.J., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012;119:1182-9.
12. Byrd J.C., O'Brien S., James D.F. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:1278-9.
13. Neffendorf J.E., Gout I., Hildebrand G.D. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:1277.
14. Rushworth S.A., MacEwan D.J., Bowles K.M. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:1277-8.
15. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P., et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
16. Farooqui M., Lozier J., Valdez J., et al. Ibrutinib (PCI 32765) rapidly improves platelet counts in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) patients and has minimal effects on platelet aggregation. *Blood* 2014; <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper50250.html>. abstract.
17. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
18. Josephine A. *Mauskopf et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis*, *Value in Health*. 2007;10(5):336-347.
19. Brosa M., et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics — Spanish Research Articles* 2005;2(2): 65-78.
20. URL: [www.medlux.ru](http://www.medlux.ru).
21. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
22. Постановление Правительства РФ от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов»
23. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
24. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, официальный сайт, <http://petrostat.gks.ru/>
25. Burger J.A., et al. Ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10): 1090—1099.
26. Castro J.E., et al. Ofatumumab and high-dose methylprednisolone for the treatment of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2014; 4, e258; doi:10.1038/bcj.2014.76.
27. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга от 17.07.2013 N 103-р «Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по специализированной медицинской помощи, оказываемой в гериатрических учреждениях (отделениях, кабинетах), медицинской помощи, оказываемой в хосписах (отделениях-хосписах), и медицинской помощи, оказываемой в отделениях сестринского ухода, государственными автономными и бюджетными учреждениями».
28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»