



МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Фармакоэкономический анализ применения гилтеритиниба в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов с мутацией гена *FLT3*

Pharmacoeconomic Analysis of Gilteritinib in the Therapy of Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with *FLT3* Mutation

А.С. Колбин^{1,2}, Ю.М. Гомон¹, Ю.Е. Балыкина²,
М.А. Проскурин²

AS Kolbin^{1,2}, YuM Gomon¹, YuE Balykina²,
MA Proskurin²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹ IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

² Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Появление в клинической практике FLT3-таргетных лекарственных средств (ЛС) изменило подходы к ведению пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с *FLT3*-мутацией. Одним из них является гилтеритиниб, одобренный FDA в 2018 г. в качестве средства выбора для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным ОМЛ с мутацией *FLT3*.

Background. The implementation of new FLT3-targeted drugs in clinical practice has changed the approaches to the management of patients with acute myeloid leukemias (AML) with *FLT3* mutation. One of these drugs is gilteritinib, approved by FDA in 2018 as a drug of choice in the therapy of adult patients with relapsed/refractory AML with *FLT3* mutation.

Цель. Оценка экономической целесообразности использования гилтеритиниба для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с мутацией *FLT3*.

Aim. To assess the economic feasibility of gilteritinib in the therapy of adult patients with relapsed/refractory AML with *FLT3* mutation.

Материалы и методы. Проведено фармакоэкономическое моделирование с построением марковской модели и модели дерева решений. Рассчитан инкрементный показатель «затраты-эффективность» (ICER) относительно показателя эффективности «общая выживаемость». Его значения соотнесены со значениями данного показателя, рассчитанными для выбранного в качестве референтного ЛС венетоклакса, который используется в этой же популяции пациентов как препарат первой линии при наличии противопоказаний к проведению высокодозной химиотерапии и уже включен в перечень жизненно важных ЛС. Проведен анализ влияния на бюджет.

Materials & Methods. Pharmacoeconomic modelling was based on Markov and decision-tree models. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated relative to the efficiency indicator “overall survival”. Its values were compared with those calculated for venetoclax as reference drug, which has been already included in Essential Drug List and used as a first-line drug in this population if high-dose chemotherapy therapy is contraindicated. A Budget Impact Analysis has been made.

Результаты. Продемонстрировано, что применение гилтеритиниба является не только более эффективной в отношении общей выживаемости пациентов (медиана 9,3 vs 5,6 мес.), но и более затратной (7 408 108 vs 1 685 356 р. в год) стратегией в сравнении с применяемыми в настоящее время режимами полихимиотерапии. В то же время разница в значениях ICER с венетоклаксом составила +4,89 % общих затрат. Анализ влияния на бюджет показал, что суммарная экономическая нагрузка от внедрения гилтеритиниба в клиническую практику за 3 года составит 8 628 658 505 р.

Results. Gilteritinib proved to be not only more effective in terms of overall survival (median 9.3 vs. 5.6 months), but also more cost-intensive (7,408,108 vs. 1,685,356 rubles a year) compared to the currently used polychemotherapy regimens. However, the difference of ICER with venetoclax was +4.89 % of total costs. The Budget Impact Analysis showed that the total economic load of implementing gilteritinib in clinical practice throughout 3 years will be 8,628,658,505 rubles.

Заключение. Применение гилтеритиниба для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с мутацией *FLT3* экономически приемлемо и целесообразно.

Ключевые слова: гилтеритиниб, *FLT3*-мутация, острые миелоидные лейкозы, фармакоэкономика, инкрементный показатель «затраты-эффективность».

Получено: 8 июля 2021 г.

Принято в печать: 21 ноября 2021 г.

Для переписки: Юлия Михайловна Гомон, д-р мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(911)960-62-68; e-mail: gomonmd@yandex.ru

Для цитирования: Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения гилтеритиниба в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов с мутацией гена *FLT3*. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):85–96.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-85-96

Conclusion. Gilteritinib therapy is economically feasible and viable for adult patients with relapsed/refractory AML with *FLT3* mutation.

Keywords: gilteritinib, *FLT3* mutation, acute myeloid leukemias, pharmacoeconomics, incremental cost-effectiveness ratio.

Received: July 8, 2021

Accepted: November 21, 2021

For correspondence: Yuliya Mikhailovna Gomon, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(911)960-62-68; e-mail: gomonmd@yandex.ru

For citation: Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, Proskurin MA. Pharmacoeconomic Analysis of Gilteritinib in the Therapy of Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with *FLT3* Mutation. Clinical oncohematology. 2022;15(1):85–96. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-85-96

ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [1].

Развитие ОМЛ является следствием мутации в ДНК клоногенной кроветворной клетки. В результате этого нарушается контроль за клеточным циклом, изменяется процесс транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. Мутации в гене *fms*-связанной тирозинкиназы 3 (*fms*-related tyrosine kinase, *FLT3*) обнаруживают при многих вариантах ОМЛ и относят к мутациям 1-го класса, т. е. к тем, которые определяют преимущество опухолевых клеток в пролиферации и/или выживании.

Рецептор *FLT3* (CD135) относится к семейству клеточных белков, которые сочетают в себе функции рецептора и внутриклеточной тирозинкиназы. Они играют важную роль в пролиферации и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток. Ген *FLT3* расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q12.2) и кодирует белок *FLT3*. Мутации гена *FLT3* выявляются примерно у 25 % пациентов с ОМЛ и считаются одними из чаще всего обнаруживаемых мутаций. Наиболее распространенным вариантом этих мутаций является внутренняя tandemная дупликация гена *FLT3*, приводящая к неконтролируемой активации рецептора и пролиферации клеток и определяющая неблагоприятный прогноз заболевания [1, 2].

Появление в клинической практике *FLT3*-таргетных препаратов изменило подходы к ведению пациентов данной группы. В настоящее время в Рос-

сийской Федерации зарегистрировано лекарственное средство (ЛС) мидостаурин для терапии впервые выявленного положительного по *FLT3*-мутации ОМЛ у взрослых в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией и последующей поддерживающей монотерапией. Другой мультикиназный ингибитор *FLT3* — гилтеритиниб — одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2018 г. в качестве ЛС выбора для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным ОМЛ с *FLT3*-мутацией.

Цель исследования — оценить экономическую целесообразность использования гилтеритиниба для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с мутацией *FLT3*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология

Согласно российским клиническим рекомендациям «Острые миелоидные лейкозы» (2020 г.), заболеваемость ОМЛ в РФ составляет порядка 5000 человек, а частота обнаружения мутации гена *FLT3* — 25 %, что соответствует 1250 впервые выявленным пациентам с ОМЛ с *FLT3*-мутацией ежегодно [1].

При прогнозировании популяции пациентов с рецидивами или рефрактерностью к ЛС первой линии терапии ОМЛ с *FLT3*-мутацией (согласно российским клиническим рекомендациям, это даунорубин/цитарабин в комбинации с мидостаурином) использовались данные рандомизированного двойного слепого исследования III фазы индукционной (даунорубин/цитарабин) и консолидирующей (высокие дозы цитарабина) химиотерапии в сочетании с мидостаурином или плацебо у впервые выявленных пациентов моложе 60 лет с ОМЛ с мутацией *FLT3* [3]. В иссле-

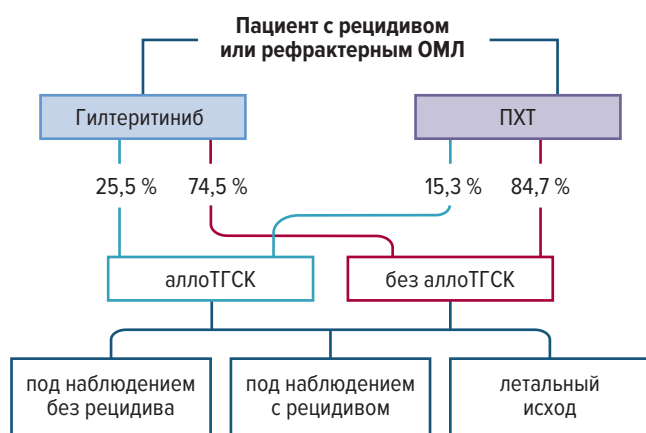


Рис. 1. Модель рецидива или рефрактерной формы ОМЛ с *FLT3*-мутацией

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПХТ — полихимиотерапия.

Fig. 1. Model of relapsed/refractory AML with *FLT3* mutation
аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ОМЛ — acute myeloid leukemia; ПХТ — polychemotherapy.

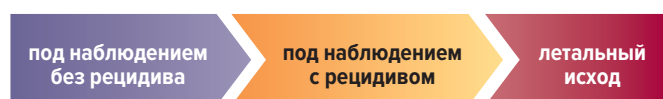


Рис. 2. Марковская модель ОМЛ

Fig. 2. Markov model of AML

довании продемонстрировано, что частота случаев рефрактерности или рецидивов ОМЛ при проведении терапии составляет 41 %.

Таким образом, при расчете экономических последствий внедрения гилтеритиниба в клиническую практику учтено, что ежегодно в Российской Федерации насчитывают порядка 512 новых случаев с рефрактерностью или рецидивами ОМЛ у пациентов с *FLT3*-мутацией. Медиана возраста заболевших, согласно российским клиническим рекомендациям «Острый миелоидный лейкоз» (2020 г.), составляет 65 лет [1].

При построении фармакоэкономической модели рецидива/рефрактерного варианта ОМЛ с *FLT3*-мутацией учитывали российские клинические рекомендации по ведению пациентов с ОМЛ [1]. Ввиду того, что проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) после первоначального лечения значимо влияет на общую выживаемость (ОВ) пациентов, модель дерева решений построена с учетом вероятности проведения аллоТГСК как ключевого события в лечении пациента с рецидивом или рефрактерной формой ОМЛ [4]. Кроме того, при моделировании марковских циклов учтены три потенциально возможных состояния пациента с ОМЛ: «под наблюдением без рецидива», «под наблюдением с рецидивом», «летальный исход» (рис. 1 и 2).

Таким образом, модель рецидива или рефрактерной формы ОМЛ состоит из дерева решений, за которым следует трехэтапная марковская модель.

На стадии дерева решений пациенты распределяются согласно тому, получили ли они аллоТГСК или нет. Далее пациенты могут оказаться в трех состояниях: «под наблюдением без рецидива», «под наблюдением с рецидивом» или «летальный исход». Сведения о вероятности каждого из событий получены на основании данных об общей и безрецидивной выживаемости в рамках исследования ADMIRAL [5]. Пациенты в отсутствие рецидива получают текущую терапию (гилтеритиниб либо химиотерапия в высоких/стандартных дозах противоопухолевых средств) с или без аллоТГСК. Пациенты после перехода в состояние «остается под наблюдением с рецидивом» получают паллиативную помощь.

В рамках оценки экономической эффективности выполнен расчет коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) по формуле:

$$\text{CER} = 3 / \text{Эф}, \quad (1)$$

где 3 — затраты, Эф — эффективность.

При этом доминантной оказывается стратегия, которая при наименьших затратах имеет наибольшую эффективность. В ситуации, когда при больших затратах отмечается и большая эффективность одной из стратегий, проводят расчет инкрементного показателя «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). Расчет осуществляется по формуле:

$$\text{ICER} = (3 \text{ метода } 1 - 3 \text{ метода } 2) / (\text{Эф метода } 1 - \text{Эф метода } 2), \quad (2)$$

где 3 — затраты, Эф — эффективность.

ICER — соотношение затрат и эффективности, демонстрирующее, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении более эффективного ЛС. Данный показатель рассчитывается для более эффективного и дорогого ЛС, т. е. в случае, если клиническая эффективность рассматриваемого ЛС статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения (референтного), при этом затраты на терапию рассматриваемым ЛС выше затрат на терапию референтным препаратом.

Согласно «Методическим рекомендациям по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата» ЦЭКМП, «рассчитанный для рассматриваемого лекарства ICER сравнивают с аналогичным показателем для ЛС, выбранного в качестве препарата сравнения и включенного в перечень. В случае, если предлагаемое ЛС не имеет аналогов в перечнях лекарственных препаратов для медицинского применения (представляет собой новый подход к лечению), сравниваются инкрементные показатели предлагаемого ЛС и уже включенных в анализируемый перечень ЛС, применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра. При этом должны сравниваться значения ICER, рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.)» [6].

С целью сравнить полученные значения ICER был проведен расчет референтных значений данного

показателя, учтенных при оценке стоимости дополнительной эффективности ЛС, которое зарегистрировано в РФ в качестве средства первой линии терапии ОМЛ и входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Гилтеритиниб является единственным ЛС, зарегистрированным для лечения пациентов с рецидивом или рефрактерной формой ОМЛ, и не имеет аналогов в перечнях ЛС для медицинского применения. В таком случае «сравниваются инкрементные показатели предлагаемого ЛС и уже включенных в анализируемый перечень ЛС, применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра» [6]. В перечне ЖНВЛП в числе ЛС, используемых при ОМЛ, включен венетоклакс, значение стоимости дополнительной эффективности которого выбрано в качестве референтного.

В работе выполнен односторонний анализ чувствительности полученных результатов с отклонением ключевых параметров модели (стоимости и эффективности сравниваемых стратегий).

Кроме того, проведен анализ влияния на бюджет (АВБ), суть которого заключается в сравнении прямых медицинских затрат в текущей медицинской практике (когда рассматриваемый ЛС не включен в перечень) и в перспективе — при включении ЛС в перечень (ожидаемая моделируемая практика) — с проведением вероятностного анализа чувствительности его результатов (отклонение ключевых параметров — численность больных и стоимость ЛС). Горизонт моделирования — 3 года.

Сведения об эффективности, учтенные при моделировании

Сведения об эффективности гилтеритиниба, а также ЛС сравнения получены на основании единственного исследования III фазы ADMIRAL («Открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы ASP2215 в сравнении с терапией «спасения» у пациентов с рецидивами/рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3») с прямым сравнением альтернативных стратегий [5]. В исследование включен 371 пациент старше 18 лет с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с FLT3-мутацией. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, эффективность гилтеритиниба в отношении ОВ статистически значимо выше в сравнении со стандартной полихимиотерапией (ПХТ): медиана ОВ составила 9,3 и 5,6 мес. соответственно.

Сведения о затратах, учтенные при моделировании

При проведении исследования учтены следующие виды затрат.

- 1. Прямые медицинские затраты:
 - стоимость ЛС, использованных для лечения;
 - стоимость купирования серьезных нежелательных явлений;
 - стоимость аллотГГСК;
 - паллиативная помощь в случае повторного рецидива.
- 2. Прямые немедицинские затраты включали выплаты пациентам в связи с инвалидностью. При расчетах учитывали, что ввиду значительно выраженных нарушений функций системы крови и других систем, вызванных заболеванием и высокотоксичной терапией, а также неблагоприятного прогноза пациенты с рефрактерными формами и рецидивами ОМЛ являются инвалидами 1-й группы.
- 3. Косвенные расходы не учитывали, поскольку принято в расчет, что все пациенты с ОМЛ нетрудоспособны в силу инвалидности.

При расчетах учтено, что рекомендуемая начальная доза гилтеритиниба составляет 120 мг внутрь 1 раз в сутки. Ввиду того, что ЛС выпускают в виде таблеток для приема внутрь, прием возможен в амбулаторных условиях. Тем не менее в связи с необходимостью практически ежедневного мониторингования состояния кроветворения на начальных этапах терапии, а также диагностики осложнений заболевания предполагают, что прием ЛС осуществляется в течение первых 2 мес. в условиях стационара. Далее, при стабилизации состояния пациента, лечение продолжается амбулаторно. При отсутствии прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности рекомендуют лечение в течение как минимум 6 мес.

Расчет стоимости ЛС проведен на основании предельной отпускной цены производителя согласно Государственному реестру предельных отпускных цен с учетом надбавок, установленных законодательством Российской Федерации, — ставки НДС (10 %) и размера средней оптовой надбавки к ценам на ЖНВЛП [7]. В случае отсутствия зарегистрированных в установленном порядке цен на ЛС при расчетах учтены средние взвешенные цены на закупаемые ЛС по данным электронных площадок, на которых проводятся электронные аукционы по закупке ЛС для государственных и муниципальных нужд [8].

Расчет прямых медицинских затрат проводится на основании средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи согласно Программе государственных гарантий оказания медицинской помощи (ПГГ) [9]. Согласно ПГГ, норматив финансовых затрат при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара в 2020 г. составляет 34 713,7 р.

Согласно методическим рекомендациям Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС), стоимость стационарного лечения определяют по формуле [10]:

$$CC = НФЗ \times КЗ \times ПК \times КД, \tag{3}$$

где CC — стоимость 1 случая госпитализации в стационар, НФЗ — норматив финансовых затрат, КЗ — коэффициент относительной затратоемкости, ПК — по-

Таблица 1. Результаты оценки клинической эффективности гилтеритиниба в сравнении с ПХТ [5]

Показатель	Гилтеритиниб	ПХТ	p
Медиана ОВ, мес.	9,3 (95% ДИ 7,7–10,7)	5,6 (95% ДИ 4,7–7,3)	< 0,001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; ПХТ — полихимиотерапия.

правочный коэффициент, КД — коэффициент дифференциации.

Учитывали, что поправочный коэффициент для круглосуточного стационара составляет 0,6. Коэффициент дифференциации был признан равным 1.

Расчет средней стоимости законченного случая на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) осуществлен на основании нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи по соответствующему профилю ВМП для соответствующей модели пациента, вида и метода лечения [9].

При расчете затрат учтено, что аллоТГСК, согласно ПГГ (2020), осуществляется в рамках тарифа ВМП № 61 «Трансплантация костного мозга аллогенная» (длительность случая, согласно тарифу, составляет 120 дней) [9]. ПХТ осуществляется в рамках тарифа ВМП № 24 «Комплексная высокодозная химиотерапия (включая эпигеномную терапию) острых лейкозов, лимфом высокой степени злокачественности, рецидивов и рефрактерных форм лимфо- и миелопролиферативных заболеваний», включающего проведение высокодозной химиотерапии, применение таргетных лекарственных средств с поддержкой ростовыми факторами, использование компонентов крови, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов и методов афферентной терапии (длительность случая, согласно тарифу, составляет 180 дней) с последующим проведением поддерживающей терапии в период ремиссии заболевания, согласно тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС) [9, 10].

Согласно инструкции по медицинскому использованию ЛС, гилтеритиниб назначают в дозе 120 мг 1 раз в сутки. В течение всего времени приема препарата ежемесячно необходим контроль биохимического анализа крови, включая определение креатинфосфокиназы, проведение ЭКГ (выполняют до начала лечения гилтеритинибом, на 8-й и 15-й дни 1-го цикла и до начала следующих 3 мес. лечения).

Лечение продолжают до достижения эффекта или развития неприемлемой токсичности. Ответ может

быть отсроченным, поэтому длительность лечения должна составлять как минимум 6 мес.

В случае планирования аллоТГСК лечение гилтеритинибом прекращают за неделю до начала кондиционирования. Лечение может быть возобновлено через 30 дней после выполнения аллоТГСК при условии ее успешности.

При расчете затрат у пациентов со статусом «остается под наблюдением с рецидивом» учтены стандарты оказания медицинской помощи больным с ОМЛ — модель пациента «рецидив или первичная рефрактерность» [11].

В табл. 2 представлены расчеты затрат в связи со статусом пациента «с рецидивом или рефрактерностью ОМЛ», учтенные при моделировании. При расчете стоимости купирования нежелательных явлений (НЯ) рассматривались только серьезные НЯ, при этом учитывалось, что все из них потребовали госпитализации пациента.

Затраты в связи с оказанием медицинской помощи пациентам со статусом «остается под наблюдением с рецидивом» регламентируются приказом Минздрава № 345н и Минтруда № 372н «Положение об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». Согласно данному положению, «ухудшение общего состояния, физической и/или когнитивной функции на фоне прогрессирования неизлечимого заболевания и неблагоприятный прогноз развития заболевания, несмотря на оптимально проводимое специализированное лечение», служит показанием к оказанию паллиативной медицинской помощи [13]. Стоимость 1 дня госпитализации в отделения паллиативной помощи согласно ПГГ составляет 2099,8 р.

При расчетах прямых немедицинских затрат учитывали, что ежемесячная выплата устанавливается и выплачивается в порядке, определенном статьей 28.1

Таблица 2. Затраты на оказание медицинской помощи пациентам со статусом «остается под наблюдением без рецидива»

Медицинская помощь	Частота предоставления, %	Стоимость, рубли	Источник
ПХТ ± аллоТГСК			
АллоТГСК (120 дней)	15,3	3 252 410	[3, 9]
Время до аллоТГСК, мес.	4		[3]
ПХТ, круглосуточный стационар (180 дней)	—	341 867	[9]
Наблюдение по истечении 180-дневного периода ПХТ или 120-дневного периода после аллоТГСК			
Клинический анализ крови	1 раз в месяц	1000	[1, 12]
Миелограмма	1 раз в 3 мес.	1500 (стерильная пункция) + 2700 (миелограмма)	
Консультация гематолога	1 раз в месяц	1500	
Гилтеритиниб ± аллоТГСК			
АллоТГСК (120 дней)	25,5	3 252 410	[3, 9]
Предполагаемый срок госпитализации около 2 мес.	—	177 873	[9]
Время до аллоТГСК, мес.	3		[3]
Гилтеритиниб, упаковка № 84 (до аллоТГСК и через 1 мес. после нее либо весь период лечения без перерыва в случае без аллоТГСК)	—	1 073 790	ASTELLAS

Таблица 2. Окончание

Наблюдение после 2 мес. пребывания в стационаре (без аллоТГСК) и после выполнения аллоТГСК (≥ 6 мес., затем согласно протоколу наблюдения после ПХТ)				
Процедура	Частота предоставления	Стоимость единицы, рубли	Источник	
Клинический анализ крови	3 раза в неделю	1000	[1, 12]	
Биохимический анализ крови	3 раза в неделю	1000		
Коагулограмма (АЧТВ, ПТВ)	1 раз в неделю	850		
Общий анализ мочи	1 раз в неделю	400		
Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2	1 раз в 3 мес.	380		
Антитела к HCV, HBsAg	1 раз в 3 мес.	715		
Цитологическое исследование мазка костного мозга	1 раз в 3 мес.	1500 (стерильная пункция) + 2700 (миелограмма)		
ЭКГ	Ежемесячно	300		
ЭхоКГ	Ежемесячно	1200		
Рентгенография грудной клетки	1 раз в месяц	1000		
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в месяц	900		
Консультация гематолога	1 раз в месяц	1500		
Затраты, связанные с развитием серьезных НЯ				
НЯ	Частота НЯ при терапии гилтеритинибом, %	Частота НЯ при ПХТ, %	Коэффициент затратоемкости*	Источник
Пневмония	10,6	3,7	1,28	[3, 9]
Фебрильная нейтропения	30,9	8,3	4,51	
Перикардит	0,4	0,0	2,38	
Абдоминальный болевой синдром	0,4	0,0	1,20	
Перфорация толстой кишки	0,4	0,0	2,49	
Холецистит	0,4	0,0	3,00	
Инфекции кожи и мягких тканей	0,4	0,0	1,38	
Геморрагический инсульт	0,4	0,0	2,82	
Легочное кровотечение	0,0	0,9	0,85	
Делирий	0,0	0,9	0,99	
Острая почечная недостаточность	0,4	0,0	1,66	
Анемия	3,3	0,0	5,32	
Буллезный дерматоз	0,4	0,0	0,74	
Сепсис	1,2	0,0	3,12	
Лихорадка	13,0	0,9	1,18	
Тошнота	0,8	0,0	1,04	
Повышение печеночных аминотрансфераз	9,4	0,0	0,86	
Диарея	4,1	0,0	1,04	
Гипокалиемия	0,0	0,9	0,73	
Слабость	1,6	0,9	0,73	
Тромбоцитопения	2,0	0,0	2,85	
Головная боль	2,0	0,0	1,12	
Рвота	0,4	0,0	1,04	
Нейтропения	2,8	0,9	2,85	
Боль в животе	0,8	0,0	1,04	
Лейкопения	0,4	0,0	2,85	
Гипотензия	2,4	0,9	0,73	
Гипергликемия	0,0	0,9	1,40	
Стоматит	0,4	0,9	0,79	
Гипофосфатемия	0,4	0,0	0,73	
Артериальная гипертензия	0,4	0,9	0,73	
Артралгия	1,2	0,0	0,73	

HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HCV — вирус гепатита С; аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; НЯ — нежелательное явление; ПГГ — Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи; ПТВ — протромбиновое время; ПХТ — полихимиотерапия; ЭхоКГ — эхокардиография.
* Коэффициент затратоемкости указан согласно ПГГ на 2020 г. в случаях оказания медицинской помощи в условиях стационара.

Таблица 3. Моделирование популяции пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ при внедрении в клиническую практику гилтеритиниба (горизонт моделирования 3 года)

Год	Текущая практика (ПХТ), %	Перспектива внедрения гилтеритиниба, %
0-й	100	0
1-й	75	25
2-й	25	75
3-й	0	100

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПХТ — полихимиотерапия.

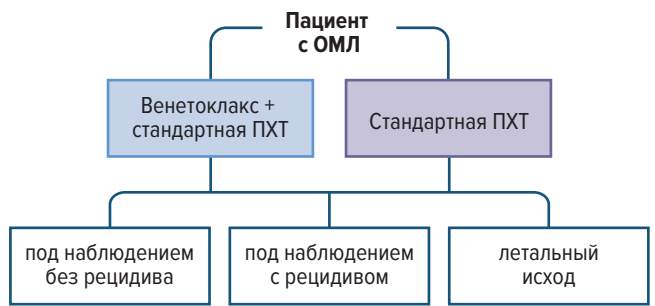


Рис. 3. Модель ОМЛ, использованная при проведении фармакоэкономического анализа применения венетоклакса в качестве первой линии терапии у пациентов с ОМЛ, которым противопоказана высокодозная химиотерапия

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПХТ — полихимиотерапия.

Fig. 3. AML model used for pharmacoeconomic analysis of venetoclax as first-line therapy in AML patients with contraindication to high-dose chemotherapy

ОМЛ — acute myeloid leukemia; ПХТ — polychemotherapy.

Таблица 4. Результаты оценки клинической эффективности венетоклакса в терапии первой линии ОМЛ при невозможности проведения высокодозной химиотерапии [23]

Показатель	Венетоклакс + азациитидин	Азациитидин + плацебо	p
Медиана ОВ, мес.	14,1 (95% ДИ 10,7–19,3)	9,6 (95% ДИ 6,8–13,0)	< 0,001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

ФЗ № 181 «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 г., а ее минимальный размер с учетом всех выплат составляет 14 451,32 р. [14].

При расчетах применялось ежегодное дисконтирование затрат и эффектов, равное 5 %.

Моделирование популяции пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ за 3-летний период при внедрении гилтеритиниба в клиническую практику, использованное при проведении АБВ, представлено в табл. 3.

Расчет референтного ICER

В рамках оценки референтного ICER был рассчитан показатель для венетоклакса с определением разницы в процентах с соответствующим показателем для гилтеритиниба. Согласно регистрации, венетоклакс «в комбинации с азациитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина по-

казан пациентам с впервые диагностированным ОМЛ, которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или пожилым возрастом» [7].

Средний возраст при постановке диагноза ОМЛ составляет более 68 лет, поэтому большинство пациентов с ОМЛ получают менее интенсивные варианты лечения [15, 16]. Как правило, применяются схемы с гипометилирующими агентами (например, азациитидин или децитабин) [17–19]. Частота ответов на цитарабин в низких дозах (LDAC) в качестве первой линии терапии у пожилых пациентов с ОМЛ остается крайне низкой (11–19 %) с медианой ОВ ≤ 6 мес. Это подчеркивает отсутствие высокоэффективных, хорошо переносимых вариантов лечения для пожилых людей с ОМЛ, особенно тех, кто имеет противопоказания к высокоинтенсивной химиотерапии [20–22]. Таким образом, для данной группы пациентов использование венетоклакса в комбинации с азациитидином или децитабином либо с низкими дозами цитарабина является безальтернативной стратегией. В настоящее время данная комбинация ЛС включена в российские клинические рекомендации «Острый миелоидный лейкоз» (2020 г.) в качестве первой линии терапии для пожилых пациентов и пациентов, которые имеют противопоказания к высокодозной химиотерапии [1]. Ранее единственной альтернативой было использование гипометилирующих агентов или цитарабина (монотерапия, малые дозы).

При расчете референтного ICER была построена модель дерева решений и марковская модель ОМЛ у лиц пожилого возраста, имеющих противопоказания к высокодозной химиотерапии. Они включали три состояния: «остается под наблюдением без рецидива», «остается под наблюдением с рецидивом», «летальный исход» (рис. 3).

Марковская модель соответствовала представленной на рис. 2.

При построении модели учтено, что пациенты в состоянии «отсутствие рецидива» получают венетоклакс и азациитидин, а в состоянии «остается под наблюдением с рецидивом» — паллиативную помощь.

Определение эффективности венетоклакса

В качестве критериев эффективности выбрана ОВ, сведения о которой получены на основании рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования сравнения азациитидина и венетоклакса у пациентов с ОМЛ без предшествующего лечения [23]. Результаты исследования приведены в табл. 4.

Определение затрат

Методология определения затрат представлена при построении модели гилтеритиниба. Учитывались прямые медицинские затраты (на проведение ПХТ, купирование НЯ, паллиативную помощь) и немедицинские расходы в связи с выплатами по инвалидности.

Помощь пациентам осуществляют в условиях круглосуточного стационара. Венетоклакс принимают внутрь 1 раз в сутки. Для смягчения синдрома лизиса опухоли в течение 1-го цикла доза венетоклакса составляет 100 мг в 1-й день и 200 мг — во 2-й; це-

Таблица 5. Затраты на оказание медицинской помощи пациентам со статусом «остается под наблюдением без рецидива»

Медицинская помощь	Стоимость, рубли	Источник		
Терапия азацитидином				
В условиях круглосуточного стационара	96 347,85 за каждый 28-дневный цикл	[9, 10]		
Терапия венетоклаксом + азацитидин				
В условиях круглосуточного стационара	96 347,85 за каждый 28-дневный цикл	[9, 10]		
Венетоклакс 400 мг в течение 28 дней	359 289,85*	[7]		
Затраты, связанные с развитием серьезных НЯ				
НЯ	Частота НЯ при терапии венетоклаксом + азацитидин, %	Частота НЯ при терапии азацитидином, %	Коэффициент затратоемкости**	Источник
Пневмония	17	22	1,28	[9, 23]
Фебрильная нейтропения	30	10	4,51	
Анемия	5	4	5,32	
Сепсис	6	8	3,12	
Нейтропения	5	2	2,85	
Фибрилляция предсердий	5	1	0,73	

НЯ — нежелательное явление; ПГГ — Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи; ФФСС — Федеральный фонд социального страхования.

* Стоимость указана без НДС и торговой надбавки.

** Коэффициент затратоемкости указан согласно ПГГ на 2020 г. при оказании медицинской помощи в условиях стационара; согласно методическим рекомендациям ФФСС, стоимость госпитализации рассчитывают как произведение базовой ставки (28 850,94 р.) и коэффициента затратоемкости.

левую дозу 400 мг назначают на 3-й день 1-го цикла и продолжают до 28-го дня. Во всех последующих 28-дневных циклах доза венетоклакса составляет 400 мг ежедневно. Азацитидин назначают в дозе 75 мг/м² поверхности тела подкожно или внутривенно в 1–7-й день каждого 28-дневного цикла.

В табл. 5 представлены расчеты затрат в связи со статусом пациента, учтенным при моделировании. В расчет приняты только серьезные НЯ, при этом учтено, что все из них потребовали госпитализации пациента.

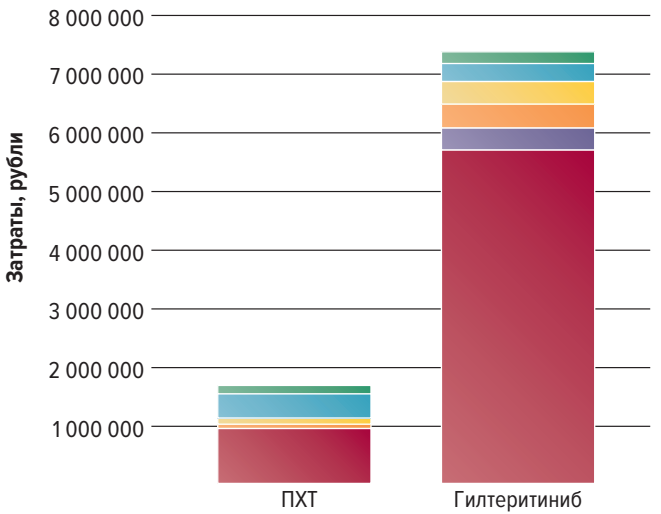
Сведения, учтенные при моделировании прямых немедицинских затрат, приведены в соответствующем разделе, касающемся клинико-экономического моделирования при использовании гилтеритиниба.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 4 представлены суммарные затраты на лечение 1 пациента в год в соответствии с выбранными терапевтическими подходами: ПХТ либо гилтеритиниб.

Как показано на рис. 4, при горизонте моделирования 32 мес. и сравнении гилтеритиниба с ПХТ наибольшие затраты были при стратегии применения гилтеритиниба — 7 408 108 р. Суммарные затраты при использовании ПХТ были в 4,6 раза меньше и составили 1 685 356 р. в расчете на 1 пациента. Разница возникала из-за различной стоимости курса основной терапии: в группе лечения гилтеритинибом затраты на основное ЛС в расчете на 1 пациента составили 5 737 229 р., в то время как аналогичный показатель в группе ПХТ был в 5,8 раза меньше — 976 844 р. Кроме того, в группе гилтеритиниба затраты на купирование серьезных НЯ были равны 397 235 р., что в 10 раз выше аналогичных затрат в группе ПХТ.

Как следует из данных табл. 1 и рис. 4, с точки зрения соотношения затрат и эффективности при рассмотрении медианы ОВ стратегия использования



	ПХТ, рубли	Гилтеритиниб, рубли
Прямые немедицинские затраты	140 611	188 590
Паллиативная помощь	393 713	304 261
Стоимость аллоТГСК	134 357	414 682
Стоимость купирования СНЯ	37 728	397 235
Госпитализация и наблюдение	2104	366 111
Стоимость ЛС	976 844	5 737 229

Рис. 4. Суммарные затраты на лечение в соответствии со стратегиями сравнения в расчете на 1 пациента (горизонт моделирования 32 мес.)
аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ЛС — лекарственное средство; ПХТ — полихимиотерапия; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

Fig. 4. Total treatment costs according to comparative strategies, per patient (modelling horizon 32 months)
аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ЛС — drug; ПХТ — polychemotherapy; СНЯ — serious adverse event.

Таблица 6. Показатели ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 32 мес.)

Стратегия	Общие прямые затраты, рубли	Прирост затрат, рубли	Медиана ОВ, мес.	Прирост	
				эффективности, мес.	ICER, р./мес. ОВ
ПХТ	1 685 356	—	5,6	—	—
Гилтеритиниб	7 408 108	5 722 751	9,3	3,7	1 546 689

ICER — инкрементный показатель «затраты-эффективность»; ОВ — общая выживаемость.

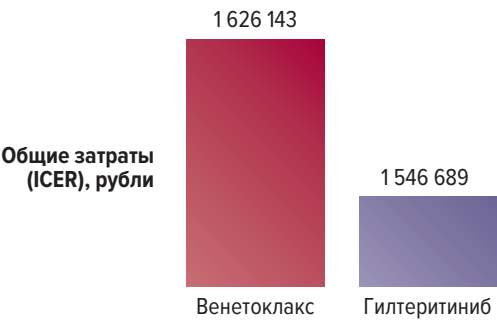


Рис. 5. Результаты сравнительного анализа показателей ICER для гилтеритиниба и венетоклакса (расчет относительно прямых затрат)

Fig. 5. Comparative analysis of gilteritinib and venetoclax ICER (calculated relative to direct costs)

гилтеритиниба была более затратной, но при этом и более эффективной в сравнении с ПХТ. Проведены расчеты ICER, демонстрирующие стоимость дополнительной эффективности терапии гилтеритинибом (табл. 6).

Как видно из представленных в табл. 6 данных, на конец периода моделирования разница в затратах составила 5 722 751 р. на 1 пациента в пользу ПХТ. При этом по показателю медианы ОВ разница в эффективности была равна 3,7 мес. в пользу гилтеритиниба. При таком приросте эффективности соответствующий ICER относительно показателя эффективности ОВ для гилтеритиниба составил 1 546 689 р. в месяц.

Дополнительно было проведено сравнение фармакоэкономических показателей целесообразности применения гилтеритиниба и венетоклакса. Резуль-

таты анализа по сравнению ICER гилтеритиниба и венетоклакса приведены на рис. 5.

Следует отметить, что значение полученного ICER для гилтеритиниба незначительно ниже соответствующего показателя для венетоклакса (см. рис. 5) относительно критерия эффективности ОВ. Так, полученный показатель для гилтеритиниба был ниже референтного ICER для венетоклакса на 4,89 % относительно общих затрат.

С целью проверить результаты анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности.

Анализ чувствительности

На рис. 6 представлены результаты проведенного анализа чувствительности значения ICER при одностороннем изменении ключевых показателей (затрат и эффективности сравниваемых стратегий).

Как видно из представленных на рис. 6 данных, при отклонении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛС, стратегия применения гилтеритиниба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной при сравнении со стратегией ПХТ. В то же время наибольшее влияние на величину ICER имели отклонения в стоимости гилтеритиниба, наименьшее — отклонения в эффективности ПХТ.

Анализ влияния на бюджет

Временной горизонт анализа динамики экономических последствий при внедрении в клиническую практику гилтеритиниба для лечения взрослых пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ОМЛ с FLT3-мутацией на основе АВБ составил 3 года. В расчет входили прямые медицинские затраты,

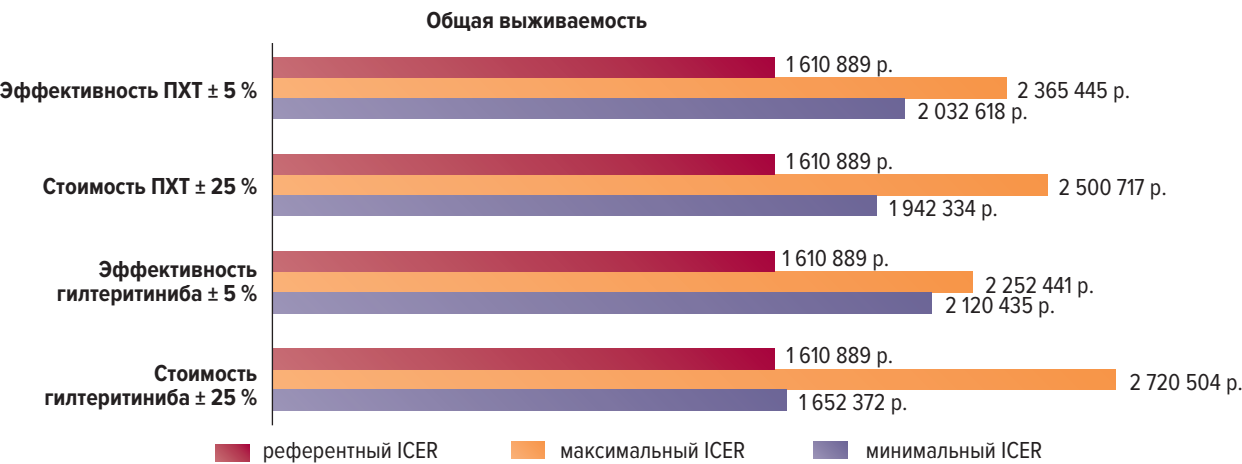


Рис. 6. Диапазон изменения ICER при одностороннем отклонении ключевых показателей ICER — инкрементный показатель «затраты-эффективность»; ПХТ — полихимиотерапия.

Fig. 6. ICER range due to unilateral deviation of key values ICER — incremental cost-effectiveness ratio; ПХТ — polychemotherapy.

связанные с применением стратегий сравнения. Средневзвешенные прямые медицинские затраты на 1 пациента в год при применении гилтеритиниба составляют 12 528 828 р., а при проведении ПХТ — 4 102 404 р.

Результаты расчета разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий лекарственной терапии в 1, 2 и 3-й годы АВБ представлены на рис. 7.

Анализ динамики экономических последствий применения гилтеритиниба у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с *FLT3*-мутацией при применении рассматриваемых стратегий с учетом изменения частот назначения показал, что в 1-й год АВБ затраты на лечение пациентов возрастут на 51,4 % и составят 3 179 013 161 р. К 3-му году разница составит 205,4 %, а затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии будут равны 6 414 760 101 р. в расчете на целевую популяцию. При этом суммарная экономическая нагрузка от внедрения гилтеритиниба за 3 года составит 8 628 658 505 р.

Анализ чувствительности результатов АВБ

Анализ чувствительности выполняли путем многократного изменения таких ключевых показателей, как частота назначений и стоимость ЛС, отклоняя параметры от исходных значений основного сценария. Результаты анализа чувствительности расчетов к изменениям исходных параметров модели АВБ представлены на рис. 8 и 9.

Согласно представленным результатам, при изменении стоимости сравниваемых стратегий итоговая разница затрат на лечение пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с *FLT3*-мутацией в целевой популяции 100 % испытаний при имитационном моделировании методом Монте-Карло оказалась положительной, т. е. экономия затрат в каждый год АВБ отсутствовала. Аналогичные результаты были также получены как при отклонении частоты назначений сравниваемых стратегий, так и при изменении численности целевой популяции. Итоговая разница затрат была положительной для каждого года АВБ в 100 % испытаний при моделировании методом Монте-Карло. Таким образом, модель устойчива к изменению ключевых показателей. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие стратегий сравнения в целевой популяции пациентов, высокая стоимость инновационных ЛС определяют трудности в оценке их экономической эффективности. Для устранения этих сложностей разработан прецедентный подход, когда стоимость дополнительной эффективности рассматриваемой медицинской технологии сравнивают с таковой для технологий, уже включенных в ЖНВЛП. В рамках проведенного фармакоэкономического анализа ввиду того, что гилтеритиниб представляет собой новый подход к лечению, стоимость его дополнительной

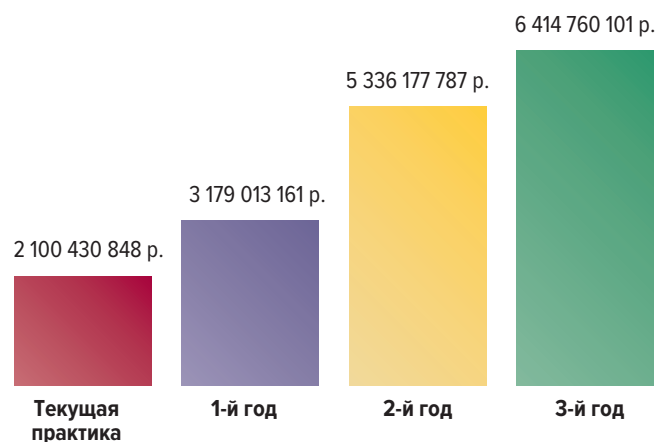


Рис. 7. Тенденция изменения суммарных прямых медицинских затрат

Fig. 7. The trend of total direct medical costs

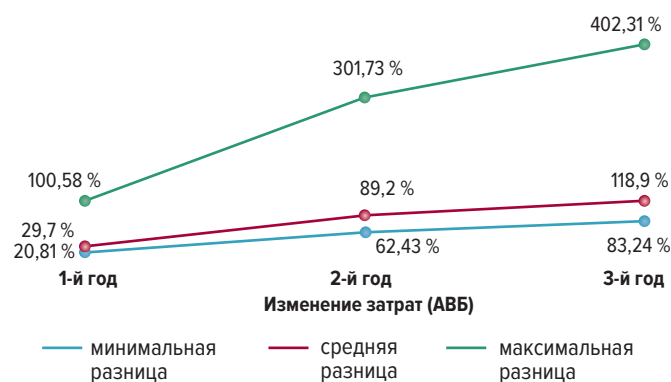


Рис. 8. Результаты анализа чувствительности при единовременном изменении стоимости сравниваемых лекарственных средств

АВБ — анализ влияния на бюджет.

Fig. 8. The analysis of sensitivity to one-time cost change of drugs under comparison

АВБ — Budget Impact Analysis.

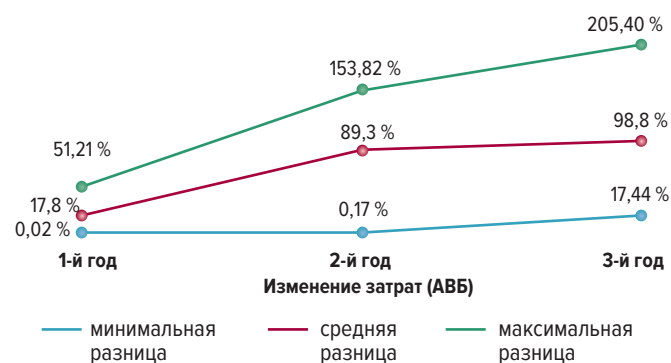


Рис. 9. Результаты анализа чувствительности при изменении доли пациентов, получающих гилтеритиниб

АВБ — анализ влияния на бюджет.

Fig. 9. The analysis of sensitivity to proportion change of gilteritinib recipients

АВБ — Budget Impact Analysis.

эффективности сравнивалась с таковой для ЛС, уже включенного в анализируемый перечень ЛС и применяющихся при заболеваниях из того же класса МКБ-10, в качестве которого выбран венетоклакс. Проведенное фармакоэкономическое исследование продемонстрировало, что разница в значениях сравниваемых ICER составила –4,89 % общих затрат в пользу гилтеритиниба, что с учетом принципа применения прецедентного подхода делает его включение в список ЖНВЛП экономически оправданным.

Проведенный АВБ продемонстрировал, что использование гилтеритиниба в качестве терапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с мутацией *FLT3* в целевой популяции приводит к значимому росту прямых медицинских затрат. При расширении использования гилтеритиниба до 100 % на 3-й год АВБ прямые затраты увеличатся на 205,4 % до 6 414 760 101 р. в расчете на целевую популяцию, при этом суммарная экономическая нагрузка от внедрения гилтеритиниба за 3 года составит 8 628 658 505 р.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ориентируясь на показатель ОВ, можно заключить, что применение гилтеритиниба для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ с мутацией *FLT3*, несмотря на значимые сопутствующие затраты, экономически приемлемо и целесообразно.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Астеллас Фарма».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.С. Колбин.

Сбор и обработка данных: Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балыкина, М.А. Проскурин.

Предоставление материалов исследования: Ю.М. Гомон.

Анализ и интерпретация данных: Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балыкина, М.А. Проскурин.

Подготовка рукописи: А.С. Колбин, Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балыкина.

Окончательное одобрение рукописи: А.С. Колбин, Ю.М. Гомон.

Административная поддержка: А.С. Колбин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы» (электронный документ). М., 2020 г. Доступно по: <https://oncology-association.ru/>

files/clinical-guidelines-2020/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf. Ссылка активна на 16.06.2021.

[Klinicheskie rekomendatsii "Ostrye mieloidnye leikozy". (Clinical guidelines "Acute myeloid leukemias"). (Internet) Moscow; 2020. Available from: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf. (accessed 16.06.2021) (In Russ)]

2. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Валиев Т.Т. Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(3):78–85. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-78-85.

[Seregin GZ, Lifshits AV, Valiev TT. Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020;7(3):78–85. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-78-85. (In Russ)]

3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.

4. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenket RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: An integrated-risk adapted approach. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9(10):579–90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.

5. Peri AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML. N Engl J Med. 2019;381(18):1728–40. doi: 10.1056/NEJMoa1902688.

6. Центр экспертизы контроля качества медицинской помощи. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (электронный документ). М., 2018. Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf. Ссылка активна на 16.06.2021.

[Tsentr ekspertizy kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparate. (Center for Expertise of Healthcare Quality Control. Methodological guidelines for comparative clinical and economic evaluation of drugs.) (Internet) Available from: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf. (accessed 16.06.2021) (In Russ)]

7. Государственный реестр лекарственных средств (электронный документ). Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 16.06.2021.

[Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (State Register of Drugs.) (Internet) Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (accessed 16.06.2021) (In Russ)]

8. Российский фармацевтический портал (электронный документ). Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/> Ссылка активна на 16.06.2021.

[Rossiyskiy farmacevticheskiy portal. (Russian Pharmaceuticals Portal.) (Internet) Available from: <https://www.pharmindex.ru/> (accessed 16.06.2021) (In Russ)]

9. Постановление Правительства от 07.12.2019 № 1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. и на плановый период 2021 и 2022 гг.».

[Government decree No. 1610 dated 07.12.2019. On the program of state guarantees of free healthcare provision for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022. (In Russ)]

10. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (электронный документ). Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/07/Metod-rekomendatsii-red.ot-02.07.2019.pdf>. Ссылка активна на 16.06.2021.

[Metodicheskie rekomendatsii po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo strahovaniya. (Methodological guidelines for methods of medical care payment covered by compulsory health insurance.) (Internet) Available from: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/07/Metod-rekomendatsii-red.ot-02.07.2019.pdf>. (accessed 16.06.2021) (In Russ)]

11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным миелоидным лейкозом (миелолейкозом), лейкозом уточненного клеточного типа». М., 2006.

[Decree of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. On the approval of the medical care standard for patients with myeloid leukemia and leukemia of a specified cell type. Moscow; 2006. (In Russ)]

12. Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (электронный документ). Доступно по: <http://www.bloodscience.ru/patient/price/> Ссылка активна на 16.06.2021.

[Preiskurant platnykh meditsinskikh uslug FGBU RosNIIGT FMBA Rossii. (Price list for paid medical services of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology.) (Internet) Available from: <http://www.bloodscience.ru/patient/price/> (accessed 16.06.2021) (In Russ)]

13. Приказ Минздрава № 345н и Минтруда № 372н «Положение об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». М., 2019.

[Decree No. 345n of the Ministry of Health and No. 372n of the Ministry of Labor of the Russian Federation. On the organization of palliative services with interaction of healthcare providers, social services, non-governmental associations, and other non-commercial organizations involved in healthcare. Moscow; 2019. (In Russ)]

- 14.** Федеральный закон от 24.11.1995 № 181 «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
[Federal Law No. 181 dated 24.11.1995. On social protection of people with disabilities in the Russian Federation. (In Russ)]
- 15.** Joshi N, Hensen M, Patel S et al. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85–92. doi: 10.1007/s40273-018-0704-8.
- 16.** National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Cancer stat facts: leukemia—acute myeloid leukemia. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. (accessed 16.06.2021).
- 17.** Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291–9. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
- 18.** Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670–7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429.
- 19.** Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114–24. doi: 10.1002/cncr.22496.
- 20.** DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617–29. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
- 21.** DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- 22.** Wei AH, Strickland SA Jr, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277–84. doi: 10.1200/JCO.18.01600.
- 23.** Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106–17. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0313.