

ШИФРИН ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ БЛИНАТУМОАБА В ТЕРАПИИ
КОНСОЛИДАЦИИ У ДЕТЕЙ С В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ
ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Карачунский Александр Исаакович
Блинов Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, первый заместитель генерального директора

Омельяновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь Диссертационного
совета, доктор медицинских наук,
профессор

Жуков Николай Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей являются орфанными болезнями с заболеваемостью от 50 до 200 случаев на 1 млн. детского населения [Волкова, 2020]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста [Карачунский, 2011; Inaba, 2021]. В России ежегодно регистрируется 1100-1200 новых случаев ОЛЛ у детей, а заболеваемость во всем мире, по последним данным, составляет 3,5-4 на 100 000 пациентов детского возраста. [Карачунский, 2011; Pui, 2012; Ribera, 2009]

В последнее время достигнут большой успех в области лечения ОЛЛ у детей. Успехи в понимании биологии опухоли и в разработке новых лекарственных препаратов, схем комбинированной терапии, а также применении адекватной сопроводительной терапии позволили кардинально улучшить прогноз пациентов с ОЛЛ: в настоящее время бессобытийная выживаемость составляет более 90% в то время, как 40 лет назад показатель в России составлял не более 10-15% [Румянцев, 1994; Inaba, 2021]. Таких результатов удалось достичь благодаря применению методов комбинированной полихимиотерапии, обладающих при этом существенными недостатками в виде токсичности, большой длительности терапии и невозможности достижения ремиссии у ряда пациентов [Hunger, 2015]. Так, при использовании только химиотерапевтических методов, около 20% случаев остаются рефрактерными к проведенному лечению; в такой когорте пациентов частота достижения второй ремиссии составляет 30-40%, а ОВ не превышает 9 мес. [Gökbuget, 2012].

Одним из передовых методов терапии ОЛЛ является применение методов иммунотерапии, к которым относится использование антитела-конструкта, селективно связывающегося с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток – блинатумомаба. Применение блинатумомаба у взрослых пациентов с рефрактерным и рецидивным ОЛЛ, по сравнению со стандартом терапии (СТ), позволило увеличить ОВ на 3,7 месяца, частоту полной ремиссии с полным гематологическим ответом на 18% [Delea, 2017a]. По прогнозам проведенного фармакоэкономического анализа в исследовании [Там же], применение блинатумомаба позволит получить 1,92 дополнительных года жизни и 1,64 дополнительных года жизни с поправкой на качество (QALY) по сравнению со стандартом терапии при инкрементных затратах 180 642 долларов США (110 108 долларов США / QALY), что было ниже порога готовности платить, равного 150 000 долларов США / QALY.

Учитывая успехи применения МА в терапии первичных взрослых пациентов с ОЛЛ с редукцией химиотерапии, учеными ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава

России был разработан и реализован инновационный протокол клинической апробации (ПКА) «Метод лечения детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с включением блинатумомаба». Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по данному протоколу рассчитывался на основании идеальной модели пациента с массой тела равной 30 кг и площадью поверхности тела (BSA) – 1 м². Анализ проспективной фармакоэкономической модели применения моноклональных анти-CD3/CD19 антител у взрослых пациентов позволил доказать экономическую эффективность инновационной лечебной стратегии на примере популяции США [Там же; Delea, 2019]. Тем не менее, среди пациентов детского возраста с первичным ОЛЛ не было проведено подобного клинико-экономического анализа, что обуславливает актуальность и своевременность настоящего диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Использование метода применения блинатумомаба для терапии острого лимфобластного лейкоза у взрослых пациентов с рефрактерным острым лимфобластным лейкозом является экономически обоснованной терапией, в том числе по сравнению с другими методами иммунотерапии [Delea, 2017a; Delea, 2019]. У пациентов детского возраста применение данного метода также является обоснованным с клинической точки зрения при рецидивах или рефрактерности заболевания, ряд исследований это убедительно демонстрирует [Вавилова, 2023; Fuster, 2020; Queudeville, 2021; Schlegel, 2014; Sutton, 2021].

Тем не менее, не было проведено исследований, описывающих эффективность применения блинатумомаба у пациентов с первичным В-линейным ОЛЛ. Кроме того, неизвестна стоимость лечения ОЛЛ, характер структуры затрат при данном заболевании.

На данный момент в нашей стране не существует опыта проведения фармакоэкономического анализа лечения злокачественных новообразований у детей. Тем важнее представляется проведение данного исследования, которое позволит выявить структуру затрат при терапии детей и подростков с ОЛЛ, а также сравнит классический метод терапии и инновационный с применением биспецифического активатора Т-клеток с позиций клинической и экономической эффективности, с учетом различных смоделированных сценариев.

Цель исследования

Обосновать клинико-экономическую целесообразность применения препарата биспецифического активатора Т-клеток – блинатумомаба, в составе первой линии комплексной терапии детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом на основе фармакоэкономического анализа и моделирования.

Задачи исследования

1. Определить и валидировать клиническую конечную точку, применяемую для проведения клинико-экономического анализа инновационного протокола терапии педиатрических пациентов с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба.

2. Определить структуру прямых и непрямых затрат по стандартному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ ALL-MB-2015 и оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба.

3. Провести расчет стоимости терапии и изучить особенности изменения структуры и величины затрат при лечении детей и подростков с В-линейным ОЛЛ пациентов по стандартному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ ALL-MB-2015 и по инновационному протоколу с включением блинатумомаба.

4. Проанализировать экономический эффект от оптимизации протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ методом «затраты–эффективность».

5. Провести оценку долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба в рамках протоколов лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ в модельной системе.

Научная новизна исследования

1. Определены и валидированы клинические конечные точки, применяемые для проведения клинико-экономического анализа инновационного протокола терапии педиатрических пациентов с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба. Рецидивы заболевания – клиническая конечная точка – использованы для выбора фармакоэкономического метода и его проведения; потребность в проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – суррогатная конечная точка – применена в модельной системе.

2. При определении структуры прямых медицинских и немедицинских затрат по стандартному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ ALL-MB-2015 и оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба показано, что в обоих протоколах основную часть затрат составили прямые медицинские затраты, представленные тратами на диагностические исследования и лекарственную терапию (специфическую, противoinфекционную и сопроводительную). Прямые немедицинские затраты были представлены стоимостью стационарного пребывания и являлись значимыми в структуре затрат.

3. При проведении расчета стоимости терапии и изучении особенностей изменения структуры и величины затрат при лечении детей и подростков с В-линейным ОЛЛ было выявлено, что медиана затраты на терапию одного пациента по протоколу с включением блинатумомаба на 14,7% ниже, чем медиана затрат на терапию одного пациента по протоколу

«ALL-MB 2015». Показано, что снижение затрат обусловлено более высокой стоимостью стационарного пребывания, что связано с более длительным периодом госпитализации, затратами на диагностические мероприятия, а также на сопроводительную терапию

4. Впервые доказано, что эффективность терапии пациентов по протоколу с применением блинатумомаба, с учетом клинической конечной и суррогатной точки выше на 10,9% по сравнению с протоколом «ALL-MB 2015», что в связи с более высокой эффективностью и более низкой стоимостью убедительно демонстрирует клинико-экономическое преимущество данного метода.

5. Проведена оценка долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба в рамках протоколов лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ в модельной системе. Было выявлено, что наибольшей клинико-экономической эффективности можно добиться при выборе метода терапии с применением блинатумомаба, в том случае, если на этапе консолидации пациенты получают терапию в условиях стационара кратковременного лечения.

Научно-практическая значимость работы

Впервые проведен анализ величины и структуры затрат в стоимости терапии В-линейного ОЛЛ у детей и подростков в рамках стандартного протокола лечения ALL-MB-2015 и инновационного протокола с включением блинатумомаба, что позволит внести необходимые изменения при составлении и планировании последующих протоколов терапии.

Впервые были определены клинико-экономические характеристики стандартного протокола ALL-MB-2015 и оптимизированного инновационного протокола лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба, а также разработан комплексный клинико-экономический прогноз динамики затрат на лечение пациентов с В-линейным ОЛЛ по инновационному протоколу с включением блинатумомаба с учетом социально-экономических и медико-демографических тенденций в России. Определение клинико-экономической характеристики позволит принять решение об экономической целесообразности выбора варианта терапии.

Комплексный клинико-экономический прогноз позволит спрогнозировать долгосрочные эффекты выбранного варианта терапии.

Методология и методы исследования

Исследование носит ретроспективный характер, всего в него включено 285 пациентов. Диссертационная работа разделена на 5 частей: формирование базы прямых медицинских и немедицинских затрат для протоколов с включением блинатумомаба и «ALL-MB 2015», осуществление расчета стоимости терапии пациентов по протоколу с включением блинатумомаба, осуществление расчета стоимости терапии пациентов по стандартному

протоколу «ALL-MB 2015», фармакоэкономическое моделирование методом «минимизации затрат» и фармакоэкономическое моделирование методом «затраты – эффективность», с определением наиболее достоверной клинической конечной точки, за которую была принята частота рецидивов, скорректированная на потребность в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

По полученным результатам данного анализа была проведена оценка долгосрочной клинико-экономической эффективности использования блинатумомаба в рамках протоколов лечения детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом в модельной системе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В реальной практике стоимость терапии по протоколу ALL-MB 2015 выше расчетных значений, в то время как реальная практика терапии по протоколу с применением блинатумомаба соответствует расчетным значениям.

2. Терапия по инновационному протоколу с применением блинатумомаба является клинически эффективной и экономически более выгодной альтернативой терапии стандартному протоколу «ALL-MB 2015».

3. Терапия по протоколу с применением блинатумомаба сокращает сроки госпитализации и длительность проводимого лечения, что, в конечном итоге, позволяет сократить прямые медицинские расходы на диагностические мероприятия и сопроводительную терапию, а также немедицинские расходы на длительность стационарного пребывания, повысить эффективность использования коечного фонда, увеличивая оборот койки

4. Выявленные расхождения между расчетной стоимостью протокола и реальной практикой обусловлены условиями оказания медицинской помощи (в условиях круглосуточного стационара, стационара кратковременного пребывания), а также частотой возникновения осложнений терапии основного заболевания в реальной клинической практике; их необходимо учесть при планировании новых и обновлении текущих стандартов терапии.

Степень достоверности и обоснованности полученных результатов

Степень достоверности результатов диссертации подтверждается большим количеством пациентов, включенных в исследование — 285 пациента детского возраста с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом, распределенных в соотношении 2:1 в контрольной и исследуемой группах, подобранные методом МРА и сопоставимых по возрасту, полу, клиническим характеристикам. В работе использовались актуальные методы фармакоэкономического анализа. Результаты исследования статистически обработаны с применением актуальных подходов биомедицинской статистики.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в клинической работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и в работе по обновлению стандартов медицинской помощи детям и подросткам с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом.

Апробация диссертационного исследования

Апробация настоящей диссертационной работы проведена на совместном расширенном заседании отделов исследования острой лимфобластной лейкемии, молекулярной и клинической фармакологии, научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, протокол № 1 от 28 мая 2024 года.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на IX Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, апрель 2022), Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (Москва, июнь 2023 г.), IV объединенном конгрессе РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023» (Москва, ноябрь 2023), VI Российском съезде фармакологов (Москва, ноябрь 2023), XXXI Национальном конгрессе «Человек и лекарство-2024» (Москва, апрель 2024).

Личное участие автора в получении результатов исследования

Автор самостоятельно предложил и обосновал научную концепцию представленной работы, участвовал в ее планировании, постановке цели и задач исследования; самостоятельно выбрал адекватные поставленным цели и задачам методы исследования, сформировал базу данных пациентов, самостоятельно провел все вычисления по определению стоимости медицинской помощи, проанализировал полученные данные.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций, в том числе 1 из них – в журналах, индексируемых базой данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, и 30 рисунками. Диссертационная работа состоит из четырех глав. Первая глава содержит введение, обзор литературы по теме диссертации, вторая глава содержит информацию о

материалах и методах исследования, в третьей главе приведены собственные результаты, в четвертой – обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы и приложение. Библиография включает 214 источников литературы (25 отечественных, 189 зарубежных).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы

Краткое описание протокола клинического исследования

Исследование носило ретроспективный характер. Всего в него было включено 285 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с В-линейным ОЛЛ, получавшие терапию с января 2015 г. по март 2019 г. по протоколу ALL-MB-2015 (108 пациентов) и 177 пациентов по оптимизированному инновационному протоколу лечения детей и подростков с В-линейным ОЛЛ с включением блинатумомаба, однако подробный фармакоэкономический анализ был проведен для пациентов, получавших терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с марта 2019 г. по 31.12.2022 г. – 54 пациента.

Критерии включения в исследование

- Возраст от 1 до 18 лет
- Первичный случай ОЛЛ из В-клеток предшественников
- Наличие экспрессии CD19 на поверхности опухолевых клеток

Критерии невключения в исследование

- Любое несоответствие критериям включения
- ОЛЛ – вторая злокачественная опухоль
- Отсутствие ремиссии после индукционной терапии ($\geq 5\%$ бластных клеток в костном мозге по данным морфологического исследования или определения МОБ).

Критерии исключения из исследования

- Неприемлемая токсичность терапии, регистрация тяжелых побочных эффектов.

Подходы к формированию экспериментальной группы и группы контроля

Группой контроля в исследовании являлись пациенты, получавшие терапию по протоколу лечения детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом «ALL-MB 2015». Данный протокол представляет собой классическую схему, подробно регламентирующую дозы и комбинации применяемых лекарственных препаратов, сроки введения, детали обследования и тактику проведения цитостатической и сопроводительной терапии. При этом способе лечения хорошие терапевтические результаты достигаются благодаря апробированным и показавшим свою эффективность в практике комбинациям химиопрепаратов, без применения методов иммунотерапии.

Экспериментальная группа объединяла пациентов, получавших инновационной протокол с применением препарата МА. Несмотря на то, что фазы лечения оставались прежними, в этой группе существовало несколько принципиальных отличий в схеме проводимой терапии, в спектре назначаемых химиопрепаратов, а также в использовании иммунотерапии в виде блинатумомаба.

Все дети и подростки с установленным диагнозом ОЛЛ проходили дальнейшую стратификацию по группам риска, в зависимости от прогностических факторов, выявляемых во время диагностики. Все пациенты подразделяются на три основные группы риска: стандартный, промежуточный, высокий. Принципы стратификации подробно представлены на рисунке 1.

Все пациенты получали традиционную схему полихимиотерапии, включающую этапы индукции, консолидации и поддерживающей терапии. Медиана наблюдения за пациентами обеих групп составляла 2,5 года.

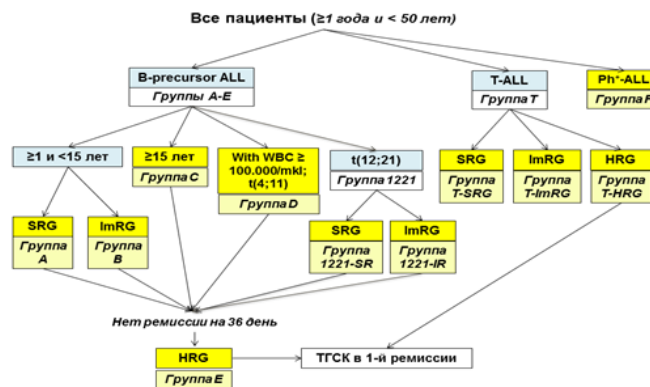


Рисунок 1 – Стратификация пациентов в протоколе ALL-MB 2015 [Румянцев, 2015].

Схема терапии пациентов контрольной и экспериментальной группы

Фаза индукции пациентов контрольной группы

Схема терапии заключалась в непрерывном введении в нарастающей дозе дексаметазона до достижения суточной дозы 6 мг/м^2 , однократного введения пэгаспаргазы в дозе 1000 ЕД/м^2 , еженедельного введения винкристина в дозе $1,5 \text{ мг/м}^2$, начиная со второй недели, еженедельной ТИТ в возрастных дозах (таблица 1) и двукратного введения даунорубицина на 8 и 22 день в дозе 45 мг/м^2 (рисунок 2).

Таблица 1 – Схема дозирования тройной интратекальной терапии (ТИТ) по [Там же]

| Возраст | Метотрексат (мг) | Цитарабин (мг) | Преднизолон (мг) |
|--------------------|------------------|----------------|------------------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 4 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 6 |
| От 2 до 3 лет | 10 | 40 | 8 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 10 |

Консолидация в контрольной группе

Пациенты, достигшие ремиссии после индукционной терапии, далее получают консолидирующую терапию в зависимости от выбранного терапевтического протокола (рисунок 3). Терапия консолидации при отсутствии осложнений проводилась в условиях стационара кратковременного лечения.

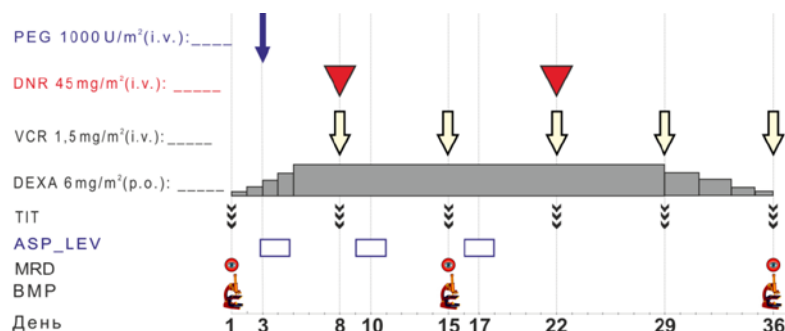


Рисунок 2 – Схема этапа индукции у пациентов группы контроля по [Там же]: PEG – пэгаспаргаза, DNR – даунорубицин, VCR – винкристин, DEXA – дексаметазон, ТИТ – тройная интратекальная химиотерапия, MRD – оценка статуса минимальной остаточной болезни, BMP – костномозговая пункция, ASP_LEV – оценка концентрации аспарагиназы (определялась в научных целях)

Сама консолидации представляла собой шестинедельный период в течение которого происходил ежедневный прием меркаптопурина в дозе 50 мг/м² (доза варьировалась в зависимости от числа лейкоцитов в общем анализе крови), еженедельное введение аспарагиназы в дозе 5000 МЕ/м², метотрексата в дозе 30 мг/м² и проведение ТИТ каждые 2 недели. В конце этого периода проводилась оценка МОБ. Периоды 6-недельной консолидации перемежались периодами двухнедельной реиндукции, включавшей в себя еженедельное введение даунорубицина в дозе 30 мг/м², винкристина в дозе 1,5 мг/м² и ежедневный прием дексаметазона в дозе 6 мг/м².

В процессе терапии пациенты получали 3 блока 6-недельной консолидации, перемежающиеся тремя блоками 2-недельной индукции.

Индукция в экспериментальной группе

Данный этап для пациентов имел то же самое значение, что и у контрольной группы: полная редукция опухолевого клона, восстановление нормального кроветворения и достижение полной ремиссии. Фаза индукции полностью соответствовала таковой для пациентов контрольной группы (рисунок 2).

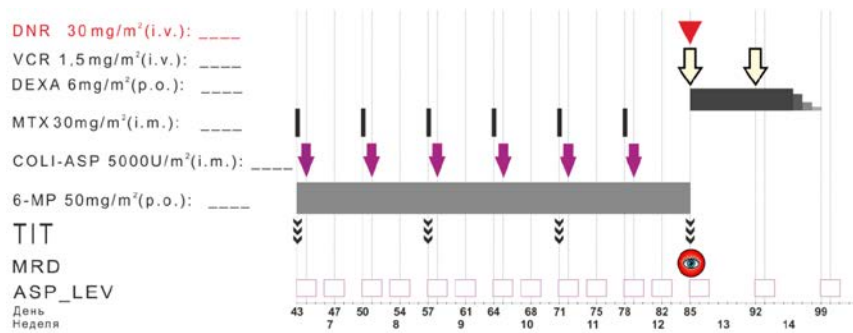


Рисунок 3 – Схема консолидации для пациентов контрольной группы по [Там же]: в зависимости от стратификации количество консолидаций может варьироваться от 3 до 6, дозы аспарагиназы от 5 000 до 10 000 МЕ/м². DNR – даунорубин, VCR – винкристин, DEXA – дексаметазон, MTX – метотрексат, COLI-ASP – аспарагиназа, 6-MP – меркаптопурин, TIT – TIT, MRD – оценка статуса МОБ, ASP_LEV – оценка концентрации аспарагиназы (определялась в научных целях)

Консолидация в экспериментальной группе

Целью консолидационной терапии, как и у пациентов группы контроля, являлась тотальная редукция субмикроскопической лейкемии. Однако, способы ее достижения у участников экспериментальной группы были иные. Схемой терапии являлась продленная непрерывная инфузия препарата блинатумомаб, относящегося к категории МА, на протяжении 28 дней (рисунок 4).



Рисунок 4 – Схема консолидирующей терапии экспериментальной группы: TIT – тройная интратекальная химиотерапия, МОБ – минимальная остаточная болезнь.

Методы контроля клинической конечной точки

В данном исследовании, клинической контрольной точкой являлся рецидив заболевания, поскольку доподлинно известно, что в случае недостижения ремиссии, частота вторых ремиссий не превышает 30-40%, а общая выживаемость в группе таких пациентов не превышает 9 мес. [Gökbuget, 2012].

В связи с тем, что для развития данного осложнения требуется длительный горизонт наблюдения, было решено оценить возможность применения таких критериев, как показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) и потребность в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве суррогатной конечной точкой. Потребность в ТГСК рассматривалась как один из вариантов суррогатной конечной точки, поскольку данная опция применяется при рефрактерном течении заболевания и рецидиве острого лимфобластного

лейкоза. У пациентов, которым проводилась ТГСК, прогноз заболевания более серьезный, а количество финансовых затрат выше, по сравнению с пациентами, которым не было необходимости проводить ТГСК.

Определение МОБ осуществлялось методом проточной цитометрии, проводилось в лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ» им. Дмитрия Рогачева, заведующий лабораторией Попов А.М. по стандартной методике [Попов, 2017]. Пациентам обеих групп проводилась оценка МОБ на 0/1, 15 и 36 дни индукции и по одному разу за время каждой консолидации.

Описание методов фармакоэкономического анализа

Для проведения достоверного анализа затрат и точного подсчета проведенных исследований, манипуляций, введенных лекарственных средств, продолжительности госпитализации были использованы следующие отчетные документы: данные медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), в том числе с использованием аналитических возможностей медицинской информационной системы (МИС), листы назначений (в том числе электронные), договоры о состоявшихся и проведенных тендерах государственных закупок лекарственных средств и медицинской техники для пациентов контрольной и экспериментальной групп.

В качестве группы контроля оценки и расчета структуры затрат в экспериментальной и в контрольной группе была выбрана стандартная модель пациента, которая характеризовалась массой тела 30 кг, ростом 120 см, площадью поверхности тела (BSA) – 1 м², возрастом 8 лет.

Расчет стоимости лекарственных препаратов производился, исходя из утвержденных в государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты (ЛП), включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) по состоянию на декабрь 2023 г.), а для ЛП, не включенных в перечень ЖНВЛП, – с учетом проведенных тендеров государственных закупок лекарственных средств в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за 2023 г.

Для большинства ЛП расчет стоимости производился на единицу действия. Это было обусловлено курсовым характером назначения и возможностью хранения препарата после разведения, описанной в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства. Для препаратов, назначаемых однократно за период лечения, или с периодичностью реже, чем 1 раз в день, расчет производился исходя из кратного числа целых флаконов, необходимых для разведения. Такими препаратами являлись МНН: Аспарагиназа, Винкристин, Даунорубин, Метотрексат, Преднизолон, Пэгаспаргаза, Цитарабин, Иммуноглобулин человека нормальный.

Стоимость лабораторных, инструментальных исследований и пребывания в стационаре (расходы на питание, общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание

имущества, связь, транспорт, прочие работы и услуги, затраты на оплату труда) были рассчитаны в соответствии с утвержденным прейскурантом цен на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России от 31.05.2023 г. без учета рентабельности. На этапе индукции пациенты получали лечение в отделениях круглосуточного стационара, на этапе консолидации, в случае отсутствия осложнений, терапия продолжалась в условия стационара кратковременного пребывания. При развитии осложнений терапии пациенты могли маршрутизироваться в круглосуточный стационар, а в жизнеугрожающих ситуациях – в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В исследовании использованы следующие методы ФЭ анализа:

1. Метод «расчета стоимости болезни»
2. Метод анализа минимизации затрат (СМА)
3. Метод «затраты-эффективность» (СЕА)

Для фармакоэкономического моделирования применяли модель «дерево решений», позволяющую учитывать вероятностные особенности реализации клинического протокола и вариативность связанных последующих интервенций, обусловленных частотой достижения конечной точки в исследуемых группах.

Методы представления и статистического анализа результатов

Формирование базы данных и статистический анализ осуществлялся при использовании электронной системы таблиц. Категориальные переменные были представлены в виде частот (процентов). Для характеристики переменных использовались параметры медианы, минимума и максимума. Непрерывные переменные были охарактеризованы посредством медианы и интерквартильных интервалов (IQR). Сравнения групп проводились с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера для категориальных переменных при уровне значимости более 95%.

Результаты

Оценка стоимости терапии пациентов контрольной группы

При анализе было выявлено, что медиана стоимости затрат на одного пациента была достоверно ($p < 0,0001$) выше на 384 759 (8,9%) в реальной практике и составляла 4 696 805 руб. (4 334 458 – 5 299 789), в то время как у стандартной модели она была равна 4 312 046 руб. (рисунок 5-А). Статистически достоверная разница в медианах категорий затрат между реальной клинической практикой и стандартной моделью представлена на рисунке 5-Б.

К моменту окончания исследования, все пациенты полностью завершили протокол терапии и оставались живы. Не отмечалось ни одного случая рефрактерности, индукционной смертности или летальности, связанной с токсичностью терапии. В качестве метода оценки

исхода использовалась суррогатная конечная точка – МОБ, также учитывалось количество рецидивов и число проведенных ТГСК. Подробные сведения представлены в таблице 2.

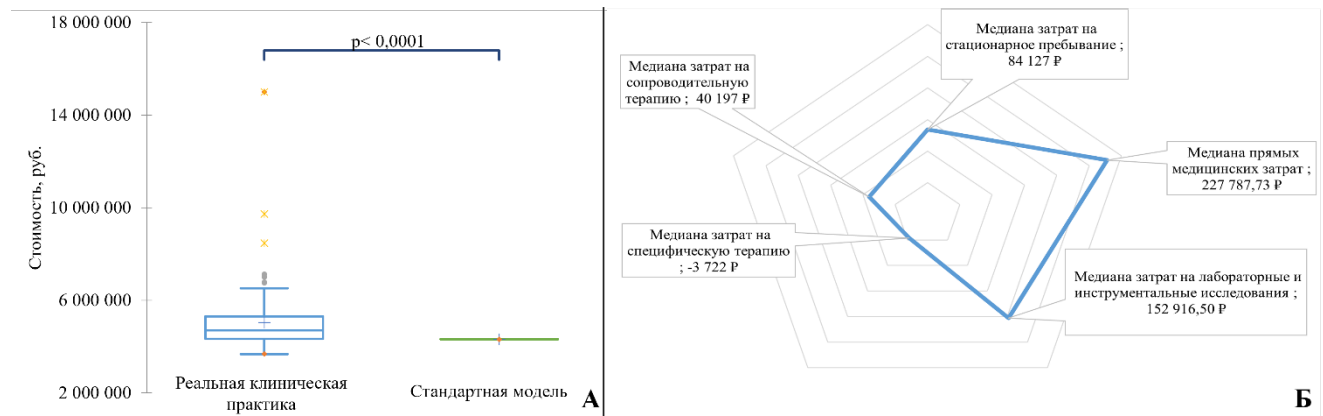


Рисунок 5 – А) Медиана стоимости затрат (руб.) на оказание медицинской помощи одному пациенту; Б) Разница в медианах категорий затрат между реальной клинической практикой и стандартной моделью

Таблица 2 – Исходы терапии пациентов реальной контрольной группы

| Всего пациентов (%) | МОБ ⁻ (%) | МОБ ⁺ (%) | Рецидив (%) | Проведенные ТГСК (%) |
|---------------------|----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 108 (100) | 95 (88) | 13 (12) | 13 (12) | 11 (10,2) |

МОБ⁻ – минимальная остаточная болезнь не выявлена, МОБ⁺ – минимальная остаточная болезнь определена, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Оценка стоимости терапии пациентов экспериментальной группы

Расчеты продемонстрировали, что медиана стоимости затрат на одного пациента была выше на 19 558 руб. (0,5%) в стандартной модели и составляла 4 004 893 руб. (3 694 134 – 4 523 786) по сравнению со стандартной моделью – 3 985 335 руб., эта разница не была статистически достоверной ($p = 1$) (рисунок 6-А).

Статистически достоверная разница в медианах категорий затрат между реальной клинической практикой и стандартной моделью представлена на рисунке 6-Б. К моменту окончания исследования, все пациенты полностью завершили протокол терапии и оставались живы. Не отмечалось ни одного случая рефрактерности, индукционной смертности или летальности, связанной с токсичностью терапии. В качестве метода оценки исхода использовалась суррогатная конечная точка – МОБ, также учитывалось количество рецидивов и число проведенных ТГСК. Подробные сведения представлены в таблице 3.

Учитывая, что суррогатная конечная точка не коррелировала с клиническим исходом, было решено изучить показатели ранних финальных результатов инновационного протокола клинической апробации лечения всех включенных в исследование детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с включением блинатумомаба (таблица 4). Ранние

финальные результаты отображают исходы всей когорты пациентов, получавших лечение по данному протоколу, за период с 2019-2022 г., с учетом того, что к моменту завершения исследования все пациенты полностью прошли все этапы терапии.

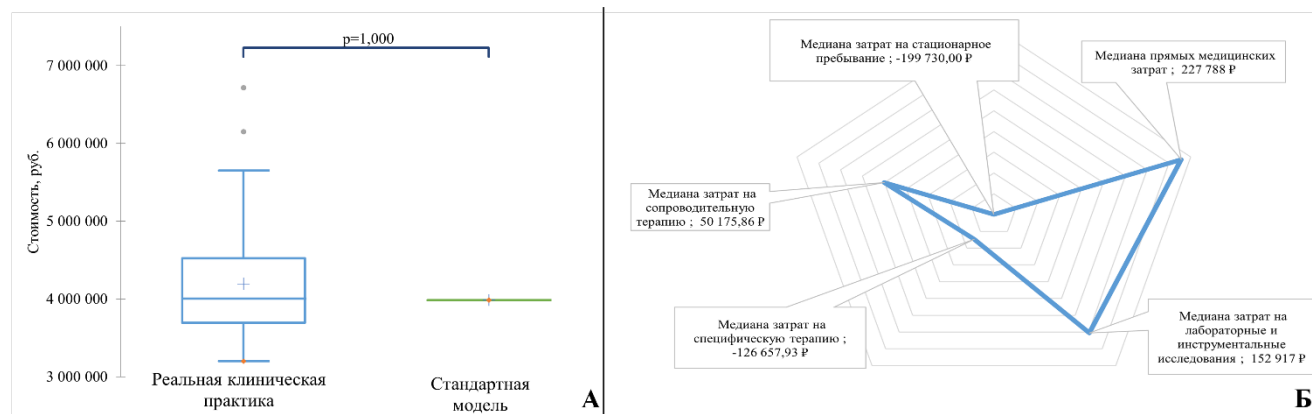


Рисунок 6 – А) Медиана стоимости затрат (руб.) на оказание медицинской помощи одному пациенту; Б) Разница в медианах категорий затрат между реальной клинической практикой и стандартной моделью

Таблица 3 – Исходы терапии пациентов экспериментальной группы

| Всего пациентов (%) | МОБ- (%) | МОБ+ (%) | Рецидив (%) | Потребность в ТГСК (%) |
|---------------------|----------|----------|-------------|------------------------|
| 54 (100) | 54 (100) | 0 (0) | 3 (5,6) | 1 (1,9) |

Примечания: МОБ- – минимальная остаточная болезнь не выявлена, МОБ+ – минимальная остаточная болезнь определена, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Таблица 4 – Ранние финальные исходы терапии пациентов по оптимизированному инновационному протоколу с применением Блинатумомаба

| Всего пациентов (%) | МОБ-(%) | МОБ+(%) | Рецидив (%) | Потребность в ТГСК (%) |
|---------------------|-----------|---------|-------------|------------------------|
| 177 (100) | 177 (100) | 0 (100) | 12 (6,8) | 8 (4,5) |

Фармакоэкономический анализ экспериментальной группы и группы контроля

Характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании подробно представлены в таблице 5. С учетом проведенного МРА анализа, группы полностью соответствуют друг-другу, единственное статистически достоверное отличие наблюдается в длительности пребывания пациентов на этапах терапии.

Таблица 5 – Характеристики пациентов экспериментальной группы и группы контроля

| Показатели | Экспериментальная группа | Контрольная группа | Достоверность (p) |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Возраст, лет | 3,9 (2,9 – 5,5) | 3,9 (2,9 – 5,5) | 0,996 |
| Масса тела, кг | 16 (13,8 – 19,5) | 16 (13,8 – 19,5) | 0,819 |
| Рост, см | 104,5 (94,4 - 113,5) | 104,5 (97 – 116,8) | 0,847 |
| BSA, м ² | 0,69 (0,62 – 0,78) | 0,68 (0,62 – 0,82) | 0,776 |
| Длительность пребывания, дней | 72 (70-76) | 222 (215-238) | <0,0001 |
| Соотношение мальчики : девочки | 1:1 | 1:1 | 1 |

Сравнительный анализ продемонстрировал, что медиана стоимости затрат на одного пациента была достоверно ($p < 0,0001$) выше среди пациентов группы контроля и составляла 4 696 805 руб. (4 334 458 – 5 299 789) по сравнению с экспериментальной группой – 4 004 893 руб. (3 694 134 – 4 523 786) (рисунок 7-А), разница составила 691 912 руб. (14,7%). Статистически достоверная разница в медианах категорий затрат между контрольной и экспериментальной группой представлена на рисунке 7-Б.

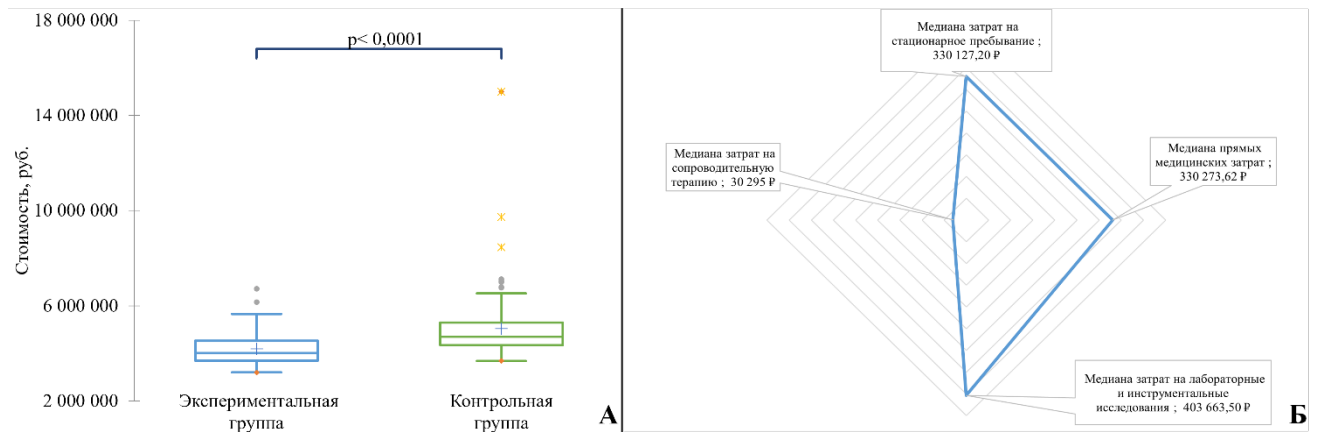


Рисунок 7 – А) Медиана стоимости затрат (руб.) на оказание медицинской помощи одному пациенту; Б) Разница в медианах категорий затрат между контрольной и экспериментальной группой

Обоснование клинической точки

Результаты терапии пациентов экспериментальной группы продемонстрировали негативный статус МОБ в конце консолидации и наличие случаев рецидива в дальнейшем, что не позволило использовать МОБ статус в качестве суррогатной конечной точки

В связи с этим, было решено опираться на ранние финальные результаты экспериментальной группы и в качестве клинической конечной точки принять число рецидивов, скорректированных на потребность в ТГСК. Число рецидивов и потребность в ТГСК была оценена на основании ранних финальных результатов протокола с применением блинатумомаба. Согласно проведенному анализу, число рецидивов (6,8%) и потребность в ТГСК у рецидивировавших пациентов (66,7%) была ниже у пациентов экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой (число рецидивов – 12%, $p=0,03$; потребность в ТГСК – 84,6%) (таблица 6).

Таблица 6 - Критерии эффективности проведенного лечения в экспериментальной и контрольной группах

| Протокол | Всего пациентов (%) | Рецидив (%) | Потребность в ТГСК при рецидиве (%) |
|--------------------------|---------------------|-------------|-------------------------------------|
| Экспериментальная группа | 177 (100) | 12 (6,8) | 8 (66,7) |
| Контрольная группа | 108 (100) | 13 (12) | 11 (84,6) |

Фармакоэкономическая модель дерево принятия решений

Результаты проведенного сравнительного анализа убедительно продемонстрировали, что стоимость затрат при лечении по протоколу с применением блинатумомаба на 14,7% ниже, чем при терапии по протоколу ALL-MB 2015. Учитывая, что ранние финальные результаты не позволяют оценить судьбу пациента на длительном горизонте, наиболее адекватным методом фармакоэкономического моделирования являлся метод «Дерево принятия решений», представленная на рисунке 8. Была смоделирована ситуация равной возможности терапии по схеме лечения одной из групп. В момент проведения терапии, а также в любое время после ее завершения, у пациента могли случиться следующие исходы: смерть, рефрактерность к проводимой терапии и ремиссия. После наступления ремиссии по окончании периода консолидации, можно было ожидать либо сохранение данного статуса, либо возникновение рецидива. Все рецидивировавшие пациенты получали терапию по противорецидивному протоколу, кроме того, ряду пациентов было показано проведение ТГСК.

Анализ чувствительности фармакоэкономического анализа

С учетом смоделированных исходов, согласно рисунку 8, был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность», где оценивались медианы затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту, а также критерии эффективности в виде доли пациентов, достигших ремиссии и доли пациентов, которым не потребовалось проведение ТГСК, с дальнейшим определением инкрементального коэффициента экономической эффективности (ICER). Приемлемым значением ICER был принят показатель равный порогу готовности платить, определенным как тройное значение подушевого внутреннего валового продукта (ВВП). На конец 2022 года этот показатель составлял 15 271 долларов США по данным Всемирного банка [GDP per capita (current US\$) - Russian Federation, 2022], что в пересчете на актуальный курс было равно 1 374 543 руб., таким образом, верхней границей экономически эффективного ППП было принято значение равное 4 123 629 руб. Результаты моделирования базового сценария фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» подробно представлены в таблице 7.

Для тестирования устойчивости гипотезы к переменам цен, было принято решение провести фармакоэкономическое моделирование различных возможных сценариев, с учетом их конечного влияние на затраты, эффективность и комплексного изменения инкрементального коэффициента экономической эффективности, а также оценки последующей экономической целесообразности такого сценария, с учетом порога готовности платить.

Подробные результаты моделирования клинико-экономических сценариев и их итогового влияния на показатель ICER представлен в таблице 8

Таблица 7 – Результаты фармакоэкономического анализа основного сценария

| Параметры | Экспериментальная группа (ЭГ) | Контрольная группа (КГ) | Инкрементальный показатель |
|--|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Затраты, руб. | | | |
| Медиана затрат на оказание медицинской помощи пациенту | 4 004 893 | 4 696 805 | -691 912 |
| Эффективность | | | |
| Достижение ремиссии (Ремиссия ⁺) | 0,932 | 0,88 | 0,052 |
| Предотвращенные ТГСК (ТГСК ⁻) | 0,955 | 0,898 | 0,057 |
| Итого: | | | 0,109 |
| Инкрементальный коэффициент экономической эффективности ICER | | | |
| ICER (руб.) | | | -6 347 817 |

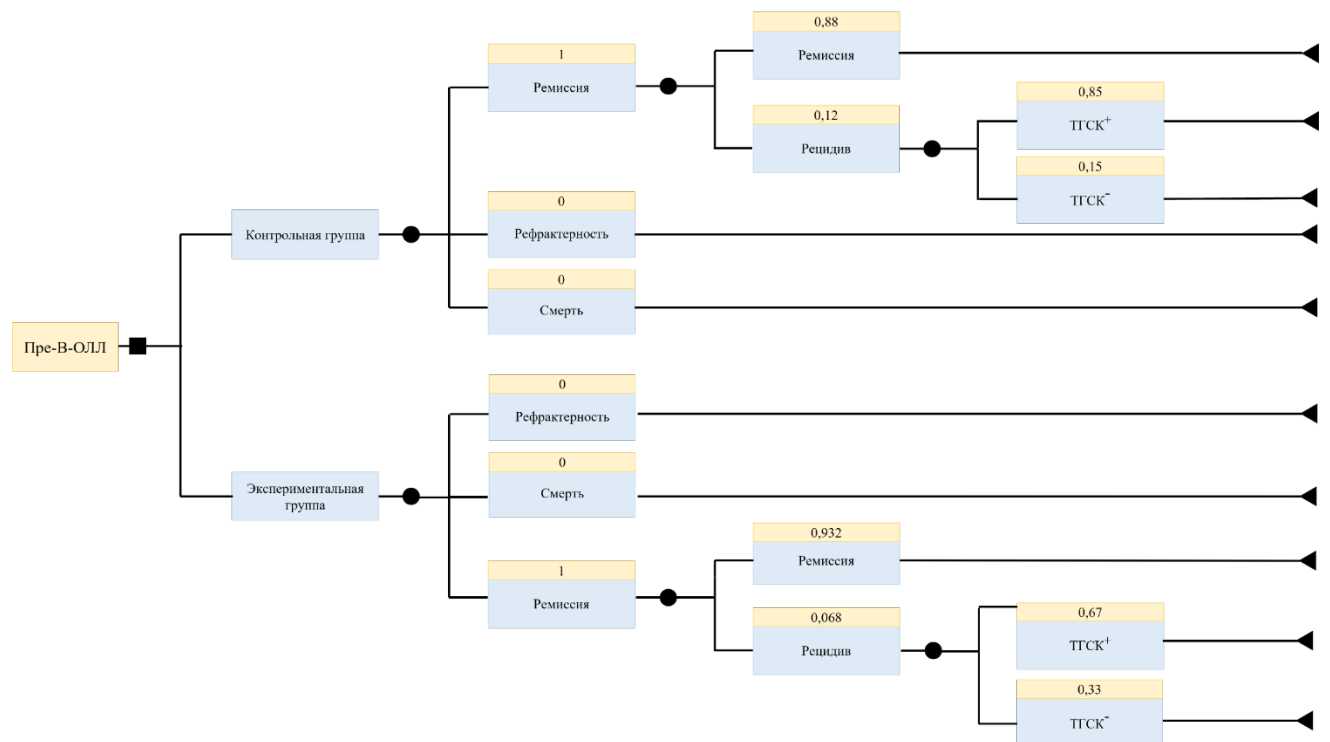


Рисунок 8 – Фармакоэкономическая модель "Дерево принятия решений"

Таблица 8 – Результаты фармакоэкономического моделирования сценариев

| № | Сценарий | ЭГ | | | КГ | | | Инкрементальный показатель | | | |
|---|---|---------------------|---------------|-------------------|---------------------|---------------|-------------------|----------------------------|---------------|-------------------|----------------|
| | | Стоимость (руб.) | Ремиссия + | ТГСК [*] | Стоимость (руб.) | Ремиссия + | ТГСК [*] | Стоимость (руб.) | Ремиссия + | ТГСК [*] | ICER (руб.) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| | Базовый | 4 004 893 | 0,932 | 0,955 | 4 696 805 | 0,88 | 0,898 | -691 912 | 0,052 | 0,057 | -6 347 817 |
| 1 | Консолидация ЭГ в СКЛ | 3 597 381 | 0,932 | 0,955 | 4 696 805 | 0,88 | 0,898 | -1 099 424 | 0,052 | 0,057 | -10 086 459 |
| 2 | У пациентов КГ применяется Asp, зарегистрированная в ГРЛС | 4 004 893 | 0,932 | 0,955 | 3 437 381 | 0,79 | 0,895 | 567 512 | 0,142 | 0,060 | 2 809 465 |
| 3 | Консолидация ЭГ в СКЛ, у пациентов КГ применяется Asp, зарегистрированная в ГРЛС | 3 597 381 | 0,932 | 0,955 | 3 437 381 | 0,79 | 0,895 | 160 000 | 0,142 | 0,060 | 792 079 |
| 4 | Консолидация ЭГ в СКЛ, у пациентов КГ применяется зарегистрированная Asp (эффективность принимается равной Spectrila) | 3 597 381 | 0,932 | 0,955 | 3 437 381 | 0,88 | 0,898 | 160 000 | 0,052 | 0,057 | 1 467 890 |
| 5 | Стоимость блинатумомаба +50% | 4 625 616 | 0,932 | 0,955 | 4 696 805 | 0,88 | 0,898 | -71 189 | 0,052 | 0,057 | -653 110 |
| 6 | Стоимость Asp -50% | 4 004 893 | 0,932 | 0,955 | 4 195 638 | 0,88 | 0,898 | -190 745 | 0,052 | 0,057 | -1 749 953 |
| 7 | Эффективность терапии ЭГ - 10% | 4 004 893 | 0,8388 | 0,8595 | 4 696 805 | 0,88 | 0,898 | 691 912 | 0,041 | 0,039 | 8 681 455 |

Asp – аспарагиназа, ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств, КГ – контрольная группа, СКЛ – стационар кратковременного лечения, ЭГ – экспериментальная группа

Обсуждение результатов

В проведенной работе не было обнаружено корреляции между числом рецидивом и определением минимальной остаточной болезни у пациентов, получающих терапию по оптимизированному инновационному протоколу с применением блинатумомаба. По-видимому, применение блинатумомаба приводит к изменению антигенного состава опухолевых клеток. В исследованиях описано, что после проведенной терапией блинатумомабом может происходить частичная или полная потеря рецептора CD19 с поверхности опухолевой клетки, может происходить смена линейности, а также возникать изменение экспрессии других маркеров, имеющих значение при определении минимальной остаточной болезни [Libert, 2020; Mejstrikova, 2021; Semchenkova, 2022]. Рецидивы и потребность в ТГСК были приняты за прогностически неблагоприятные факторы, поскольку по литературным данным прогноз для данных пациентов ухудшается, кроме того, на терапию таких пациентов потребуются дополнительные финансовые затраты [Мякова, 2017].

Пределом допустимого увеличения ICER был выбран порог готовности платить, равный троекратному подушевому ВВП, который составлял 4 123 629 на конец 2022 г. Стоит обратить внимание, что данный метод возможно является не самым оптимальным для оценки терапии орфанных заболеваний, к которым относится и острый лимфобластный лейкоз. Кроме того, в США применение блинатумомаба у взрослых пациентов с рефрактерным или рецидивирующим ОЛЛ было признано экономически обоснованным, когда ППП был равен 150 000 долларов США (13 387 500 руб. по курсу на декабрь 2023 г.) [Delea, 2017b].

Расхождения в стоимости терапии

В контрольной группе стоимость специфической терапии была достоверно ниже в реальной практике по сравнению со стандартной моделью (рисунок 5-Б). Данные изменения можно объяснить более ранним возрастом пациентов в реальной практике, соответственно их более низкой массой и площадью поверхности тела.

В экспериментальной группе статистически достоверных различий между медианой затрат на терапию пациента в стандартной модели и реальной практике получено не было, отмечались различия в структуре этих затрат (рисунок 6-Б). Увеличение стоимости диагностических мероприятий и сопроводительной терапии может быть связана с более тяжелым соматическим статусом пациентов, получающих терапию в медицинской организации третьего уровня, по сравнению со стандартной моделью пациента, а также необходимостью более тщательного контроля развития нежелательных побочных эффектов на этапе проведения оптимизированного протокола.

Изменения структуры затрат при сравнительном анализе экспериментальной и контрольной группы

Медиана стоимости терапии одного пациента выше в контрольной группе на 14,7% (691 912 руб.) по сравнению с экспериментальной группой, подробнее статистически достоверные различия по категориям затрат представлены на рисунке 7-Б. У пациентов контрольной группы отмечались более высокие прямые немедицинские затраты, что связано с более продолжительным периодом стационарного лечения – на 150 дней больше (таблица 5). В связи с более длительным пребыванием возросли и прямые медицинские затраты, представленные затратами на диагностические мероприятия, а также на сопроводительную терапию.

Несмотря на значимо более короткий период стационарного пребывания пациентов экспериментальной группы, медиана затрат на противоионфекционную терапию оказалась равна медиане затрат у пациентов контрольной группы. При более подробном изучении закономерностей, вызвавших данный феномен, было обнаружено, что большая их часть представлена тратами на иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, который в связи со своей высокой стоимостью является ценообразующим препаратом в данной категории.

Заключение

В ходе проведенного исследования было обнаружено, что терапия детей и подростков по оптимизированному инновационному протоколу с применением блинатумомаба является более дешевой и эффективной альтернативой классической полихимиотерапии по протоколу «ALL-MB 2015». Сравнительный анализ стоимости терапии пациентов контрольной группы показал, что в реальной практике затраты на терапию пациентов были выше по сравнению со стандартной моделью на 8,9% (384 759 руб.) ($p < 0, 0001$), что было связано с удорожанием стоимости стационарного пребывания, диагностических мероприятий и сопроводительной терапии. В экспериментальной группе стоимость протокола терапии в реальной практике соответствовала стандартной модели.

Использование МОБ в качестве суррогатной конечной точки оказалось невозможным, в связи с потерей экспрессии важных маркеров В-клеток, оцениваемых при проведении данной методики, после применения препарата блинатумомаб. Наилучшей из доступных альтернатив является использование ранних финальных результатов, а именно числа рецидивов и потребности в ТГСК, как наиболее прогностически неблагоприятных и экономически затратных факторов.

Фармакоэкономический анализ убедительно продемонстрировал, что в текущих условиях при пороге готовности платить равном 4 123 629 руб., любая модель сценария сводится к более

экономически выгодной ситуации, когда применяется метод терапии с использованием блинатумомаба. основополагающими аспектами, влияющими на данный исход, являются более высокая эффективность, более короткий период госпитализации, более рациональное использование компонентов специфической терапии.

Выводы

1. Для цели фармакоэкономического исследования в представленном клиническом контексте в качестве клинической конечной точкой необходимо использовать частоту рецидивов, скорректированную на потребность в ТГСК

2. Реальная практика терапии пациентов контрольной группы оказалась дороже стандартной модели 8,9%, что обусловлено удорожанием стоимости стационарного пребывания, диагностических мероприятий и сопроводительной терапии. В экспериментальной группе стоимость протокола терапии в реальной практике соответствовала стандартной модели, однако структура затрат в реальной практике была представлена более высокими расходами на диагностические мероприятия и сопроводительную терапию, и более низкими затратами на специфическую терапию и стационарное пребывание.

3. Медиана стоимости терапии пациентов контрольной группы выше на 14,7% по сравнению с медианой стоимости терапии пациентов экспериментальной группы. Данные различия обусловлены более высокой стоимостью стационарного пребывания, в связи с более длительным периодом госпитализации, затратами на диагностические мероприятия, а также на сопроводительную терапию.

4. Эффективность терапии по оптимизированному протоколу с применением блинатумомаба оказалась выше на 10,9%, чем терапия пациентов классическим методом полихимиотерапии по протоколу «ALL-MB 2015». Тесты различных гипотез убедительно продемонстрировали устойчивость выбора в условии увеличения стоимости блинатумомаба на 50%, снижения эффективности на 10% и в ситуации терапии пациентов контрольной группы зарегистрированной аспарагиназой, при условии идентичной эффективности препарату Spectrila.

5. Клинико-экономическими последствиями внедрения протокола с применением комбинированной химио- и иммунотерапии являются: снижение продолжительности госпитализации и потребности в ТГСК, что позволяет снизить финансово-экономическую нагрузку в системе здравоохранения, в части оказания помощи пациентам с ОЛЛ.

Практические рекомендации

1. При последующем планировании протоколов терапии следует учитывать затраты на более длительную медиану периода госпитализации. При надлежащей профилактике инфекционных осложнений и рациональном назначении лабораторных исследований и диагностических процедур, затраты на эти компоненты терапии могут быть уменьшены.

2. Более низкая стоимость специфической терапии, а также более низкая длительность госпитализации и, соответственно, более низкая потребность в препаратах сопроводительной терапии обуславливает экономически более эффективный вариант терапии по протоколу с применением блинатумомаба. Следует обратить внимание, что, по-видимому, у таких пациентов чаще развивается вторичная гипогаммаглобулинемия, что обуславливает увеличение стоимости противоинфекционной терапии, в том числе, за счет препаратов иммуноглобулина человека нормального.

3. С клинико-экономической точки зрения, вариантом выбора является терапия пациентов по оптимизированному протоколу с применением блинатумомаба. С целью увеличения экономической эффективности и при хорошей переносимости терапии, этап консолидации надлежит проводить в условиях стационара кратковременного лечения для минимизации затрат на стационарное пребывание.

4. С учетом более низкого числа рецидивов и более низкой потребности в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также большей загруженности стационара кратковременного пребывания для терапии пациентов по оптимизированному протоколу с применением блинатумомаба, следует принять соответствующие решения организационного характера. С целью оптимизации механизмов оплаты случаев терапии ОЛЛ у детей, целесообразным является включение новой КСГ для терапии пациентов в возрасте от 0-21 года с ОЛЛ с применением методов иммунотерапии в условиях дневного стационара, опираясь при расчете коэффициента затратноемкости на полученные расчеты.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Шифрин Ю.А.** Обоснование рационального метода фармакоэкономической оценки эффективности применения препарата моноклональных антител в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков / **Ю.А. Шифрин**, Д.С. Блинов, А.И. Карачунский // Вестник Биомедицина и социология. – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 13-21 (ВАК).
2. Фармакоэкономическое исследование применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов, А.С. Макаров, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, Д.С. Блинов, **Ю.А. Шифрин**, С.А. Демура, Р.А. Зинченко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 60-69 (ВАК, Scopus)
3. Стоимость терапии острого лимфобластного лейкоза у детей с применением комбинированной химио- и иммунотерапии: сравнение расчетных и реальных значений / **Ю.А. Шифрин**, Е.А. Тузова, А.А. Махрова, А.Д. Шутова, Д.С. Блинов, А.И. Карачунский // Acta Medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 38-49 (ВАК).
4. Стоимость терапии ОЛЛ: сравнение расчетной стоимости лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации и реальной практики / **Ю.А. Шифрин**, Е.А. Тузова, А.Д. Шутова, Д.С. Блинов, А.И. Карачунский // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. – Т 21. – № S2. – С. 94
5. Фармакоэкономическое обоснование применения пегилированной формы L-аспарагиназы в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Д. С. Блинов, **Ю. А. Шифрин**, Е.Ю. Смирнова, Р. А. Зинченко // Материалы VI Российского съезда фармакологов / Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, No. 11S. – P. 18a.
6. Особенности распределения затрат на лечение детей с острым лимфобластным лейкозом в условиях реальной клинической практики / Д. С. Блинов, **Ю. А. Шифрин**, А. А. Махрова, Н.В. Кремнева, А.И. Карачунский // Материалы XXXI Российского национального конгресса "Человек и лекарство" / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 94-95

Список сокращений и условных обозначений

Asp – аспарагиназа
ASP_LEV – оценка концентрации аспарагиназы
BIA – анализ влияния на бюджет (budget impact analysis)
BMP – костномозговая пункция
BSA – площадь поверхности тела (body surface area)
CBA – анализ «затраты-выгода» (cost benefit analysis)
CCA – анализ «затраты-последствия» (cost consequences analysis)
CEA – анализ «затраты-эффективность» (cost efficiency analysis)
CMA – анализ минимизации затрат (cost minimization analysis)
COI – анализ стоимости болезни (cost of illness)
CUA – анализ «затраты-полезность» (cost utility analysis)
DEXA – дексаметазон
DNR – даунорубицин
ICER – инкрементальный коэффициент экономической эффективности (incremental cost effectiveness ratio)
MRD – оценка статуса минимальной остаточной болезни
QALY – год жизни с поправкой на качество
VCR – винкристин
ВВП – внутренний валовый продукт
ГКС – глюкокортикостероиды
ИТ ХТ – интратекальная химиотерапия
КГ – контрольная группа
КСГ - клинико-статистическая группа
МОБ – минимальная остаточная болезнь
ОВ – общая выживаемость
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ПГП – порог готовности платить
США – Соединенные Штаты Америки
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТИТ – тройная интратекальная химиотерапия
ЦНС – центральная нервная система
ЭГ – экспериментальная группа