

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-76-87



Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы

И. Н. Дьяков

АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; Россия, 109052 Москва, Подъемная ул., 12, стр. 1;
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5а

Контакты: Илья Николаевич Дьяков dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Цель исследования – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) у взрослых пациентов в 1-й линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях системы здравоохранения России с учетом используемых в настоящее время терапевтических практик в онкогематологии.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективный анализ данных литературы. Выполнен клинико-экономический анализ (инкрементный анализ «затраты–эффективность», прецедентный подход) с использованием оценки чувствительности. Источниками данных об эффективности анализируемых препаратов служили публикации о проведенных клинических исследованиях, о стоимости препаратов – государственный реестр предельных отпускных цен, данные компании-производителя.

Результаты. Выполнен инкрементный анализ «затраты–эффективность» с использованием прецедентного подхода со сравнением стоимости добавленного года жизни без прогрессии (ICER). В качестве препарата сравнения был выбран препарат брентуксимаб ведотин, уже включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и обеспечиваемый за счет бюджетных средств. Установлено, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении в 1-й линии терапии препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) у взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на 60,8 %, или на 41,6 млн руб., ниже, чем затраты на добавленный год жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин в комбинации с доксорубицином, винбластином и дакарбазинном в 1-й линии терапии у пациентов с CD30⁺-классической лимфомой Ходжкина. Оценка чувствительности показала устойчивость полученных результатов клинико-экономического анализа к колебанию параметров стоимости препаратов, входящих в состав сравниваемых режимов терапии. Результаты были чувствительны к изменению эффективности сравниваемых режимов терапии.

Заключение. Полученные результаты клинико-экономического анализа продемонстрировали, что использование лекарственного средства полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) у взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в 1-й линии терапии в условиях системы здравоохранения России экономически целесообразно.

Ключевые слова: полатузумаб ведотин, диффузная В-крупноклеточная лимфома, прецедентный подход, клинико-экономический анализ, 1-я линия терапии, стоимость года жизни без прогрессии

Для цитирования: Дьяков И.Н. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Онкогематология 2023;18(1):76–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-76-87

Comparative clinical and economic evaluation of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma

I.N. Dyakov

Scientific and Practical Center for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics Problems; Build. 1, 12 Pod'emnaya St., Moscow 109052, Russia;

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; 5a Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow 105064, Russia

Contacts: Ilya Nikolaevich Dyakov dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Aim. To assess the pharmacoeconomic feasibility of using polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in 1st line therapy of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian healthcare system, taking into account the currently used therapeutic practices in oncohematology.

Materials and methods. The design of the study is a retrospective analysis of literature data. Clinical and economic analysis (incremental cost-effectiveness analysis, case-based approach) was performed using sensitivity assessment. The sources of data on the effectiveness of the analyzed drugs were publications on clinical trials, on the cost of drugs – the state register of maximum selling prices, data from the manufacturer.

Results. An incremental cost-effectiveness analysis was performed using a case-based approach comparing the cost of progression-free life-year gained. Brentuximab vedotin, already included in the list of vital and essential drugs and provided at the expense of budgetary funds, was chosen as the reference drug. It has been established that the cost of progression-free life-year gained (ICER) with the use of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in 1st line therapy of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma by 60.8 %, or 41.6 million rubles, lower than the cost of progression-free life-year gained when using brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine in the 1st line therapy of patients with CD30-positive classical Hodgkin's lymphoma. Sensitivity assessment showed the stability of the obtained results of clinical and economic analysis to changes in the cost of drugs in compared therapy regimens. The results were sensitive to changes in the efficacy of the compared regimens.

Conclusion. The obtained results of the clinical and economic analysis demonstrated that the use of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian healthcare system is economically appropriate.

Keywords: polatuzumab vedotin, diffuse large B-cell lymphoma, case-based approach, clinical and economic analysis, first-line therapy, cost of progression-free life-year

For citation: Dyakov I.N. Comparative clinical and economic evaluation of polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (R-CHP) in the 1st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):76–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-76-87

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани составляют 5,7 % [1]. По данным на 2018 г., их распространенность составила 151,7 на 100 тыс. населения [1].

Диффузную В-крупноклеточную лимфому выявляют в 30 % всех случаев неходжкинских лимфом [2]. Для этого заболевания характерна высокая биологическая и клиническая гетерогенность. При этом возможные варианты 1-й линии терапии весьма ограничены. В настоящее время стандартом индукционной терапии является режим СНОР с различными модификациями [3]. Ключевым достижением последних лет стало добавление к терапии иммунобиологического препарата ритуксимаб, представляющего собой моноклональные антитела к CD20 [4]. Тем не менее в зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов согласно международному прогностическому индексу (PI) у 20–50 % больных формируется рефрактерность к режиму ритуксимаб + СНОР (R-СНОР)

или же на фоне полного ответа на терапию развиваются рецидивы заболевания [5, 6]. После первого рецидива стратегия дальнейшей терапии зависит от того, можно ли провести аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В условиях здравоохранения процедуру ауто-ТГСК получают лишь небольшое число пациентов в возрасте до 60 лет. При этом выбор 2-й линии терапии осложнен наличием миело- и экстрамедуллярной токсичности у имеющих режимов химиотерапии [7].

Нужно отметить, что частота ответа на терапию спасения с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК составляет всего 30–40 % [8], причем у 50 % пациентов, получивших такое лечение, впоследствии развивается рецидив заболевания.

В действующих клинических рекомендациях России основной рекомендацией для лекарственной терапии впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомы является применение схемы R-СНОР [9]. В то же время в настоящее время доступны инновационные иммунобиологические препараты на основе

антител, конъюгированных с антимиотическим агентом, для лечения онкогематологических заболеваний.

Один из таких препаратов — полатузумаб ведотин — первый в своем классе препарат для лечения взрослых пациентов с впервые выявленной (ранее нелеченной) диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Это CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощный антимиотический агент (мометилауристатин Е, ММАЕ) к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-клеток. Молекула полатузумаба ведотина состоит из ММАЕ, ковалентно связанного с гуманизированным моноклональным антителом (IgG1) посредством расщепляемого линкера. Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, расположенному на поверхности В-клеток. Экспрессия CD79b происходит только на В-лимфоцитах (за исключением плазматических клеток), в том числе на злокачественных В-клетках. CD79b экспрессируется в >95 % случаев диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется; линкер расщепляется лизосомальными протеазами, что обеспечивает поступление ММАЕ внутрь клетки. ММАЕ связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индукции апоптоза [10].

Полатузумаб ведотин получил статус «прорыв в терапии» (breakthrough therapy designation, BTD) в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и статус «приоритетные лекарственные средства» (priority medicines) в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, впоследствии показания для его применения были расширены на 1-ю линию терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы [11, 12].

С учетом высокой потребности в инновационных подходах в онкогематологии регистрация препарата полатузумаб ведотин в России и включение его в перечни лекарственных препаратов, обеспечиваемых за счет бюджетных средств, являются весьма своевременными и актуальными.

Цель исследования — оценка фармакоэкономической целесообразности применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) у взрослых пациентов в 1-й линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях системы здравоохранения России с учетом используемых в настоящее время терапевтических практик в онкогематологии.

Материалы и методы

Полатузумаб ведотин является первым и единственным препаратом в своем классе с показанием к при-

менению в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНР) для 1-й линии лечения взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой [10]. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 03.12.2020) [13, 14], возможно применение прецедентного подхода для анализа соотношения затрат и эффективности [13], в рамках которого проводится сопоставление инкрементных показателей «затраты–эффективность» (ICER) для предлагаемого к включению в перечень лекарственного препарата полатузумаб ведотин и другого лекарственного препарата, применяемого при заболевании, входящем в тот же класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), включенного в целевой перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В качестве препарата сравнения был выбран единственный препарат того же класса (конъюгат моноклонального антитела и митостатического агента ММАЕ), включенный в перечень ЖНВЛП, — брентуксимаб ведотин [15]. Показанием для применения этого препарата в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином является лечение в 1-й линии пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина IV стадии, ранее не получавших терапию [15]. Это конъюгат моноклонального антитела к CD30 и противоопухолевого агента, который доставляется к опухолевым клеткам, экспрессирующим антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз. У пациентов с классической лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой антиген CD30 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток. Эта экспрессия не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и перенесенной трансплантации.

Оба препарата сравнения должны вводиться квалифицированным медицинским персоналом в лечебно-профилактическом учреждении. Рекомендованная доза препарата полатузумаб ведотин составляет 1,8 мг/кг каждые 3 нед в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном на протяжении 6 циклов. В 1-й день каждого цикла после введения преднизолона препараты полатузумаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид и доксорубицин можно вводить в любой последовательности. Рекомендованная доза препарата брентуксимаб ведотин составляет 1,2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин в 1-й и 15-й дни каждого цикла на протяжении 6 циклов.

В рамках прецедентного подхода сравнивали показатели ICER, рассчитанные на единый критерий эффективности препаратов, — выживаемости без прогрессии в годах. Рассчитывали отношение приращения затрат, обусловленное применением сравниваемых режимов терапии, к приращению выживаемости без прогрессии (добавленным годам жизни без прогрессии).

Для вычленения значений критериев эффективности был проведен поиск литературы в международной базе цитирования Medline через ресурс PubMed.com [16], в результате которого были отобраны публикации, наиболее полно описывающие эффект от применения сравниваемых препаратов: Н. Tilly и соавт. [17] и D.J. Straus и соавт. [18]. Указанные публикации использовали для извлечения данных при проведении клинико-экономического анализа.

С учетом режимов терапии, приведенных в указанных источниках, инкрементные показатели рассчитывали следующим образом:

- для препарата полатузумаб ведотин оценивали приращение затрат и эффективности режима терапии Pola-R-CHP в сравнении с R-CHOP (табл. 1);
- для препарата брентуксимаб ведотин оценивали приращение затрат и эффективности режима терапии A-AVD в сравнении с ABVD (см. табл. 1).

Длительность исследований, использованных для определения значений критериев эффективности для проведения анализа, различалась. Показатели выживаемости без прогрессии представлены в виде доли пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии» на указанный временной интервал. Нужно отметить, что в исследовании D.J. Straus и соавт. использовался показатель модифицированной выживаемости без прогрессии [18]. Поскольку различия между критериями эффективности в сравниваемых исследованиях связаны с особенностями подхода к интерпретации состояния «прогрессирование заболевания», при проведении анализа было сделано допущение, что указанными различиями можно пренебречь.

Временной горизонт анализа выбирали исходя из выживаемости без прогрессии пациентов при применении сравниваемых медицинских технологий. Поскольку при сравниваемых нозологиях периоды, для которых оценивалась выживаемость без прогрессии, значительно различались, было принято решение проводить оценку для фиксированного периода, соответствующего периоду бюджетного планирования и составляющего 3 года. Таким образом, горизонт клинико-экономического анализа составил 3 года.

В исследовании Н. Tilly и соавт. доля пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии» была оценена через 2 года после рандомизации [17], тогда как в исследовании D.J. Straus и соавт. — через 5 лет после рандомизации [18]. Для сопоставления достигнутых критериев эффективности для одинакового временного интервала при сравниваемых медицинских технологиях в рамках горизонта исследования (3 года) необходимо было спрогнозировать долю пациентов, выживших без прогрессии на каждом временном отрезке, соответствующем по продолжительности циклу химиотерапии: для исследования Н. Tilly и соавт. [17] — 3 нед; для исследования D.J. Straus и соавт. [18] — 4 нед. В проводимом анализе оценивали прямые затраты на сравниваемые режимы противоопухолевой терапии

Таблица 1. Режимы терапии, использованные при расчете инкрементных показателей

Table 1. Therapy regimens used in the calculation of incremental parameters

Режим терапии Therapy regimen	Описание Description
Pola-R-CHP	6 циклов: в 1-й день 21-дневного цикла — полатузумаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг + ритуксимаб 375 мг/м ² внутривенно + циклофосфамид 750 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² + преднизолон 100 мг первые 5 дней каждого цикла 2 цикла: ритуксимаб 375 мг/м ² внутривенно 6 cycles: on day 1 of a 21-day cycle – polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg + rituximab 375 mg/m ² intravenously + cyclophosphamide 750 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + prednisolone 100 mg for the first 5 days of each cycle 2 cycles: rituximab 375 mg/m ² intravenously
R-CHOP	6 циклов: в 1-й день 21-дневного цикла — винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) + ритуксимаб 375 мг/м ² внутривенно + циклофосфамид 750 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² 2 цикла: ритуксимаб 375 мг/м ² внутривенно 6 cycles: on day 1 of a 21-day cycle – vincristine 1.4 mg/m ² (maximum 2 mg) + rituximab 375 mg/m ² intravenously + cyclophosphamide 750 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² 2 cycles: rituximab 375 mg/m ² intravenously
A-AVD	6 циклов: в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла — брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг + доксорубин 25 мг/м ² + винбластин 6 мг/м ² + дакарбазин 375 мг/м ² 6 cycles: on the 1 st and 15 th days of a 28-day cycle – brentuximab vedotin 1.2 mg/kg + doxorubicin 25 mg/m ² + vinblastine 6 mg/m ² + dacarbazine 375 mg/m ²
ABVD	6 циклов: в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла — блеомицин 10 Ед/м ² + доксорубин 25 мг/м ² + винбластин 6 мг/м ² + дакарбазин 375 мг/м ² 6 cycles: on the 1 st and 15 th days of a 28-day cycle – bleomycin 10 U/m ² + doxorubicin 25 mg/m ² + vinblastine 6 mg/m ² + dacarbazine 375 mg/m ²

(лекарственные затраты на противоопухолевую терапию и затраты на введение) с учетом того, что препараты применяют до прогрессирования заболевания, т.е. учитывали только беспрогрессивную выживаемость.

Долю выживших без прогрессии пациентов оценивали для определения доли пациентов от исходного числа, получающих терапию на каждом временном интервале (цикле терапии).

С этой целью использовали исходные значения выживаемости без прогрессии, приведенные в табл. 2 и 3.

Для прогнозирования использовали экспоненциальную функцию. Период от момента рандомизации, по истечении которого оценивали значение критериев эффективности, пересчитывали на число циклов:

- для режимов Pola-R-CHP и R-CHOP длительность цикла составила 21 день, год включал 17,38 цикла;
- для режимов A-AVD и ABVD длительность цикла составила 28 дней, год включал 13 циклов.

Затем определяли коэффициент прогрессирования (k) по формуле:

$$k = -\ln(Ef)/m,$$

где Ef – доля пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии»; m – временной промежуток от рандомизации до регистрации значения критерия эффективности в циклах.

Полученный коэффициент использовали для расчета доли пациентов, находящихся в состоянии «выживаемость без прогрессии», рассчитываемой по формуле:

$$P = \text{EXP}(-k \times C),$$

где P – вероятность пребывания пациента в заданном состоянии («выживаемость без прогрессии»); C – номер цикла (значения от 0 до 51).

При расчете выживаемости без прогрессии полученные значения для каждого цикла за 3 года суммировали и делили на число циклов в год. Полученное значение соответствовало средневзвешенной выживаемости без прогрессии пациентов за 3 года на фоне анализируемого режима терапии. Спрогнозированные значения выживаемости без прогрессии для каждого цикла использовали также для коррекции доли пациентов, получающих терапию в сравниваемых режимах на этих циклах.

Затраты на терапию пациентов рассчитывали с учетом режимов применения сравниваемых лекарственных средств. Учитывали только затраты на лекарственную противоопухолевую терапию. Стоимость препаратов брентуксимаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, блеомицин, винбластин, дакарбазин и преднизолон была взята с ресурса Государственного реестра предельных отпускных цен (дата обращения 25.12.2022) [19]. Стоимость препарата полатузумаб ведотин получена от компании-производителя. Использовали цены с 10 % налогом на добавленную стоимость.

Для препаратов, имеющих несколько торговых наименований, рассчитывали медианное значение стоимости 1 мг или 1 флакона и пересчитывали на стоимость 1 введения в соответствии с режимом дозирования.

Стоимость анализируемых препаратов приведена в табл. 4. Стоимость препаратов полатузумаб ведотин,

Таблица 2. Исходные значения выживаемости без прогрессии при 1-й линии лечения пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при использовании сравниваемых режимов терапии

Table 2. Baseline progression-free survival for 1st line therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma using compared regimens

Режим терапии Therapy regimen	Выживаемость без прогрессии через 2 года, % 2-years progression-free survival, %
Pola-R-CHP (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	76,7
R-CHOP (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	70,2

Таблица 3. Исходные значения выживаемости без прогрессии при 1-й линии лечения пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина

Table 3. Baseline progression-free survival for 1st line therapy in patients with classic CD30⁺ Hodgkin's lymphoma

Режим терапии Therapy regimen	Выживаемость без прогрессии через 5 лет, % 5-years progression-free survival, %
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	82,2
ABVD (блеомицин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	75,3

Таблица 4. Стоимость анализируемых препаратов

Table 4. The cost of the analyzed drugs

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Торговое название Tradename	Упаковка Package	Стоимость упаковки без НДС, руб. Package cost without VAT, rubles	Стоимость упаковки с 10 % НДС, руб. Package cost with 10 % VAT, rubles
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	Полайви Polivy	140 мг, № 1 140 mg, No. 1	584 160,66	642 576,73
Ритуксимаб Rituximab	—	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	7 630,00	8 393,00
		10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1	22 890,00	25 179,00
		10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1	40 785,55	44 864,10
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Адцетрис Adcetris	50 мг, № 1 50 mg, No. 1	184 709,00	203 179,90
Циклофосфамид Cyclophosphamide	—	—	0,57*	0,63*
Доксорубин Doxorubicin	—	—	15,04*	16,54*
Винкристин Vincristine	—	—	153,42*	168,76*
Блеомицин Bleomycin	—	—	63,00**	69,30**
Винбластин Vinblastine	Винбластин-ЛЭНС® Vinblastine-LANS®	5 мг, № 1 5 mg, No. 1	244,00	268,40
Дакарбазин Dacarbazine	—	—	2,92*	3,21*
Преднизолон Prednisolone	—	—	0,20*	0,22*

*Медиана цены в пересчете на 1 мг. **Цена в пересчете за 1 Ед.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость.

*Median price per 1 mg. **Price in terms of 1 Unit.

Note. VAT — value added tax.

винкристин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизолон учитывали при оценке затрат на лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Стоимость препаратов брентуксимаб ведотин, блеомицин, доксорубин, винбластин и дакарбазин учитывали при оценке затрат на лечение классической CD30⁺-лимфомы Ходжкина, как было отмечено выше.

При оценке затрат на применение сравниваемых режимов терапии учитывали количество препарата на 1 введение и общее число введений за цикл терапии.

Режимы терапии препаратами сравнения были приведены в табл. 1.

Дозу препаратов сравнения рассчитывали следующим образом:

- Общий объем раствора препарата для дальнейшего разведения вычисляли по формуле:

Общая доза препарата для дальнейшего введения (мл) = (доза препарата (мг/кг) × масса тела пациента (кг))/концентрация восстановленного во флаконе раствора (5 мг/мл).

- Требуемое количество флаконов препарата вычисляли по формуле:

Требуемое количество флаконов препарата (шт.) = общая доза препарата для введения (мл)/объем препарата в 1 флаконе (10 мл).

Для ритуксимаба, имеющего разные фасовки, учитывали все возможные комбинации флаконов на 1 введение и для расчетов использовали среднее значение. При расчетах учитывали, что неиспользованный остаток

во флаконах выбрасывается. Для неиммунобиологических химиотерапевтических препаратов, в том числе представленных на рынке несколькими дженериками в различных упаковках, затраты на введение рассчитывали как произведение потребности препарата на 1 введение (мг) и стоимости 1 мг.

Поскольку введение сравниваемых препаратов должно осуществляться под контролем врача в лечебном учреждении, при оценке затрат учитывали стоимость посещения онкологического стационара для проведения химиотерапии согласно приложению № 10.1 к тарифному соглашению Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2022 г. от 30.12.2021 [20]. Согласно этому тарифу стоимость пребывания в дневном стационаре онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии (злокачественные лимфомы) (код услуги 97144) составляет 12249,76 руб. Затраты на пребывание в дневном стационаре для введения препаратов рассчитывали по наибольшему числу внутривенных введений препаратов за цикл. Таким образом, стоимость цикла складывалась из непосредственно лекарственных затрат и затрат на введение препарата.

Поскольку разовая доза препаратов, учитываемых при проведении анализа, зависит от массы либо от площади поверхности тела пациента, для унификации расчетов было принято допущение, что пациенты, для которых проводится анализ, имеют массу 75 кг и площадь поверхности тела 1,8 м².

При оценке затрат учитывали дисконтирование на 5 % в год.

Расчет инкрементных соотношений стоимости и эффективности проводили с определением показателя ICER, описанного ранее. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$ICER = (DC1 - DC2)/(Ef1 - Ef2),$$

где DC1 – прямые затраты на применение рассматриваемого режима терапии (Pola-R-СНР или А-AVD); DC2 – затраты на исходный режим терапии (R-СНОР или АВVD соответственно); Ef1 – выживаемость без прогрессии на фоне режима Pola-R-СНР или А-AVD; Ef2 – выживаемость без прогрессии на фоне режима R-СНОР или АВVD соответственно.

В рамках проводимого анализа была выполнена оценка чувствительности при многократном изменении входных параметров – стоимости сравниваемых препаратов и эффективности терапии.

Результаты

Исходные показатели выживаемости без прогрессии для режимов терапии, учитываемых при проведении анализа, приведены в табл. 2, 3. Значения представлены в процентах. Средневзвешенную выживаемость без прогрессии пациентов в рамках горизонта исследования оценивали, как описано в разделе «Материалы и методы». В табл. 5 приведены результат пересчета показателей выживаемости без прогрессии на циклы и значения коэффициентов прогрессирования.

В табл. 6 приведены результаты определения выживаемости без прогрессии (сохраненные годы жизни без прогрессии) при применении сравниваемых медицинских технологий и расчет приращения эффективности (добавленные годы жизни без прогрессии) при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимиотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

Расчет стоимости лекарственных средств на 1 введение приведен в табл. 7. Для препарата ритуксимаб существуют 3 варианта упаковки: 100 мг № 2, 300 мг

Таблица 5. Выживаемость без прогрессии и коэффициенты прогрессирования (k) для сравниваемых режимов терапии

Table 5. Progression-free survival and progression coefficients (k) for compared regimens

Режим терапии Therapy regimen	Доля пациентов в состоянии «выживаемость без прогрессии», % Proportion of patients in "progression-free survival" state, %	Число циклов Cycles	Длительность цикла, дни Cycle duration, days	k
Pola-R-СНР (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-СНР (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	76,7	34,8	21	0,0076
R-СНОР (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) R-СНОР (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	70,2	34,8	21	0,0102
А-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	82,2	65,0	28	0,0030
АВVD (блеомицин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	75,3	65,0	28	0,0044

Таблица 6. Сохраненные и добавленные годы жизни без прогрессии при применении сравнимых медицинских технологий

Table 6. Progression-free life-years saved and gained with comparable medical technologies

Режим терапии Therapy regimen	Сохраненные годы жизни без прогрессии Progression-free life- years saved	Добавленные годы жизни без прогрессии (приращение эффективности) Progression-free life-years gained (incremental efficiency)
1-я линия терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой 1 st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma		
Pola-R-CHP (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	2,48	0,14
R-CHOP (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	2,34	
1-я линия терапии пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина 1 st line therapy for patients with classic CD30 ⁺ Hodgkin's lymphoma		
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	2,83	0,07
ABVD (блеомицин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	2,76	

и 500 мг. Согласно допущению масса тела пациентов, учитываемая в анализе, составляет 75 кг. При этой массе потребность в препарате ритуксимаб составит 675 мг. Поскольку неиспользованный остаток препарата из флакона выбрасывается и препарат в дозе 100 мг (10 мл, 10 мг/мл) выпускается в упаковке по 2 шт, необходимое количество препарата можно получить с помощью нескольких комбинаций флаконов:

- 7 флаконов по 100 мг (3,5 упаковки);
- 4 флакона по 100 мг (2 упаковки) + 1 флакон 300 мг;
- 1 флакон по 100 мг (0,5 упаковки) + 2 флакона 300 мг;
- 2 флакона по 100 мг (1 упаковка) + 1 флакон 500 мг.

При этом лекарственные затраты в первых 3 вариантах будут одинаковыми, а в последнем несколько выше, в связи с чем использовали среднее значение (см. табл. 7).

Для препарата бендамустин возможны 2 комбинации флаконов:

- 3 флакона по 25 мг + 1 флакон по 100 мг;
- 2 флакона по 100 мг.

Однако во втором случае будет перерасход препарата и затраты на введение будут выше, чем в первом (см. табл. 7). Для расчетов использовали первую комбинацию.

Затраты на применение сравнимых режимов терапии определяли для каждого цикла, умножая лекарственные затраты на 1 цикл на коэффициент дисконтирования и на спрогнозированную долю пациентов, находящихся в состоянии «выживаемость без прогрес-

сии», т.е. продолжающих получать терапию. При этом учитывали, что пациенты с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, получали полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб в течение 6 циклов. Пациенты с неблагоприятным риском рецидива или первичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесшие аутологичную трансплантацию стволовых клеток, получали брентуксимаб ведотин в течение 16 циклов. Поскольку введение плацебо не влияет на эффективность терапии (т.е. фактически равноценно отсутствию лечения), затраты на введение плацебо не учитывали.

В табл. 8 приведены результаты расчета затрат на применение сравнимых медицинских технологий и приращение затрат при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимиотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

В табл. 9 приведены результаты расчета ICER (стоимости добавленного года жизни без прогрессии) для сравнимых медицинских технологий, показана разница ICER для препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) для 1-й линии терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и препарата брентуксимаб ведотин в комбинации с доксорубицином, винбластином

Таблица 7. Лекарственные затраты в составе сравниваемых медицинских технологий

Table 7. Medicinal costs in compared medical technologies

Препарат Drug	Упаковка Package	Доза на введение Dose per administ- ration	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Потребность в препа- рате на введение Need for a drug per administration		Лекарственные затраты на 1 введение, руб. Medicinal costs per 1 injection, rubles	Лекарственные затраты на 1 введение, среднее значение, руб. Medicinal costs per 1 injection, average value, rubles	
				доза, мг dose, mg	число упаковок number of packages			
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	140 мг 140 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	1	642 576,73	—	
Ритуксимаб Rituximab	Вариант 1 Variant 1							
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м ² 375 mg/m ²	1	675	7	58 751,00	59 475,78	
	Вариант 2 Variant 2							
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м ² 375 mg/m ²	1	675	4	58 751,00		
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				1			
	Вариант 3 Variant 3							
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м ² 375 mg/m ²	1	675	1	58 751,00		
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				2			
	Вариант 4 Variant 4							
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м ² 375 mg/m ²	1	675	2	61 650,10		
10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1	1							
Винкристин Vincristine	—	1,4 мг/м ² 1.4 mg/m ²	1	2	—	337,52	—	
Циклофосфамид Cyclophosphamide	200 мг, 500 мг, 1000 мг 200 mg, 500 mg, 1000 mg	750 мг/м ² 750 mg/m ²	1	1350	—	850,50	—	
Доксорубицин Doxorubicin	—	50 мг/м ² 50 mg/m ²	1	90	—	1488,60	—	
Преднизолон Prednisolone	—	100 мг 100 mg	5	100	—	22,00	—	
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	50 мг 50 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	3	406 359,80	—	
Блеомицин Bleomycin	—	10 Ед/м ² 10 U/m ²	2	18	—	1247,40	—	

Окончание табл. 7

End of table 7

Препарат Drug	Упаковка Package	Доза на введение Dose per administ- ration	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Потребность в препа- рате на введение Need for a drug per administration		Лекарственные затраты на 1 введение, руб. Medicinal costs per 1 injection, rubles	Лекарственные затраты на 1 введение, среднее значение, руб. Medicinal costs per 1 injection, average value, rubles
				доза, мг dose, mg	число упаковок number of packages		
Доксорубин Doxorubicin	—	25 мг/м ² 25 mg/m ²	2	45	—	744,30	—
Винбластин Vinblastine	5 мг 5 mg	6 мг/м ² 6 mg/m ²	2	10,8	3	805,20	—
Дакарбазин Dacarbazine	—	375 мг/м ² 375 mg/m ²	2	675	—	2166,75	—

Таблица 8. Лекарственные затраты на применение сравниваемых медицинских технологий в рамках горизонта исследования

Table 8. Medicinal costs for the use of compared medical technologies within the study horizon

Режим терапии Therapy regimen	Затраты на цикл, руб. Costs per cycle, rubles	Затраты в рамках горизонта исследования, руб. Costs within the study horizon, rubles	Приращение затрат, руб. Incremental cost, rubles
1-я линия терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой 1 st line therapy for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma			
Pola-R-СНР (6 циклов: полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) Pola-R-CHP (6 cycles: polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	704 501,61	4 324 348,16	3 759 623,71
Ритуксимаб Rituximab	59 475,78		
R-СНОР (6 циклов: винкристин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин; 2 цикла: ритуксимаб) R-CHOP (6 cycles: vincristine + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin; 2 cycles: rituximab)	62 262,40	564 724,45	
Ритуксимаб Rituximab	59 475,78		
1-я линия терапии пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина 1 st line therapy for patients with classic CD30 ⁺ Hodgkin's lymphoma			
A-AVD (брентуксимаб ведотин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) A-AVD (brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	820 152,10	4 994 816,13	4 791 914,56
ABVD (блеомицин + доксорубин + винбластин + дакарбазин) ABVD (bleomycin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine)	9927,30	202 901,57	

и дакарбазином при лечении пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина.

Как видно из приведенных данных, стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином

и преднизолоном (R-СНР) для 1-й линии терапии взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой составляет 26,9 млн руб., тогда как стоимость добавленного года жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин в комбинации с доксорубицином, винбластином и да-

Таблица 9. Расчет стоимости добавленного года жизни при применении сравниваемых медицинских технологий, разница ICER

Table 9. Calculation of life-year gained cost for compared medical technologies, ICER difference

Препарат Drug	Приращение эффективности, лет Incremental efficiency, years	Приращение затрат, руб. Incremental cost, rubles	ICER, руб. ICER, rubles	Разница ICER, руб. ICER difference, rubles	Разница ICER, % ICER difference, %
Полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин Polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin	0,14	3 759 623,71	26 854 455,07	-41 601 467,21	-60,8
Брентуксимаб ведотин + доксоруби- цин + винбластин + дакарбазин Brentuximab vedotin + doxorubicin + vinblastine + dacarbazine	0,07	4 791 914,56	68 455 922,28		

Примечание. ICER – инкрементный показатель «затраты–эффективность» (здесь – стоимость добавленного года жизни).
Note. ICER – incremental cost–effectiveness ratio (here is the cost of life-year gained).

карбазином при лечении пациентов с классической CD30⁺-лимфомой Ходжкина – 68,5 млн руб. ICER при применении полатузумаба ведотина для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы на 60,8 % (или 41,6 млн руб.) ниже, чем таковой при использовании брентуксимаба ведотина для терапии классической лимфомы Ходжкина.

Таким образом, стоимость добавленного года жизни без прогрессии (ICER) при использовании уже включенного в перечень ЖНВЛП препарата брентуксимаб ведотин для лечения заболевания в рамках того же класса МКБ-10 значительно (более чем в 2 раза) превышает стоимость добавленного года жизни при применении препарата полатузумаб ведотин. В соответствии с прецедентным подходом, поскольку показатель ICER для рассматриваемого препарата значительно ниже такового для препарата сравнения, уже включенного в перечень ЖНВЛП и обеспечиваемого за счет бюджетных средств, уровень затрат на рассматриваемый препарат полатузумаб ведотин, применяемый в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНП) у взрослых пациентов в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является фармакоэкономически приемлемым. Следовательно, включение

препарата полатузумаб ведотин в перечень ЖНВЛП экономически целесообразно.

Заключение

Полученные результаты клинико-экономического анализа продемонстрировали, что применение лекарственного средства полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-СНП) у взрослых пациентов для 1-й линии лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы экономически целесообразно. Использование прецедентного подхода показало, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин на 60,8 % меньше стоимости добавленного года жизни без прогрессии при использовании препарата брентуксимаб ведотин для лечения пациентов с CD30⁺-классической лимфомой Ходжкина. Поскольку брентуксимаб ведотин включен в перечень ЖНВЛП и обеспечивается за счет бюджетных средств, затраты на его применение считаются приемлемыми. Таким образом, включение препарата полатузумаб ведотин в перечень ЖНВЛП и обеспечение этим препаратом пациентов за счет бюджетных средств фармакоэкономически обоснованно и целесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin’s lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16(8):2780–95. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v116–25. DOI: 10.1093/annonc/mdv304

4. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстранодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. Subortseva I.N. Clinical and biological features of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.).
5. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2373–80. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2493
6. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
7. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):154–64. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164 Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. Analysis of the regional register of patients with diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and problems of immunochemotherapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(2):154–64. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
8. Nagle S.J., Woo K., Schuster S.J. et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88(10):890–4. DOI: 10.1002/ajh.23524
9. Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. (In Russ.).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Полайви (полатузумаб ведотин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de777901-accd-494c-aea9-18752c979552&t=. Instructions for medical use of the drug Polivy (polatuzumab vedotin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de777901-accd-494c-aea9-18752c979552&t=. (In Russ.).
11. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm>.
12. Проблемы терапии первично-рефрактерной и рецидивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция консультационного совета. *Клиническая онкогематология* 2020;13(1):112–4. Challenges in the Treatment of Primary Refractory and Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Russian Federation. What will the future hold? Resolution of the advisory board. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(1):112–4. (In Russ.).
13. Постановление Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Decree of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 28.08.2014 (as amended on 03.12.2020) “On Approval of the Rules for the Formation of the Lists of Medicinal Products for Medical Use and the Minimum Range of Medicinal Products Necessary for the Provision of Medical Assistance”. (In Russ.).
14. Постановление Правительства Российской Федерации № 2021 от 03.12.2020 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Decree of the Government of the Russian Federation No. 2021 dated 03.12.2020 “On Amendments to the Rules for the Formation of the Lists of Medicinal Products for Medical Use and the Minimum Range of Medicinal Products Necessary for the Provision of Medical Assistance”. (In Russ.).
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Адцетрис (брентуксимаб ведотин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. Instructions for medical use of the drug Adcetris (brentuximab vedotin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. (In Russ.).
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
17. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(4):351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
18. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e410–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: *Lancet Haematol* 2022;9(2):e91.
19. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 25.12.2022). <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (date of the application 25.12.2022). (In Russ.).
20. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2022 год. М., 2021. Tariff agreement for payment for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance of Moscow for 2022. Moscow, 2021. (In Russ.).

ORCID автора / ORCID of author

И.Н. Дьяков / I.N. Dyakov: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.01.2023. **Принята к публикации:** 22.02.2023.
Article submitted: 10.01.2023. **Accepted for publication:** 22.02.2023.