



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.011>



Лис А.П.¹, Трухан А.В.²✉, Доломанова Е.В.², Мавричев С.А.², Короленко М.С.²,
Кожанова И.Н.³

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая позиция олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного распространенного рака яичников высокой степени злокачественности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, подготовка публикации, редактирование статьи – Лис А.П., Кожанова И.Н., систематический поиск литературы, подготовка публикации, редактирование статьи – Трухан А.В., Короленко М.С., редактирование статьи – Доломанова Е.В., Мавричев С.А.

Подана: 17.08.2024

Принята: 27.09.2024

Контакты: nar_wen@mail.ru, annavladimir@rambler.ru

Резюме

В данной статье представлена фармакоэкономическая позиция олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного распространенного рака яичников высокой степени злокачественности. В ходе проведения «прецедентного» анализа ICUR, рассчитанный для олапариба, сравнивается с ICUR лекарственных препаратов, уже включенных в государственные ограничительные перечни, а именно с брентуксимабом, палбоциклибом и венетоклаксом. В результате установлено, что олапариб характеризуется меньшим значением ICUR – стоимостью одного дополнительного QALY, чем препараты венетоклакс и брентуксимаб, включенные в ограничительный перечень.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников

Lis A.¹, Truhan A.², Dolomanova E.², Mavrichev S.², Korolenko M.², Kozhanova I.³

¹ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomical Position of Olaparib in the Maintenance Therapy of BRCA-Associated Advanced Ovarian Cancer of High Malignancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, publication preparation, article editing – Lis A., Kozhanova I., systematic literature search, publication preparation, article editing – Truhan A., Korolenko M., article editing – Dolomanova E., Mavrichev S.

Submitted: 17.08.2024

Accepted: 27.09.2024

Contacts: nar_wen@mail.ru, annavladimir@rambler.ru

Abstract

This article presents the pharmacoeconomic position of olaparib for maintenance therapy in patients with advanced BRCA-associated high-grade ovarian cancer. In a "precedent" analysis, the ICUR calculated for olaparib is compared with the ICUR of drugs already included in national health care system such as brentuximab, palbociclib, and venetoclax. The results show that olaparib has a lower ICUR (cost per additional QALY) than venetoclax and brentuximab, which are already included in the national health care system.

Keywords: olaparib, ovarian cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. По данным Белорусского канцер-регистра, в 2022 г. в структуре заболеваемости РЯ находился на 4-м месте после рака молочной железы, колоректального рака и рака тела матки. На его долю приходится 4,8% всех новых случаев заболевания. В структуре смертности от всех злокачественных опухолей РЯ занимает пятое место после колоректального рака, рака молочной железы, желудка, поджелудочной железы и составляет 5,9% от всех неоплазм. Среди злокачественных опухолей женских половых органов в структуре смертности РЯ занимает лидирующую позицию. Пик заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями яичников приходится на возрастной интервал 40–70 лет, средний возраст заболевших составляет 54 года [1].

Несмотря на значительные достижения в диагностике патологии, более чем в 50% случаев РЯ выявляется на III–IV стадиях заболевания, при которых 5-летняя скорректированная выживаемость не превышает 38,3% и 14,5% соответственно [2–4].

Трудности ранней диагностики, быстрый рост, раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам малого таза и брюшной полости, неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм – все это дает основание



считать рак яичников одной из наиболее злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом [6, 7].

Стандартным лечением пациентов, страдающих распространенным РЯ, является сочетание циторедуктивной операции и последующей химиотерапии препаратами платины и таксансодержащими препаратами. У большинства пациентов с данным видом опухоли при отсутствии остаточной опухоли (~80%) наблюдается полный ответ после первой линии лечения; у более чем 60% пациентов с остаточным заболеванием <1 см (оптимальная циторедукция) и у около 80% пациентов с остаточным заболеванием >1 см прогрессирование заболевания отмечается в течение 18 месяцев, часто из-за химиорезистентности [8–11]. Медиана продолжительности жизни после возникновения рецидива РЯ составляет 8–15 месяцев, а общая 5-летняя выживаемость не превышает 20–35% [12].

Наследственная предрасположенность к эпителиальному раку яичников, присутствующая по крайней мере у 15% пациентов, в большинстве случаев вызвана герминальными мутациями в генах BRCA1 или BRCA2 (breast cancer genes, ген рака груди). Гетерозиготные носители зародышевых мутаций BRCA1 или BRCA2 имеют повышенный пожизненный риск развития рака яичников (BRCA1 40–60%; BRCA2 11–30%) [13].

Наличие клинически значимых мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 вызывает потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) не способны полностью исключить накопление большого числа ошибок в первичной структуре ДНК (геномная нестабильность), следствием чего является повышенный риск возникновения злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы, рак яичников, рак простаты, рак поджелудочной железы [14].

При раке яичников мутации генов BRCA 1/2 выявляются в 22–28% случаев [14].

Лечение пациентов с РЯ в Республике Беларусь осуществляется согласно клиническому протоколу «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018). Согласно протоколу диагностики и лечения злокачественных новообразований у взрослого населения, поддерживающая терапия при распространенном раке яичников после завершения комплексного лечения, включающего циторедуктивную хирургию и химиотерапию препаратами платины и таксанами, не предусмотрена. Пациентки без поддерживающей терапии наблюдаются и обследуются согласно протоколу.

При выявлении у пациентов мутации в генах BRCA1/2 эффективной стратегией лечения является применение ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADPribose)polymerase, PARP-ингибитора) – олапариба. В случаях, когда блокируется фермент PARP, клетки не могут эффективно восстанавливать одонитевые разрывы. Во время репликации ДНК эти одонитевые разрывы переходят в двунитевые. Накопление двунитевых разрывов при нарушении их восстановления в случае мутации BRCA1/2 ведет к селективной гибели опухолевых клеток [14].

Ингибиторы PARP используют концепцию «синтетической летальности», которая описывает ситуацию, когда мутация в одном из двух генов по отдельности не имеет эффекта, но в комбинации приводит к гибели клетки. Показано, что клеточные линии с мутацией BRCA1 или BRCA2 обладают высокой чувствительностью к ингибиторам

PARP по сравнению с гетерозиготными мутантными клетками или клетками дикого типа [13]. Клиническое доказательство этой концепции при РЯ было впервые продемонстрировано в исследовании I фазы с повышением дозы ингибитора PARP, олапариба [15], а затем подтверждено в исследовании II фазы при использовании олапариба у пациентов с зародышевой мутацией BRCA1 или BRCA2 (частота ответов RECIST 33% в дозе 400 мг два раза в день), которое включало пациентов с резистентным к препаратам платины заболеванием [16].

В 3-й фазе рандомизированного двойного слепого международного исследования SOLO1 (NCT01844986) изучалась поддерживающая терапия олапарибом, которая обеспечила значительное улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо у пациентов с впервые диагностированным распространенным раком яичников и мутацией BRCA, ответивших на химиотерапию первой линии с применением препаратов платины [17]. 390 пациентов были рандомизированы в группы олапариба и плацебо в соотношении 2 к 1 – 260 и 130 пациентов соответственно. Пациенты получали 300 мг олапариба в таблетках или плацебо два раза в день. Исследуемое лечение либо: (1) продолжалось до тех пор, пока исследователь не оценил объективное рентгенологическое прогрессирование заболевания; (2) было остановлено через 2 года у пациентов с полным ответом или без признаков заболевания; (3) продолжалось более 2 лет у пациентов с сохраняющимся частичным ответом; или (4) было остановлено, если другие критерии прекращения были выполнены.

Медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута в группе олапариба (95% ДИ не поддается расчету), в группе плацебо составила 13,8 месяца (95% ДИ 11,1–18,2).

Последующее наблюдение в течение 5 лет после завершения исследования SOLO1 показало медиану выживаемости без прогрессирования заболевания 56,0 месяца (95% ДИ 41,9 – не достигнут) в группе олапариба по сравнению с 13,8 месяца (11,1–18,2) в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 48% (95% ДИ 41–55) в группе олапариба и 21% (95% ДИ 14–28) в группе плацебо [18]. Анализ общей выживаемости (ОВ) был проведен через 7 лет после рандомизации последнего пациента, при этом медиана продолжительности наблюдения за ОВ составила 88,9 (85,7–93,6) месяца в группе олапариба и 87,4 (84,3–91,7) месяца в группе плацебо [19]. Медиана ОВ не была достигнута в группе олапариба по сравнению с 75,2 месяца (95% ДИ, от 65,4 до недостигнутого) в группе плацебо, при ОР 0,55 (95% ДИ, от 0,40 до 0,76; $P=0,0004$) [20]. Медиана TFST (времени от рандомизации до первого последующего лечения или смерти, *time from random assignment to first subsequent therapy or death*) (зрелость данных 59,6%) составила 64,0 месяца (95% ДИ, 47,7–93,2) для олапариба по сравнению с 15,1 месяца (95% ДИ, 12,7–20,5) для плацебо, с ОР 0,37 (95% ДИ, от 0,28 до 0,48) [19].

Профиль безопасности олапариба оказался благоприятным: большинство нежелательных явлений были событиями 1-й и 2-й степени [20]. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 39% пациентов в группе олапариба и у 18% пациентов в группе плацебо [21]. Анемия была наиболее частым серьезным нежелательным явлением (у 22% пациентов в группе олапариба и у 2% пациентов в группе плацебо). Никакие нежелательные явления, произошедшие во время исследования



или в течение 30 дней после его прекращения, не привели к смерти. Нежелательные явления обычно корректировали прерыванием лечения или снижением дозы, реже отменой. Наиболее частыми побочными эффектами, которые привели к прекращению лечения, были тошнота и анемия [21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе результатов фармакоэкономического исследования оценить целесообразность применения лекарственного препарата Линпарза (олапариб) для поддерживающей терапии пациентов с распространенным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ минимизации затрат, анализ «затраты – полезность», «прецедентный» анализ с учетом данных систематического обзора о применении лекарственного препарата Линпарза (олапариб) для поддерживающей терапии пациентов, страдающих распространенным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности.

Анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что 2 или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства.

Для проведения анализа используется формула:

$$CMA = DC1 - DC2,$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 – прямые затраты при применении 1-го метода;

DC2 – прямые затраты при применении 2-го метода.

Анализ «затраты – полезность» также является вариантом анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что 2 или более метода вмешательства дают различный клинический эффект. При данном анализе результаты вмешательства оцениваются критерием «полезности» с точки зрения пациента.

Для проведения анализа полезности затрат используется формула:

$$CUR = DC / Ut,$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (cost-utility ratio) (т. е. стоимость единицы полезности; в качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество, QALYs, quality-adjusted life year);

DC – прямые затраты;

Ut – утилитарность (полезность) метода лечения.

В анализе «затраты – полезность» в качестве критерия полезности использован показатель года сохраненной качественной жизни QALY.

На основе данных об эффективности и стоимости сравниваемых альтернативных технологий рассчитан инкрементальный коэффициент «затраты – полезность» – ICUR (incremental cost-utility ratio), отражающий стоимость одного дополнительного QALY при применении более эффективной технологии. Для расчета инкрементального коэффициента «затраты – полезность» используется формула:

$$ICUR = (Cost1 - Cost2) / (Ut1 - Ut2),$$

где ICUR – инкрементальный коэффициент «затраты – полезность»;

Cost1, Cost2 – соответственно затраты на применение 1-го метода и 2-го метода, бел. руб.;

Ut1, Ut2 – соответственно показатели полезности при применении 1-го метода и 2-го метода, QALY.

В ходе проведения «прецедентного» анализа ICUR, рассчитанный для исследуемого лекарственного препарата, сравнивается с ICUR лекарственных препаратов, уже включенных в государственные ограничительные перечни. Результат «прецедентного» анализа позволяет определить экономическую целесообразность применения лекарственного препарата олапариб и его место в ограничительном списке.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ минимизации затрат. Для проведения анализа минимизации затрат был изучен протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018) на предмет поддерживающей терапии пациентов с распространенным эпителиальным раком яичников высокой степени злокачественности с мутацией BRCA. Установлено, что для данной категории пациентов поддерживающая терапия не предусмотрена. В качестве технологии сравнения была выбрана схема наблюдения за пациентками без лечения. Согласно протоколу, пациентки, прошедшие курс лечения, наблюдаются по следующему режиму: первые два года – один раз в 3 месяца, третий год – один раз в 4 месяца, четвертый и пятый год – один раз в полгода, шестой и последующие годы – один раз в год. При каждом посещении врача проводится комплексный гинекологический осмотр, выполняется забор крови на определение уровня СА-125 либо, по показаниям, маркеры AFP, бета-хорионический гонадотропин, NSE. Каждые полгода предусмотрено проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза и комплексное обследование молочных желез ежегодно. Так, средние затраты на наблюдение за пациентами в первые два года составят 961,00 бел. руб., за третий год – 844,10 бел. руб., за четвертый и пятый – 727,21 бел. руб. и в шестом и последующих – 610,31 бел. руб. при включении в анализ стоимости услуг по прейскуранту цен для граждан Республики Беларусь Минского городского клинического онкологического центра (по состоянию на апрель 2024 года).

Затраты на год лечения лекарственным препаратом олапариб (таблетки, покрытые оболочкой 150 мг) составят 163 870,40 бел. руб. по данным электронной



торговой площадки Белорусской универсальной товарной биржи (по состоянию на 24.04.2024), что значительно превышает затраты на ведение пациентов без лечения.

Анализ «затраты – полезность». На основании РКИ SOLO1 построена модель ведения пациента с распространенным РЯ высокой степени злокачественности с мутацией BRCA: на протяжении 24 месяцев пациент получает олапариб в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 раза в день [22, 23], наблюдается по схеме согласно протоколу лечения.

Первая технология сравнения представляет собой прием пациентом олапариба в течение 24 месяцев и наблюдение по схеме протокола лечения до прогрессирования заболевания на протяжении 56 месяцев (время до объективного рентгенологического прогрессирования, по результатам РКИ SOLO1, ветвь олапариба).

Вторая технология сравнения представлена вариантом «без лечения» и подразумевает наблюдение за пациентом согласно протоколу диагностики и лечения на протяжении 13,8 месяца (время до объективного рентгенологического прогрессирования, по результатам РКИ SOLO1, ветвь плацебо).

В данной модели и технологиях сравнения учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на лекарственную терапию) и затраты на ведение пациентов согласно протоколу лечения.

Значения показателя состояния здоровья у пациентов с РЯ были оценены по результатам ответов на опросник EQ-5D, собранным в РКИ ICON7 [24]. Для пациентов с РЯ показатель качества жизни в период без прогрессирования заболевания принят 0,718 при любой схеме лечения или без него. Для данного исследования принято, что показатель полезности не изменялся на всем протяжении лечения и наблюдения. Не учитывались изменения полезности вследствие нежелательных явлений.

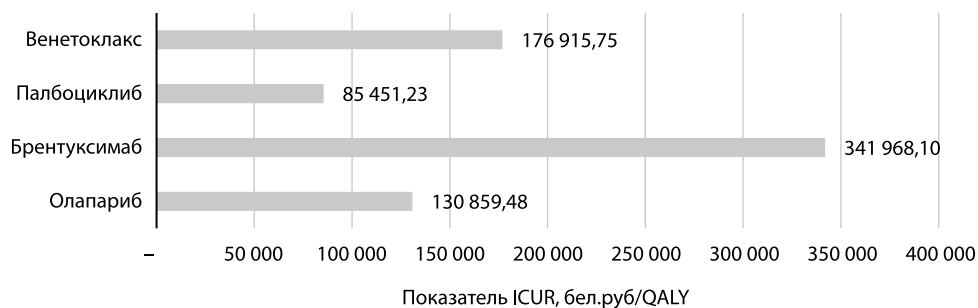
Результаты расчета показателя CUR для технологий сравнения показали, что наибольшая стоимость года качественной сохраненной жизни при применении олапариба в среднем составляет 99 073,22 бел. руб., тогда как стоимость года качественной жизни без лечения в среднем составляет 1 871,75 бел. руб.

«Прецедентный» анализ. Учитывая высокую стоимость лекарственного препарата олапариб и показатель CUR, рассчитан инкрементальный коэффициент стоимости дополнительной единицы полезности (QALY) – ICUR. Данный показатель составил 130 859,48 бел. руб./QALY.

Для проведения «прецедентного» анализа фармакоэкономический показатель (ICUR), рассчитанный для исследуемого препарата, сравнивается с результатами расчета этого же фармакоэкономического показателя для препаратов, уже включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств Республики Беларусь.

В основе «прецедентного» анализа лежат понятия справедливости и равенства прав, в соответствии с которыми если пациентам с одним заболеванием когда-либо в условиях данной системы здравоохранения был обеспечен доступ к лекарственным препаратам (прецедентный случай), то их фармакоэкономический профиль был признан приемлемым, и будет справедливо обеспечить пациентов с другим заболеванием лечением, которое проводится лекарственными препаратами с фармакоэкономическим профилем, не уступающим профилю лекарственного препарата, уже включенного в Республиканский формуляр [25–27].

В качестве препаратов-прецедентов были выбраны: брентуксимаб (лиофилизированный порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора



Инкрементальные коэффициенты «затраты – полезность» для препаратов, включенных в «прецедентный» анализ
Incremental cost-utility ratios for drugs included in the "precedent-based" analysis

для инфузий 50 мг) для лечения лимфомы Ходжкина [28–30], палбоциклиб (капсулы 125 мг) для лечения рака молочной железы [31, 32] и венетоклас (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 50 мг, 100 мг) для лечения хронического лимфолейкоза [33, 34]. Стоимость лечения по каждой схеме рассчитывалась по данным электронной торговой площадки Белорусской универсальной товарной биржи (по состоянию на 24.04.2024) (см. рисунок).

Из представленных данных видно, что олапариб характеризуется меньшим значением ICUR – стоимостью одного дополнительного QALY, чем препараты венетоклас и брентуксимаб, включенные в ограничительный перечень.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С развитием современной инновационной терапии при BRCA-ассоциированном распространенном раке яичников появилась возможность проведения поддерживающей терапии олапарибом пациентам, которым ранее рекомендовалось наблюдение. По данным РКИ SOLO1, применение олапариба демонстрирует увеличение времени до прогрессирования заболевания (56 месяцев против 13,8 месяца без лечения). В соответствии с «прецедентным» анализом инкрементальный коэффициент «затраты – полезность» олапариба ниже, чем инкрементальные коэффициенты «затраты – полезность» для препаратов брентуксимаб, венетоклас, уже включенных в Республиканский формуляр лекарственных средств, что показывает экономическую целесообразность применения олапариба для поддерживающей терапии пациентов с РЯ высокой степени злокачественности с мутацией BRCA на основании подхода равенства и справедливости.

На момент публикации лекарственный препарат олапариб включен в Республиканский формуляр Республики Беларусь.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Okeanov A., Polyakov S. (ed.) *Cancer in Belarus: facts and figures. Data analysis of the Belarusian Cancer Registry*, 2022. Minsk: State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology of Medical Radiology named after N. N. Alexandrov", 2024;280 p.
- Banerjee S., Kaye S.B., Ashworth A. Making the best of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:508–519.
- Banerjee S., Kaye S.B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res*. 2013;19:961–968.
- State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", web site. *Ovarian cancer treatment stages 1, 2, 3. Symptoms, signs, metastases, prognosis*. Available at: <https://omr.by/lechenie-opukholej/ginekologicheskie-opukholi/rak-yaichnikov> (accessed 24.07.2024). (in Russian)
- Efimova O., Safonova M. Epidemiology of ovarian cancer in the early stages. *Acta Medica Eurasica*. 2018;4:9–18. (in Russian)
- Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian cancer: An integrated review. *Semin. Oncol. Nurs*. 2019;35:151–156.
- McMullen M., Madariaga A., Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer. *Semin. Cancer Biol*. 2020;77:167–181.
- Reid B.M., Permut J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol. Med*. 2017;14:9.
- Kim S., Han Y., Kim S.I., Kim H.-S., Kim S.J., Song Y.S. Tumor evolution and chemoresistance in ovarian cancer. *NPJ Precis. Oncol*. 2018;2:20.
- Foley O.W., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment. *Oncology*. 2013;27:288.
- Cortez A.J., Tudrej P., Kujawa K.A., Lisowska K.M. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2018;81:17–38.
- Ashrafyan L., Kiselev V., Muizhnek E., et al. Ovarian cancer: concept of pathogenesis and principles of therapy. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2015;4(3):73–81. (in Russian)
- Moschetta M., George A., Kaye S.B., et al. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1449–55. doi: 10.1093/annonc/mdw142. Epub 2016 Mar 31.
- Lyubchenko L., Bateneva E., Abramov I., et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Malignant tumors*. 2013;2:53–61. doi: 1100.18027/2224-5057-2013-2-53-61 (in Russian)
- Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123–134.
- Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376:245–251.
- Friedlander M., Moore K.N., et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):632–642. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00098-X. Epub 2021 Apr 13.
- Banerjee S., Moore K.N., et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/ GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721–1731. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Epub 2021 Oct 26. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021;22(12):e539.
- DiSilvestro P., Banerjee S., et al.; SOLO1 Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):609–617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9.
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed 24.07.2024).
- Moore K., Colombo N., et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21.
- General characteristics of the drug. *Lynparza, film-coated tablets 150mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. February 12, 2021, No. 10913/21. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10913_21_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- General characteristics of the drug. *Venkleksta, coated tablets 100 mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. March 5, 2020, No. 10795/20. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10795_20_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- Neyt M., Vlayen J., Devriese S., et al. First- and second-line bevacizumab in ovarian cancer: A Belgian cost-utility analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195134.
- Yagudina R., Koroleva N. *Rare diseases and orphan drugs*. M.: Publishing House "Medical Information Agency" LLC. 2015;776 p. (in Russian)
- Fishman J.C. Pharmacoeconomic analyses of treatments for rare disease. *Pharmaceuticals, Policy and Law*. 2012;14(1):51–67. doi: 10.3233/pp1-2011-0336
- General characteristics of the drug. *Adcetris (brentuximab vedotin), for injection 50mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. August 29, No. 2019 10286/14/16/19/21. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10286_14_16_19_21_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- Evens A.M., Connors J.M., Younes A., et al. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHOLON-1 study. *Haematologica*. 2022;107(5):1086–1094. doi: 10.3324/haematol.2021.278438
- Swinburn P., Shingler S., Acaster S., et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1839–45. doi: 10.3109/10428194.2014.970542. Epub 2014 Nov 3.
- General characteristics of the drug. *Ibrance, capsules 125mg. Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*. January 19, 2021, No. 10459/16/17/19/21. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10459_16_17_19_21_s.pdf (accessed 05.04.2024). (in Russian)
- Zhang Y., Zeng X., Deng H., et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Palbociclib as a Second-Line Endocrine Therapy for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives. *Clin Ther*. 2019;41(6):1175–1185. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.033. Epub 2019 May 17.
- Lidgren M., Wilking N., Jönsson B., et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073–81. doi: 10.1007/s11136-007-9202-8. Epub 2007 Apr 28.
- Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F., et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839–850. doi: 10.1182/blood.2021015014
- Kosmas C.E., Shingler S.L., Samanta K., et al. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1320–6. doi: 10.3109/10428194.2014.961012. Epub 2015 Jan 14.