

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОДИАГНОСТИКИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

¹ Е.Ю.Крылов, ² И.Н.Кожанова, ² И.С.Романова,
² Л.Н.Гавриленко, ³ М.М.Сачек

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Республика Беларусь

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – группа высокоагрессивных онкологических заболеваний, особенностью которых является высокий удельный вес поражения лиц молодого, трудоспособного возраста и детей. Возможность применения таргетной терапии на основе предварительно проведенной иммуногистохимической диагностики делает эти заболевания более курабельными и значительно улучшает перспективы пациентов. Цель исследования – анализ экономической эффективности фармакодиагностики НХЛ с прогнозом затрат на иммуногистохимические реактивы. В результате проведенного анализа установлено экономическое бремя иммунохимиодиагностики по отношению к общей «стоимости болезни» при проведении таргетной терапии, и определены возможности повышения фармакоэкономической эффективности.

Введение

Общеизвестно, что неходжкинские лимфомы (НХЛ) в настоящее время являются наиболее распространенными среди всех злокачественных лимфом. Заболеваемость злокачественными лимфомами составляет половину всех злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани. При этом каждый третий больной злокачественной лимфомой умирает в течение года после взятия на учет. Одна из особенностей этих опухолей – высокий удельный вес лиц молодого, трудоспособного возраста и детей. Этот контингент отличается преобладанием высокоагрессивных НХЛ. У детей и подростков они вносят существенный вклад в структуру смертности, поскольку при естественном течении, а также неверной и поздней диагностике и терапии очень быстро заканчиваются летально [14, 20]. В Республике Беларусь в последнее десятилетие наблюдается небольшой, но устойчивый рост числа заболевших НХЛ [1, 2, 4].

НХЛ – высокозатратное заболевание [10, 19]. Важный инструмент, позволяющий снизить нагрузку на бюджет при использовании дорогостоящих химиотерапевтических вмешательств, – персонализация терапии [18]. Этому способствует точная морфологическая диагностика различных видов НХЛ, необходимая для назначения правильного лечения [25]. Так, для В-клеточных лимфом показана таргетная терапия ритуксимабом (Мабтера®) [16, 24]. Для уточняющей диагностики НХЛ ис-

пользуют иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования [21]. При ИГХ-выявлении экспрессии CD20 показано назначение ритуксимаба. Такой подход к диагностике, когда по ее результатам назначается таргетная (целевая) терапия, получил название **фармакодиагностики** [12, 23].

Ритуксимаб – химерный иммуноглобулин G1, гуманизированное моноклональное антитело к антигену CD20 В-клеток, под действием которого происходит апоптоз (клеточная смерть) В-клеток. В крупных проспективных многоцентровых исследованиях у взрослых пациентов было показано, что ритуксимаб обладает минимальной миело- и органной токсичностью [6].

Фармакоэкономические исследования при НХЛ относительно немногочисленны и посвящены наиболее частым их злокачественным вариантам [3, 10, 11, 19]. Так, в исследовании Р.И.Ягудиной и соавт. (2011) показана высокая фармакоэкономическая эффективность ритуксимаба в лечении фолликулярной В-клеточной НХЛ [11].

Цель исследования – оценка экономической эффективности фармакодиагностики НХЛ с прогнозом затрат на иммуногистохимические реактивы.

Материалы и методы

Исследованы данные канцер-регистра Республики Беларусь, накладные на закупку реактивов для иммуногистохимического исследования и биопсийные журналы иммуногистохимических ис-

следований Витебского, Гродненского, Могилевского областных патологоанатомических бюро и патологоанатомического отделения Гомельского областного онкодиспансера.

Расчет стоимости реактивов проводился на основании прайс-листа фирмы ОДО «Тосилена», являющейся эксклюзивным поставщиком фирмы «Дако» на рынок Республики Беларусь в 2010–2013 гг. Наборы антител к человеческому белку выпускаются в форме «готовые к употреблению» и рассчитаны на 120–240 тестов при расходе 100 мкл. на 1 образец, 120 тестов – при автоматической окраске микростейнером, 240 – при ручной окраске.

В работе использован фармакоэкономический метод анализа – «влияние на бюджет» [9]. При выполнении исследования проведен систематический поиск литературных данных о результатах фармакоэкономических исследований препаратов для проведения таргетной терапии в отечественных и зарубежных источниках данных. Рассчитана стоимость стандартных схем таргетной химиотерапии для В-клеточной неходжкинской лимфомы при использовании ритуксимаба в стандартном режиме дозирования в соответствии с инструкцией по применению [6]. На основании данных областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь определена стоимость гистохимической диагностики НХЛ. Определены критерии эффективности (выявление пациента, которому необходима таргетная терапия), и рассчитаны коэффициенты стоимость–эффективность при проведении иммуногистохимической диагностики (для пациентов с положительными результатами ИГХ-исследования). Проведено сравнение бремени таргетной фармакотерапии и гистохимической диагностики с учетом предварительно рассчитанных значений.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Для исследуемых стоимостных значений рассчитаны средние. Определены абсолютный риск установления показаний для назначения лечения иммунохимиотерапевтическим препаратом и число пациентов, которым нужно провести ИГХ-исследование для проведения лечения [13]. Путем определения соотношения стоимости ИГХ-исследования для одного пациента, подлежащего иммунохимиотерапии, к общей стоимости лечения для одного пациента в течение года определен весовой коэффициент бремени ИГХ-исследований в общем бремени назначенной таргетной терапии [8].

Результаты и обсуждение

Поиск литературных данных был проведен в

базе данных MEDLINE, Cochrane database, через поисковые системы Интернет, по электронному каталогу Республиканской научной медицинской библиотеки по следующим ключевым словам: ритуксимаб, В-клеточные неходжкинские лимфомы, фармакоэкономика, анализ затраты–эффективность, Mabthera, rituximab, cost-effectiveness, pharmacoconomics, follicular lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, Mabthera, immunohistochemistry. При проведении поиска в Республике Беларусь не было обнаружено клинико-экономических исследований, соответствующих заявленной проблеме.

Анализ зарубежных источников показал, что во всех ситуациях применение ритуксимаба не является доминирующей технологией по отношению к стандартной химиотерапии и требует дополнительных затрат [3, 10, 11, 19]. Так как применение этих препаратов доказано ассоциируется с повышением эффективности терапии, в ряде исследований был оценен ICUR (инкрементальный показатель затраты–эффективность), выраженный в виде стоимости дополнительных лет качественной жизни (QALY). ICUR, рассчитанный в анализе затраты–эффективность ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с фолликулярной неходжкинской лимфомой [19], составил 34842 долл. США. В обзоре NICE (June, 2011) указаны значения ICUR от 24,600 до 35,000 фунтов стерлингов [22]. Невзирая на то, что полученный коэффициент превысил заявленный для одобрения широкого использования препарата порог в 30000 фунтов, комитет NICE рекомендовал ритуксимаб для использования при фолликулярной неходжкинской лимфоме в качестве первой линии терапии в комбинации с химиотерапией. В российском исследовании (Е.Аринина, 2011) коэффициент ICUR составил 140682 рос. руб., что являлось, как было заявлено, экономически обоснованной стратегией в соответствии с уровнем предварительно определенного порога готовности платить [3]. Обзор NICE 2007 года дает значение ICUR, равное 3433 фунтов/QALY. Данные были подтверждены фармакоэкономическим исследованием 2011 года (P.Hall, 2011), показавшим, что ICUR сохраняется ниже порогового значения в 30000 фунтов [17]. Фармакоэкономическое исследование иммуногистохимической диагностики (S.Raab, 2000) продемонстрировало высокую рентабельность данного метода исследования [21].

Таким образом, данные литературных источников свидетельствуют о том, что при любых обстоятельствах схемы полихимиотерапии с включением препарата таргетного действия требуют

дополнительных затрат, которые не компенсируются полностью получаемой дополнительной эффективностью. В то же время, дополнительная эффективность позволяет достигнуть значения инкрементального коэффициента, не превышающего пороговые значения, или обосновать применение препаратов [15]. В Беларуси отсутствуют собственные опубликованные исследования, посвященные анализу стоимости действующих стандартов диагностики и лечения пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой с перспективой проведения дальнейших комплексных фармакоэкономических исследований по применению инновационных методов лечения и диагностики. Перспективы развития иммуно-химиотерапии и потребность во включении новых методов исследования в клинические протоколы делают подобные исследования крайне актуальными.

При оценке стоимости иммунохимиотерапии использована инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера® (ритуксимаб) [6]. В качестве основы для построения модели выбраны стандартные режимы дозирования: 375 мг/м² один раз в неделю 4 недели, затем поддерживающая терапия 375 мг/м² один раз в 2 месяца (всего 9 введений в течение одного года). Общее количество препарата рассчитывалось, исходя из веса пациента, равного 70 кг. Результаты оценки стоимости представлены в табл. 1.

Общая стоимость включения препарата Мабтера® (ритуксимаб) в схемы полихимиотерапии составит (при идеальной ситуации нормальной переносимости и получения полной дозы препарата в соответствии со стандартными схемами) 16308,21 евро. Таким образом, при принятии решения о назначении дорогостоящего препарата необходима уверенность в его эффективности, что обеспечивается корректной, в первую очередь иммуногистохимической, диагностикой.

В качестве базовых данных при проведении клинико-экономического анализа использованы результаты ИГХ-исследований Витебского, Гродненского, Могилевского областных патологоанатомических бюро, патологоанатомического отделения Гомельского областного онкодиспансера и стоимость закупленных реактивов. Данные Республиканского канцер-регистра о количестве вновь выявленных случаев НХЛ в Витебской, Гомельской, Гродненской и Могилевской областях в 2002–2012 гг. представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показывает, что среднегодовое количество вновь выявленных случаев неходжкинских лимфом в течение 10 лет было приблизительно одинаковым, за исключением Гомельской области, в которой оно было выше, что, по-видимому, связано с большим количеством населения (Витебская область – 1208,0 тыс. чел.; Гродненская область – 1058,4 тыс. чел.; Могилевская область – 1076,4 тыс. чел.; Гомельская об-

Таблица 1

Оценка стоимости стандартной схемы иммунохимиотерапии препаратом Мабтера (ритуксимаб) в течение одного года

Расчет стоимости 1 мг препарата

Препарат, зарегистрированный в Республике Беларусь	МНН	Доза, мг	Стоимость*, евро	Стоимость 1 мг, евро
Мабтера	ритуксимаб	500	1294,3	2,6
Мабтера	ритуксимаб	100	517,7	5,2

Расчет общей стоимости терапии

Доза, мг/м ²	Доза для пациента весом 70 кг (1,8 м ²), мг	Число введений в течение года	Общая доза, полученная в течение года, мг	Общая стоимость препарата в течение одного года, евро
375	700	9	6300	16308,21

* в соответствии со стоимостью лекарственного средства, признанного победителем при проведении годовых централизованных конкурсных (иных видов процедур) закупок лекарственных средств (отпускная цена для отечественных лекарственных средств), зафиксированной в Республиканском формуляре, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.03.2013 г. №257, и в базе данных «Фармасервис» по состоянию на 2013 год

Таблица 2

Общее количество и показатель на 100 тыс. населения вновь выявленных случаев НХЛ в Витебской, Гомельской, Гродненской и Могилевской областях в 2002–2012 гг.

Показатель	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Всего	Среднее
Витебская область													
Кол-во	52	70	56	53	63	65	66	75	62	81	73	716	65±9,2
На 100 тыс. населения	3,9	5,3	4,3	4,1	4,9	5,2	5,3	6,1	5,0	6,6	6,0	5,1	5,2
Гомельская область													
Кол-во	78	70	77	80	72	80	100	99	68	78	99	901	81,9±26,2
На 100 тыс. населения	5,1	4,6	5,1	5,4	4,9	5,5	6,9	6,9	4,7	5,4	6,9	5,6	5,6
Гродненская область													
Кол-во	44	59	48	61	51	64	72	70	53	80	73	675	61,4±11,6
На 100 тыс. населения	3,8	5,1	4,2	5,4	4,6	5,8	6,6	6,5	4,9	7,5	6,9	5,6	5,6
Могилевская область													
Кол-во	50	60	50	58	66	70	70	85	90	76	64	739	67,2±12,9
На 100 тыс. населения	4,2	5,1	4,3	5,1	5,8	6,2	6,3	7,7	8,2	7,0	5,9	6,0	6,0
ВСЕГО													
Кол-во	224	259	231	252	252	279	308	329	273	315	309	3031	275,5
На 100 тыс. населения	4,3	5,0	4,5	5,0	5,1	5,6	6,3	6,8	5,6	6,5	6,5	5,5	5,6

ласть – 1427,7тыс. чел., по данным на 01.01.2013 г.). Это предполагает возможность планировать количество определений и заказывать наборы для ИГХ-диагностики НХЛ в пределах 100 определений на год на областное патологоанатомическое бюро.

Для ИГХ-исследования НХЛ (на срезах из парафиновых блоков) на основании алгоритмов диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь рекомендуется следующий набор антител: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD79A, CD138, CD246 ALK, bcl-2, bcl-6, PAX5, EMA, cyclinD1, TdT, Ki-67, MPO, EBV, Fascin, granzymeB, Ig легких и тяжелых цепей. Данные реактивы производятся только за рубежом, их стоимость составляет 24692 евро [1, 2, 7].

Результаты использования ИГХ-реактивов при диагностике НХЛ в областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь в 2011–2012 гг. и их стоимость в евро представлены в табл. 3.

Анализ табл. 3 показывает, что во всех областях для иммунофенотипирования НХЛ использовались приблизительно одинаковые наборы ИГХ-реактивов, которые не достигали количества наименований (33 наименования) рекомендуемого алгоритмами диагностики и лечения злокачествен-

ных новообразований Республики Беларусь [1, 2]. Так, в Витебской области в 2011–2012 гг. использовалось 14 наборов реактивов (10502,8 евро), в Гомельской области – 14 наборов (10502,8 евро), в Гродненской области – 7 наборов (5251,4 евро), в Могилевской – 11 наборов (8252,2 евро), их общая стоимость составляет 34509,2 евро. Общая стоимость использованных ИГХ-реактивов по четырём областям составила 21256,7 евро, т.е. 61,5% закупленных.

Наиболее часто во всех областях использовались реактивы, на основании которых назначалась таргетная терапия (CD3 и CD5 (определение Т-клеточной принадлежности), CD20 и CD79 (В-клеточная принадлежность), а также Ki67 (показатель пролиферативной активности, для оценки степени злокачественности)).

В Гомельской области в 2011 г. при ИГХ-диагностике экспрессия CD20 определялась в 130 случаях, отрицательные результаты получены в 14 случаях (10,8%), в 2012 г. – 199, из них 26 отрицательных (13,1%). В Витебской области в 2011 году – 65 случаев, 15 (23,1%) отрицательных, в 2012 г. соответственно 71 случай, из них отрицательных 12 (17%). В Могилевской области в 2011 г. 98 случаев, из них 16 (16,3%) – отрицательные, в 2012 г. – 118, из них отрицательных 14 (11,9%). В Гродненской области в 2011 г. 59 слу-

**Использование ИГХ-реактивов при диагностике НХЛ
в областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь в 2011–2012 гг.
и их стоимость в евро**

№	Реактив	Клеточная локализация	Витебская область		Гомельская область		Гродненская область		Могилевская область	
			2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
1	CD3	Т-клетки	4	4	211	196	58	55	98	118
2	CD5	Т-клетки, слабая реакция с В-клетками	13	14	153	120	54	57	98	118
3	CD10	Предшественники Т- и В-клеток, часть клеток герминативных центров	1	6	68	121	-	-	98	118
4	CD20	В-клетки	65	71	130	199	59	58	98	118
5	CD23	В-клетки, в т.ч. активированные, часть дендритных ретикулярных клеток и моноцитов	2	2	84	70	-	-	98	118
6	CD30	Активированные Т и В-лимфоциты, клетки Рида-Штернберга	7	11	119	101	-	-	98	118
7	CD45	Большинство лейкоцитов	14	5	73	56	-	-	-	-
8	CD56	НК-клетки, плазматические клетки, часть Т-клеток	1	-	14	33	-	-	-	-
9	CD79 А	В-клетки	3	10	89	167	26	52	98	118
10	bcl-2	Ингибитор апоптоза	8	10	86	81	55	57	98	118
11	bcl-6	Протеин	-	6	21	28	-	-	98	118
12	EMA	Эпителиальный мембранный антиген	3	6	146	145	-	-	-	-
13	Ki 67	Показатель пролиферации	5	9	349	524	49	35	98	118
14	cyclin D1	Клетки мантийной зоны лимфоузла	1	-	69	93	11	28	98	118
Всего			127	154	1612	1934	312	342	1078	1298
Стоимость			393,7	477,4	4997,2	5995,4	967,2	1060,2	3341,8	4023,8
Общая стоимость			871,1		10992,6		2027,4		7365,6	

чаев, 14 (23,7%) – отрицательные, в 2012 г. – 58 случаев, отрицательные – 11 (18,9%). Всего по четырем областям отрицательные результаты определения CD20 получены в 2011–2012 гг. в 122 случаях.

Оценка экономической эффективности применения ритуксимаба для лечения НХЛ проведена

на основе данных Витебского областного онкодиспансера и Витебского патологоанатомического бюро (табл. 4).

Анализ продемонстрировал высокую диагностическую ценность ИГХ-диагностики при определении потребности в таргетной терапии ритуксимабом. Число пациентов, которым необходимо

Порядок расчетов стоимостных коэффициентов для определения полезности ИГХ-диагностики при назначении ритуксимаба пациентам с НХЛ за год

Показатель	Расчет на основании модели применения ритуксимаба
Число выявленных случаев НХЛ	73
Число проведенных исследований ГХД	71
Число пациентов, у которых результат исследования был положительным	59
Число пациентов, у которых результат исследования был отрицательным	12
Стоимость иммунохимиотерапии (рассчитанная теоретически и на основе данных реальной практики), евро/год на одного пациента	16308
Стоимость одного гистохимического исследования, евро	103
Общая стоимость гистохимических исследований, евро/год	24692
Число пациентов, у которых проводили иммунохимиотерапию ритуксимабом	28
Стоимость гистохимических исследований, на основании которых проводилась иммунохимиотерапия ритуксимабом, евро/год	2881
Стоимость гистохимических исследований, на основании которых не проводилась иммунохимиотерапия ритуксимабом, евро/год	4424
Потенциальная общая стоимость иммунохимиотерапии для всех пациентов в отсутствие проведения ИГХ-диагностики, евро/год	1157883
Общая стоимость иммунохимиотерапии для всех пациентов, которым показана иммунохимиотерапия, евро/год	962184,1
Общая стоимость иммунохимиотерапии для пациентов, которым реально проводили лечение, евро/год	456629,8
Абсолютный риск выявления пациента с показаниями к лечению ритуксимабом	0,8
Абсолютный риск лечения ритуксимабом в реальной клинической практике	0,5
Число пациентов, которым необходимо провести ИГХИ для того, чтобы выявить один случай потребности в иммунохимиотерапии	1,2
Число пациентов, которым необходимо провести ИГХИ для того, чтобы выявить одного реально пролеченного пациента	2,1
Потенциальная стоимость лечения пациентов, у которых получены отрицательные результаты ИГХ-диагностики (предотвращенные затраты), евро/год	195698
Потенциальная стоимость лечения пациентов, у которых получены положительные результаты ИГХ-диагностики, но лечение не проводилось (противопоказания, непереносимость и т.д.), евро/год	505554
Стоимость 1 случая выявления пациента с показаниями для лечения ритуксимабом	418,5
Стоимость 1 случая выявления пациента, в дальнейшем пролеченного ритуксимабом	881,9
Весовой коэффициент бремени ИГХД в общем бремени назначенной иммуногистохимиотерапии для общего количества ИГХ-исследований	0,0004
Весовой коэффициент бремени ИГХД в общем бремени назначенной иммуногистохимиотерапии в случае назначения ритуксимаба	0,0019
Соотношение стоимости ИГХ-диагностики и потенциально предотвращенных затрат	7,9

провести ИГХИ для того, чтобы выявить один случай потребности в иммунохимиотерапии составило 1,2, таким образом, лечения требуют 10 из 12 пациентов. На практике данный коэффициент составил 2,1, то есть лечение получают 10 из 21 па-

циента. Стоимость 1 случая выявления пациента с показаниями для лечения ритуксимабом составляет 418,5 евро и увеличивается до 881,9 евро в ситуации, когда невозможность применения препарата обнаруживается уже после проведения

ИГХ-исследования. Соответственно, клиническая эффективность ИГХ-исследования повышается при тщательном отборе пациентов: учет показаний и противопоказаний к дальнейшей таргетной терапии и исключение пациентов, у которых данный способ лечения невозможен. Потенциальная стоимость лечения пациентов, у которых получены отрицательные результаты ИГХ-диагностики (предотвращенные затраты), составила 195698 евро/год. При общей годовой стоимости диагностикума 24692 евро/год абсолютная экономия в случае Витебской области составила 171006 евро/год: соотношение стоимости ИГХ-диагностики и потенциально предотвращенных затрат составит 7,9. Учитывая высокую среднюю стоимость таргетной терапии, стоимостная составляющая ИГХ-диагностики в общем бюджете заболевания очень мала: весовой коэффициент бремени ИГХ-диагностики в общем бремени назначенной иммуногистохимии для общего количества ИГХ-исследований составил 0,0004, а в случае назначения ритуксимаба – 0,0019.

Таким образом, осуществлены анализ использования ИГХ-диагностики для обоснования таргетной терапии НХЛ и оценка экономической эффективности диагностической процедуры. Исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, это модельный характер с использованием усредненных схем иммунохимиотерапии и ИГХ-диагностики. Точность оценок так же снижается в связи с нестабильностью курсовых значений стоимости национальной валюты. Таким образом, в перспективе необходимы данные специально проведенных проспективных исследований «стоимости болезни» НХЛ для использования в качестве базы при обосновании внедрения новых способов лечения и диагностики.

Выводы

Среднегодовое количество вновь выявленных случаев НХЛ в течение 10 лет, при тенденции к росту, было приблизительно одинаковым, что позволяет планировать количество определений и заказывать наборы для ИГХ-диагностики НХЛ в пределах 100 определений на год на областное патологоанатомическое бюро.

Во всех областях Республики Беларусь для иммунофенотипирования НХЛ использовались приблизительно одинаковые наборы ИГХ-реактивов, которые не достигали количества наименований (33 наименования), рекомендуемого национальными алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований, соответственно, существует резерв повышения точности диагностики.

Необходимы отечественные данные в отношении анализа «стоимости болезни», полученные в исследованиях теоретического и практического характера по проведению полихимиотерапии для проведения клинико-экономических исследований по обоснованию включения/исключения дорогостоящих иммуногистохимических методов и способов диагностики онкологических заболеваний.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Ю.И.Аверкин [и др.]; под ред. О.Г.Суконко, С.А.Красного. – Минск, 2012. – 508 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: приказ Минздрава от 11.03.2012 г. №258.
3. Аринина Е.Е., Рашид М.А. Долгосрочный экономический анализ эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярной лимфоме // Фармакоэкономика. – 2011. – №2. – С.18–25.
4. Воробейчикова, О. Лимфомы: связать симптомы в узел // Медицинский вестник. – №42.
5. Клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 г. №258
6. Мабтера®. Инструкция по медицинскому применению для специалистов.
7. Методические рекомендации по проведению HER-2 тестирования рака молочной железы / Л.Э.Завалишина [и др.]. – М: Медицина, 2011. – 24 с.
8. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика. – 2011. – №2. – С.9–12.
10. Ягудина Р.И., Аринина Е.Е. Анализ стоимости стандарта диагностики и лечения больных с миелолейкозом и другими гемобластомами на примере неходжкинских лимфом в условиях российского здравоохранения // Фармакоэкономика. – 2010. – №2. – С.39–43.
11. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – Шико, 2011. – 424 с.
12. Baer I. [et al.] Barriers to the Access and Use of Rituximab in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Physician Survey // Pharmaceuticals (Basel), 2014, 7: 530–544.
13. Centre for Evidence Based Medicine: EBM Tools: Critical Appraisal: NNT. Электронный ресурс: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1044> (доступ 25.05.2014).
14. Cheson B.D. What Is New in Lymphoma? // CA Cancer. J. Clin., 2004, 54: 260–272.

15. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). [Электронный ресурс] http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html (доступ 26.05.2014).
16. Fields P. [et al.] De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial // *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32 (4): 282–287.
17. Hall P. Updated cost-effectiveness analysis of trastuzumab for early breast cancer: a UK perspective considering duration of benefit, long-term toxicity and pattern of recurrence // *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(5): 415–432.
18. Hollander N. Immunotherapy for B-cell lymphoma: current status and prospective advances // *Front. Immunol.*, 2012, 3: 1–15.
19. Hornberger J. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy // *Leuk. Lymphoma*, 2012, 53 (12): 2371–2377.
20. Jemal A., Tiwari R., Murray T. [et al.] Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer. J. Clin.*, 2004, 54: 8–29.
21. Raab, S. The cost-effectiveness of immunohistochemistry // *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124 (8): 1185–1191.
22. Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Issue date: September 2003. Review date: August 2006. [Электронный ресурс]: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11506/32679/32679.pdf> (доступ 25.05.2014).
23. Waibel, M. [et al.] Rational combination therapies targeting survival signaling in aggressive B-cell leukemia/lymphoma // *Curr. Opin. Hematol.* – 2014 [Электронный ресурс]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rational+combination+therapies+targeting+survival+signaling+in+aggressive+B-cell+leukemia%2Flymphoma> (доступ 26.05.2014).
24. Zhou, Z. [et al.] An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era // *Blood*, 2014, 123 (6): 837–842.
25. Zinzani, P. [et al.] Immunophenotype and intermediate-high international prognostic index score are prognostic factors for therapy in diffuse large B-cell lymphoma patients // *Cancer*, 2010, 116 (24): 5667–5675.

COST-EFFICIENCY OF PHARMACODIAGNOSTICS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN HEALTH CARE OF THE REPUBLIC OF BELARUS

¹E.Yu.Krylov, ²I.N.Kozhanova, ²I.S.Romanova, ²L.N.Gavrilenko, ³M.M.Sachek
¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
³ Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are a group of highly aggressive blood cancer, mostly affecting young, working-age people, and children. The use of targeted therapy based on pre-immunohistochemical diagnostics of these diseases makes them more curable and significantly improves the opportunity for patients. The purpose of this study is to analyze the cost-effectiveness of pharmacodiagnosics of NHLs and to forecast the cost of immunohistochemical reagents. As a result of this analysis the economic burden of the immunohistochemical diagnostics as regards the total "cost of illness" in targeted therapy has been determined and opportunities to improve the pharmacoeconomic efficiency have been identified.