

# Фармакоэкономический анализ применения деносумаба у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости

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

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

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

**Резюме.** Костные осложнения — значимая медико-экономическая проблема у женщин с метастазами на фоне лечения рака молочной железы. Была выполнена сравнительная клиничко-экономическая оценка применения деносумаба и золедроновой кислоты у данной категории пациенток. Использовали рекомендуемые фармакоэкономические методы — моделирование (горизонт 10 лет) с Марковскими циклами. Проводили расчёт прямых и косвенных затрат. В качестве критериев эффективности применяли количество предотвращённых костных осложнений и QALY. В результате было показано, что стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению с золедроновой кислотой. При горизонте моделирования 10 лет суммарные затраты в расчёте на одного пациента при использовании золедроновой кислоты были меньше, чем при применении деносумаба. Вне зависимости от критериев эффективности и учёта прямых или косвенных затрат, ICER был ниже порога готовности общества платить, равного 1 341 308 руб. Результаты вероятностного многостороннего анализа чувствительности подтвердили выводы основного сценария. Таким образом, применение деносумаба у пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости является экономически целесообразной стратегией.

**Ключевые слова:** костные осложнения, фармакоэкономика, прямые затраты, косвенные затраты, деносумаб

## Pharmacoeconomic analysis of denosumab in patients with breast cancer and bone metastases

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

<sup>1</sup> — First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

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

**Abstract.** Skeletal-related events — a significant medical and economic problem for women with metastases during the treatment of breast cancer. Clinico-economic evaluation was performed to compare the use of denosumab and zoledronic acid in this category of patients. The recommended pharmacoeconomic methods such as modelling (time horizon — 10 years) with Markov cycles were used. Direct and indirect costs were calculated. Number of skeletal-related events and QALY gained were used as efficacy criteria. As a result, it was shown that denosumab had greater efficacy than zoledronic acid. Using 10 years' time horizon total costs per patient were less for zoledronic acid than for denosumab. Regardless of efficacy criteria and direct or indirect costs, ICER was below the willingness-to-pay threshold (1,341,308 rubles). The results of the multivariate probabilistic sensitivity analysis confirmed the findings of the basic scenario. Thus, the use of denosumab in patients with breast cancer and bone metastases is cost-effective strategy.

**Keywords:** skeletal-related events, pharmacoeconomics, direct costs, indirect costs, denosumab

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел.: 8 (921) 759-04-49

## Введение

Метастазы в костях являются следствием метастатического рака, особенно при раке молочной железы (РМЖ) [1-3]. Так, подсчитано, что 40-67% пациентов с поздними стадиями РМЖ имеют метастатическое поражение костной ткани [4]. Экспертами в области онкологии был предложен термин — костное осложнение (КО (SRE — skeletal related event)), который используют для обозначения явлений со стороны опорно-двигательной системы, возникающих у пациентов из-за вторичных метастазов в кости. К ним относят лучевую терапию костей с контролем хронической боли различной интенсивности, патологические переломы, которые могут снижать двигательную активность больного, хирургическое вмешательство на костях для предотвращения/лечения патологических переломов или купирования боли, компрессии спинного мозга с последующим онемением или слабостью, недержанием мочи или кала, или параличом. Необходимо отметить, что боли, связанные с костными метастазами и КО, являются значимыми, изнурительными для больных и трудно поддающимися лечению [5-10].

Внутривенное введение бисфосфонатов, в частности золедроновой кислоты, в большинстве стран мира считают стандартом лечения костных метастазов солидных опухолей. В тоже время, значительное количество пациентов, получающих лечение бисфосфонатами в 21-24 месячных исследованиях, всё равно испытывали хотя бы один эпизод КО [11, 12]. При этом, золедроновая кислота выделяется через почки, обладает почечной токсичностью, которая требует дополнительных процедур и затрат [13-15]. Деносумаб — первый и единственный ингибитор RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B (активатор рецептора ядерного фактора каппа-В)), продемонстрировавший клинически значимое увеличение эффективности предупреждения или задержки эпизодов КО при сравнении с золедроновой кислотой в трёх прямых РКИ (рандомизированных клинических исследованиях) на совокупной выборке из более чем 5000 пациентов с различными типами первичных солидных опухолей. В частности, деносумаб продемонстрировал преимущество перед золедроновой кислотой при лечении пациентов с прогрессирующим РМЖ [16]. В дополнение к своей высокой эффективности, деносумаб хорошо переносится, его метаболизм не зависит от функции почек, что в сумме может уменьшить использование прямых и косвенных затрат [13, 17].

В связи с этим, целью настоящего анализа была оценка клинико-экономической целесообразности применения деносумаба у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости.

## Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты

«Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (РФ), и рекомендации международных и отечественных экспертов [18-22]. Был применён анализ эффективности затрат с расчётом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness ratio — CER). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим был проведён инкрементальный анализ с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratio — ICER). Результаты, полученные в исследовании, были оценены относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, willingness-to-pay threshold), который, в свою очередь, рассчитывают, как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [23].

## Характеристика затрат и показателей эффективности

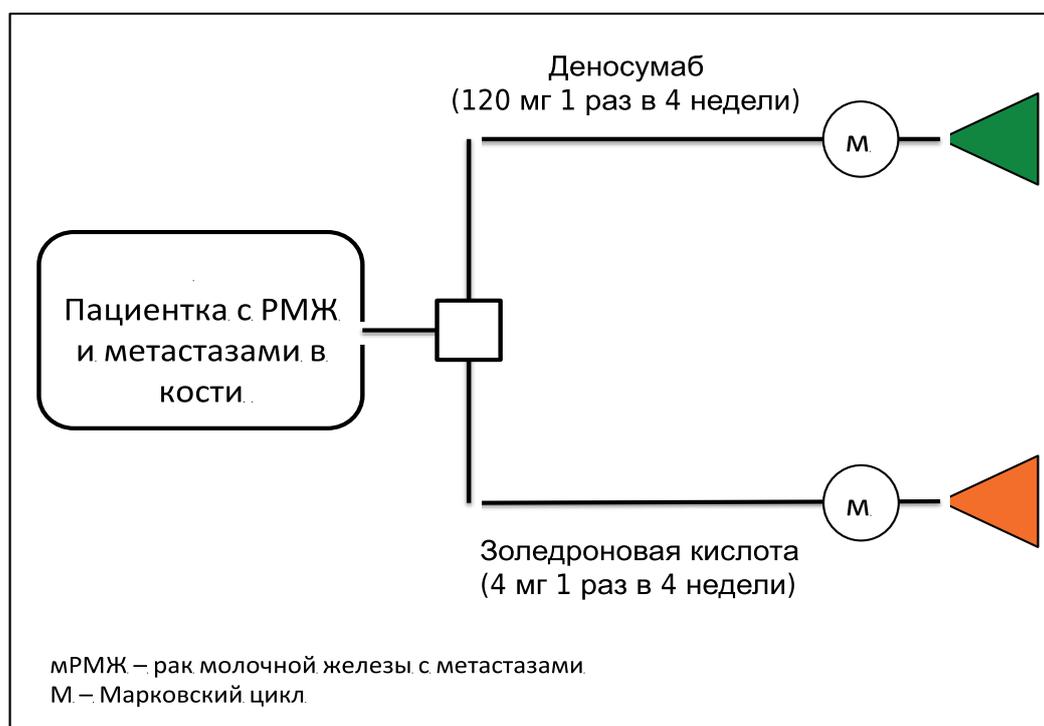
**Стоимость лечения.** Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения КО рака молочной железы — затраты на лекарственные средства (ЛС): деносумаб и золедроновая кислота; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением деносумаба и золедроновой кислоты; стоимость поддерживающей терапии, в том числе паллиативного лечения; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [24] и других источников [25, 26]. Дополнительно оценивали непрямые затраты, связанные с временной нетрудоспособностью.

**Эффективность лечения.** За эффективность при лечении были взяты показатели, полученные в условиях клинических исследований: количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs — quality-adjusted life years); количество случаев КО, развития которых удалось избежать [16].

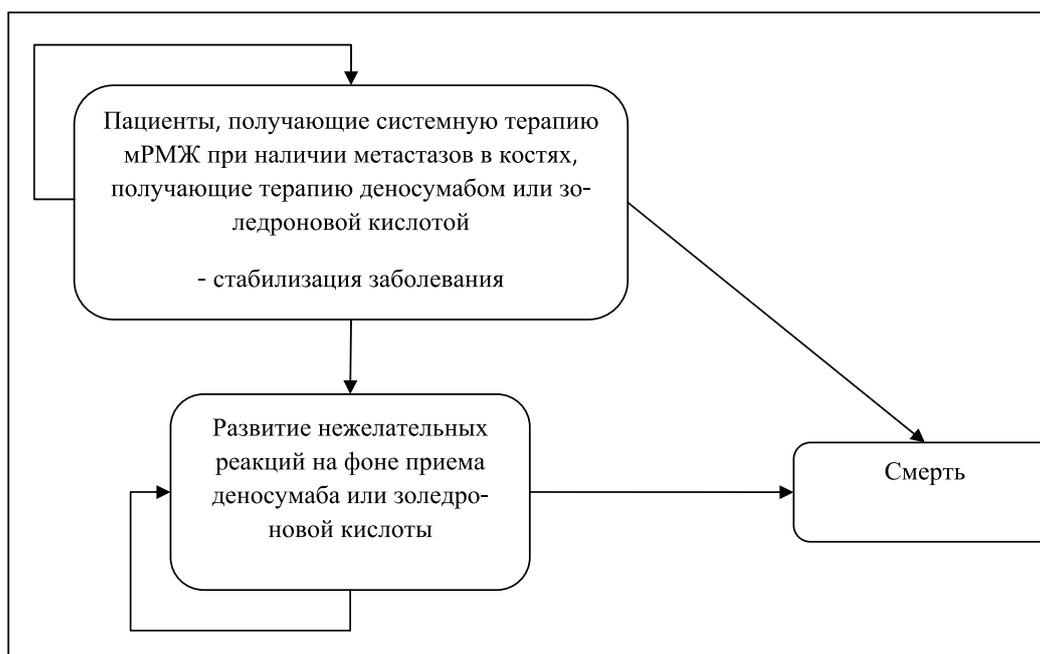
**Структура моделей.** Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС терапии: деносумаб (Эксджива, Амджен Европа Б.В.) в дозе 120 мг 1 раз в течение 4 недель; золедроновая кислота (Зомета, Новартис Фарма АГ) в дозе 4 мг 1 раз в течение 4 недель. Терапию продолжают до момента наступления смерти или прогрессирования заболевания. Далее пациенты входили в цикл Маркова. При прогрессировании заболевания терапию

деносумабом и золедроновой кислотой прекращали. Таким пациентам проводили поддерживающую и паллиативную терапию. Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 1 месяц, горизонт моделирования — 10 лет или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. Схематическое представление модели 1 и цикла Маркова для модели 1 приведено на рис. 1 и 2.

**Источники данных для математического моделирования.** Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях — эффективного лечения, а также осложнений. Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан-Мейера, были построены таблицы частот переходов в цикле Маркова (данные могут быть предоставлены). Количество лет жизни с



**Рис. 1.** Модель 1 — анализа решений для фармакоэкономической оценки применения деносумаба в сравнении с золедроновой кислотой у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости



**Рис. 2.** Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

поправкой на качество и число КО для каждой из сравниваемых схем терапии приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели эффективности сравниваемых схем терапии**

Показатель эффективности	Деносумаб	Золедроновая кислота
QALY	1,99	1,59
Число костных осложнений	3,5 [16]	4,6 [16]

**Примечание:** QALYs — *quality-adjusted life year* (количество лет жизни с поправкой на качество).

Стоимость лечения деносумабом и золедроновой кислотой приведены в табл. 2.

Были проведены расчёты стоимости коррекции КО и НЯ в зависимости от их частоты и клинико-статистической группы (КСГ) [16, 24, 27]. Была рассчитана так же суммарная стоимость амбулаторного посещения и стационарного лечения в зависимости от частоты и стоимости амбулаторных визитов и госпитализаций [28]. Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований складывалась на основании частоты и стоимости лабораторных и инструментальных методов исследования [29, 30]. В исследованиях деносумаба оценку прогрессирования опухолевого процесса проводили в соответствии с критериями RECIST. Согласно этим критериям лабораторные и инструментальные исследования с целью оценки эффективности химиотерапевтического лечения проводят один раз в три месяца [31]. Таким образом, общая стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимых модельному пациенту 1 раз в три месяца, составляет 5441,50 руб.

**Паллиативная и поддерживающая терапия.** Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкологического заболевания. Поэтому для расчёта стоимости паллиативной и поддерживающей терапии использовали стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в хосписе, которая на 2014 г. составляет 2915,67 руб. [32]. Было сделано предположение о том, что перед смертью пациент пребывает в хосписе в среднем 30 дней.

**Результаты**

**Основной сценарий. Расчёт прямых затрат.** В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. На рис. 3 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 3, при горизонте моделирования 10 лет наибольшие ПЗ были при применении стратегии деносумаба — 1 940 573 руб. Суммарные затраты при использовании золедроновой кислоты были на 35% меньше и составили 1 433 587 руб. в расчёте на одного пациента. При этом разница возникала

в основном вследствие различной стоимости курса ЛС (1 122 349 руб. у деносумаба против 548 443 руб. при использовании золедроновой кислоты). Основными составляющими ПЗ при использовании деносумаба были расходы на ЛС 2-й линии терапии (доля соответствующих затрат составила 58% от общих затрат). При этом, в группе золедроновой кислоты основной составляющей затрат являлось купирование НЯ, возникающих на фоне приёма основного ЛС: доля затрат на коррекцию НЯ составила 48%, в то время как соответствующий показатель в группе деносумаба составил 36%.

При рассмотрении НЯ средней степени выраженности, такие осложнения как анемия, тошнота и развитие почечной недостаточности чаще возникали в группе золедроновой кислоты. Такие осложнения как диарея средней степени выраженности чаще наблюдались в группе деносумаба.

В качестве критериев эффективности рассматривали количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs), а также количество случаев КО, развития которых удалось избежать (рис. 4).

Как видно из данных, представленных на рис. 4, относительно количества КО стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению с золедроновой кислотой: соответствующий показатель составил 3,5 случаев возникновения. Аналогичный показатель для стратегии золедроновой кислоты составил 4,6, что ниже показателя деносумаба на 31%. При рассмотрении показателя QALY в группах сравнения наблюдались сходные показатели: для группы деносумаба эффективность составила 1,99 QALYs, в то время как для золедроновой кислоты данный показатель был равен 1,59 QALYs. Таким образом, разница в эффективности по данному критерию составила 0,40 QALYs. Была также рассмотрена динамика пациентов, проходящих вторую линию терапии на протяжении 10 лет. В результате, при использовании стратегии деносумаба наблюдалась большая вероятность остаться в состоянии без возникновения КО относительно золедроновой кислоты. При этом с точки зрения общей выживаемости результаты двух групп были схожи на протяжении всего периода моделирования.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, при рассмотрении количества КО и количества QALY стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией золедроновой кислоты, но при этом затраты на её применение были так же выше. В связи с этим, был проведён расчёт ICER (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, когда использовали показатель эффективности QALY, при горизонте моделирования 10 лет, ICER составил 1 267 465 руб., что ниже «порога готовности общества платить» в РФ, равного 1 341 308 руб. Когда использовали показатель количество КО, ICER составил 460 896 руб., что на 191% ниже «порога готовности общества платить», равного 1 341 308 руб.

Таблица 2

Стоимость лечения деносумабом и золедроновой кислотой

Международное непатентованное название	Торговое наименование, форма выпуска	Цена, руб.	Суточная доза, мг	Суточная стоимость, руб.
Деносумаб	Эксджива, 120 мг (70 мг/мл) (флакон) 1,7 мл	37 400,00	4,28	1 333,91
Золедроновая кислота	Зомета, 4 мг в 100 мл	17 616,39* [24]	0,143	629,16

Примечание: \* — с учётом 15% торговой надбавки и 10% НДС.

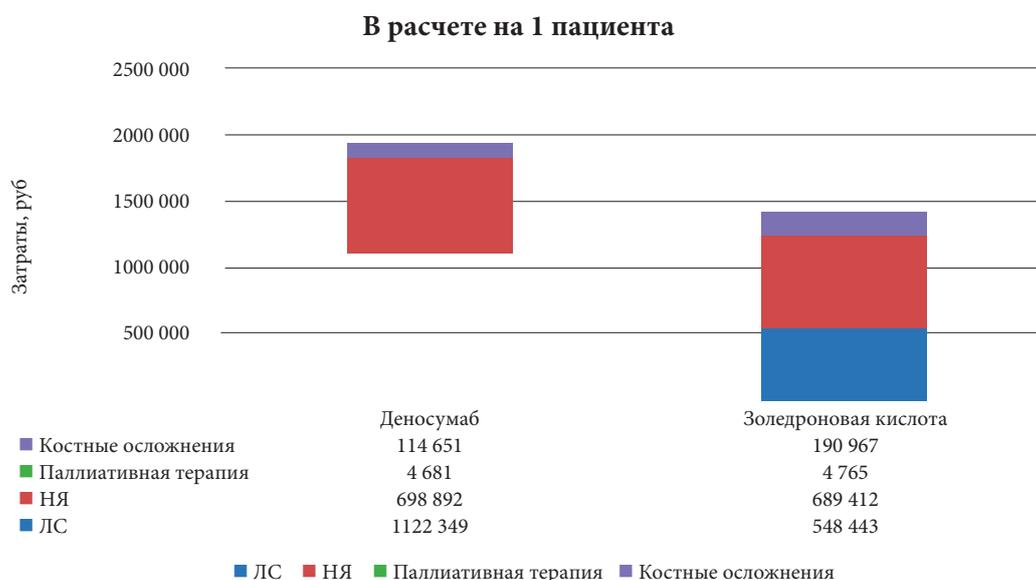


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования десять лет)

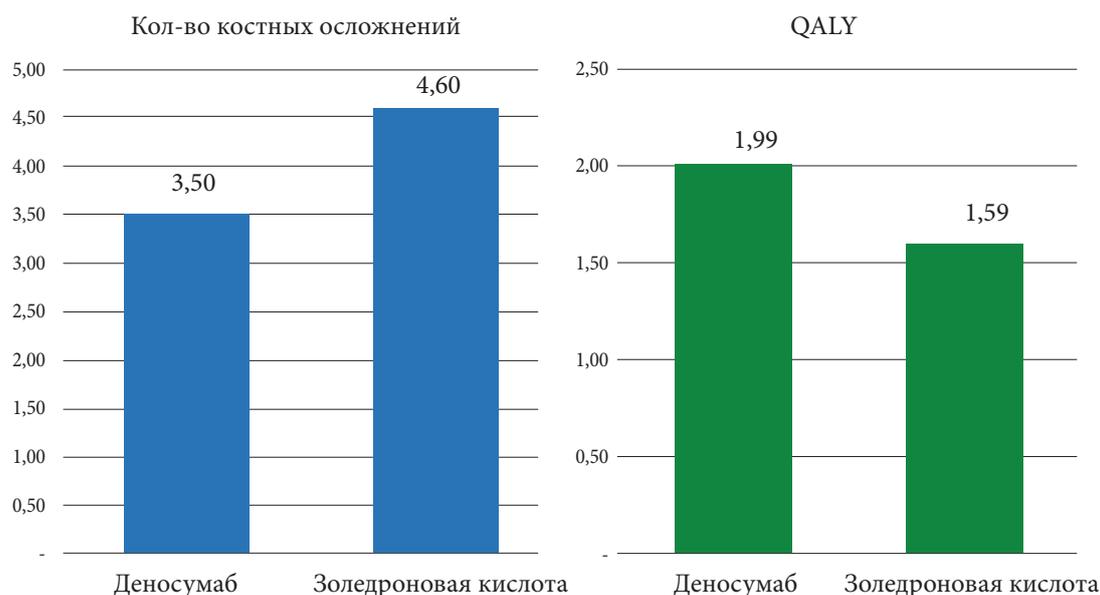


Рис. 4. Эффективность в группах сравнения, критерий — количество костных осложнений и QALY (лет)

**Дополнительный сценарий с учётом не прямых затрат.** Были проведены расчёты суммарных затрат с учётом не прямых затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, вызванной развитием КО. Результаты проведённых обсервационных исследований показывают, что количество часов временной нетрудоспособности в месяц у пациенток с КО составляет 63,7 часа. С учётом средней заработной платы в г. Москве 76 000 руб./мес., а также при допущении среднего количества рабочих дней в месяц — 22 дня и восьмичасовом рабочем дне, средняя заработная плата за один час составляет 431,81 руб. за 1 рабочий час [37]. Непрямые затраты за все 120 мес. моделирования на деносумабе — 98377,74 руб., золедроновой кислоты — 125807,00 руб., разница — 27429,26 руб. за весь период моделирования с учётом разной частоты развития КО. Результаты приведены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, коэффициент ICER не превышает порога готовности общества платить (равного 1 341 308 руб.).

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей как эффективность, а также стоимость ЛС. В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения деносумаба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной стратегией при сравнении с золедроновой кислотой в случае рассмотрения критерия «количество КО». При рассмотрении показателя QALY деносумаб оставался более дорогой стратегией при большей эффективности. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

### Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях была выполнена клинико-экономическая оценка применения деносумаба и золедроновой кислоты у пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости. Основным фармакоэкономический метод — моделирование (горизонт 10 лет) с Марковскими циклами. В результате было показано, что относительно таких критериев, как количество КО и QALY, стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению с золедроновой кислотой. При горизонте моделирования 10 лет суммарные затраты в расчёте на одного пациента при использовании золедроновой кислоты были меньше, чем при применении деносумаба. При этом наибольшая разница возникала в основном вследствие различной стоимости курса ЛС. Вне зависимости от критериев эффективности, ICER был ниже «порога готовности общества платить», равного 1 341 308 руб. Результаты вероятностного многократного анализа чувствительности подтвердили выводы основного сценария. Были проведены расчёты суммарных затрат с учётом не прямых затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, вызванной развитием КО. Результаты проведённых обсервационных исследований показывают, что количество часов временной нетрудоспособности в месяц у пациенток с КО составляет 63,7 часа. Стратегия применения деносумаба, также как и в основном сценарии, характеризовалась большими суммарными затратами и большей эффективностью, коэффициент ICER не превышал «порога готовности общества платить».

Таблица 3

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий в зависимости от критериев эффективности

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост, руб.	Эффект (QALY, лет)	Прирост	ICER
Деносумаб	1 940 573	506 986	1,99	0,40	1 267 465
Золедроновая кислота	1 433 587		1,59		
Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект (кол-во костных осложнений)	Изменение	ICER
Деносумаб	1 940 573	506 986	3,50	1,10	460 896
Золедроновая кислота	1 433 587		4,60		

Таблица 4

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий с учётом не прямых затрат (показатель эффективности — QALY)

Стратегия	Затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект	Прирост	ICER
Деносумаб	2 038 950,74	479 556,74	1,99	0,40	1 198 891,85
Золедроновая кислота	1 559 394,00		1,59		

## Выводы

В проведённом клинико-экономическом исследовании было показано, что применение деносумаба у пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости является экономически целесообразной стратегией, так как ICER/QALY не превышает «порога готовности общества платить».

## Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с терапией деносумабом и золедроновой кислотой пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов.

## Литература

1. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 3.2014. Электронный ресурс. URL: www.nccn.org.
2. Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) — Практические рекомендации по клиническому применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в кости, под ред. Моисеенко В.М., 2014. Электронный ресурс. URL: http://www.rosoncweb.ru.
3. Coleman R.E. Management of bone metastases. // *Oncologist* 2000;5:463-470.
4. Weide R., Mergenthaler U., Pandorf A., et al. Improved survival of patients with metastatic breast cancer in routine care: results of a retrospective study in a community-based oncology group practice 1995-2005. // *Onkologie* 2009;32(3):107-13.
5. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. // *Support Care Cancer* 2007;15:1243-9.
6. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. // *J Pain Symptom Manage* 2004;28(5):505-10.
7. Banning A., Sjogren P., Henriksen H. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. // *Pain* 1991;47(2):129-34.
8. Clare C., Royle D., Saharia K., et al. Painful bone metastases: a prospective observational cohort study. // *Palliative Medicine* 2005;19(7):521-5.
9. Janjan N.A., Payne R., Gillis T., et al. Presenting symptoms in patients referred to a multidisciplinary clinic for bone metastases. // *J Pain Symptom Manage* 1998;16(3):171-8.
10. Chow E., Hoskin P., van der Linden Y., et al. Quality of life and symptom end points in palliative bone metastases trials. // *Clin Oncol* 2006;18(1):67-9.
11. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L., et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. // *J Clin Oncol* 1998;16:593—602.
12. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N., et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. // *Cancer* 2000;88:1082—90.
13. Oglesby A., Sherif B., Odom D., et al. Time and costs associated with preparation and administration of zoledronic acid in subjects with breast or prostate cancer and metastatic bone disease. // *Commun Oncol* 2009;6:494-502.
14. Barrett-Lee P., Bloomfield D., Dougherty L., et al. An audit to determine the time taken to administer intravenous bisphosphonate infusions in patients diagnosed with metastatic breast cancer to bone in a hospital setting. // *Curr Med Res Opin* 2007;23(7):1575—82.
15. DesHarnais Castel L., Bajwa K., Markle J.P., et al. A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease. // *Support Care Cancer* 2001;9(7):545-51.
16. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. // *J Clin Oncol* 2010b;28:5132-9.
17. Delea T., McKiernan J., Brandman J., et al. Retrospective study of the effect of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of breast cancer seen in typical clinical practice. // *J Support Oncol* 2006;4(7):341-7.
18. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
19. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) — М: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
20. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств — М: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
21. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics — Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
22. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine — New York: Oxford University Press, 1996. — 425 с.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* — 2011. — Т.4. — №1. — С. 7-13.
24. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
25. Медлюкс — Цены в Аптеках г. Москвы Электронный ресурс. URL: www.medlux.ru Дата обращения: 13.12.2014.
26. www.zakupki.gov.ru — Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2014.
27. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2014 г. г. Санкт-Петербург. Электронный ресурс. URL: www.spboms.ru.
28. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 № 704н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I — III стадии (послеоперационная лучевая терапия)» (зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2012 № 26321).
29. Правительство Российской Федерации. Постановление №1074 от 22.10.2012. Программа государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2015 г.
30. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 № 612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично — генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии — первично; I — IV стадии — прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2012 n 26321).
31. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., et al. New guidelines to evaluate the response to treat-ment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
32. 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.