



ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения брентуксимаба ветодин в терапии рецидивирующей или рефрактерной CD30+ системной анапластической крупноклеточной лимфомы у пациентов старше 18 лет**А.С. Колбин^{1,2}, И.А. Вилюм^{1,3}, М.А. Проскурин², Ю.Е. Балыкина²**¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова²Санкт-Петербургский государственный университет³Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс

Цель. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения брентуксимаба ветодин в терапии рецидивирующей или рефрактерной CD30+ системной анапластической крупноклеточной лимфомы (сАККЛ) у пациентов старше 18 лет в условиях системы российского здравоохранения.

Материал и методы. С помощью клинико-экономического моделирования оценивали четыре медицинские технологии: применение брентуксимаба ветодин, применение высокодозной химиотерапии и использование брентуксимаба в комбинации с химиотерапией в двух различных режимах.

Результаты. Стратегии применения брентуксимаба ветодин и его комбинаций обладали наиболее высокой эффективностью, а монотерапия брентуксимабом ветодин и комбинированная терапия с цитостатиками в последовательном режиме характеризовались меньшими затратами по сравнению с высокодозной химиотерапией с последующей трансплантацией костного мозга. Значения ICER, рассчитанные для выживаемости без прогрессирования для монотерапии брентуксимабом ветодин и применения брентуксимаба ветодин в сочетании химиотерапией оставались в рамках порога готовности общества платить. С точки зрения анализа влияния на бюджет самыми предпочтительными были монотерапия брентуксимабом ветодин и сочетанная терапия с цитостатиками в последовательном режиме. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Заключение. Сочетание брентуксимаба ветодин с

классическими химиотерапевтическими средствами позволяет увеличить частоту полного ответа и 2-летнюю выживаемость пациентов, терапия брентуксимабом ветодин в сочетании с высокодозной химиотерапией в последовательном режиме отличается наименьшими затратами среди всех оцениваемых технологий лечения сАККЛ.

Ключевые слова. Клинико-экономическая оценка, фармакоэкономическое моделирование, брентуксимаб ветодин, системная анапластическая крупноклеточная лимфома.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 90-96.

Термином “периферические Т-клеточные лимфомы” обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется патобиологической гетерогенностью и составляет около 15% от всех лимфом [1]. Системная анапластическая крупноклеточная лимфома (сАККЛ) – агрессивный подтип Т-клеточной лимфомы, составляющий примерно 2–3% всех лимфоидных злокачественных опухолей [2–9]. Отличительной особенностью АККЛ служит экспрессия CD30+, что делает этот антиген привлекательной мишенью для иммунотерапии [10]. Брентуксимаб ветодин – новый лекарственный препарат, представляющий собой конъюгат антитела и цитотоксического агента [11]. Благодаря высокой эффективности и приемлемому профилю безопасности брентуксимаб ветодин является ценным вариантом лечения агрессивных CD30+ Т-клеточных лимфом как в режиме монотерапии [12,13], так и в комбинированных схемах терапии, эффективность и

Адрес: Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 6/8, корпус 28

безопасность которых продолжают изучаться [14].

Целью исследования было определение фармакоэкономической целесообразности применения брентуксимаба ведотина в терапии рецидивирующей или рефрактерной CD30+ сАККЛ у пациентов старше 18 лет с позиции государственной системы здравоохранения в условиях Российской Федерации и долгосрочной перспективы использования.

Материал и методы

Проведена клинко-экономическая экспертиза различных медицинских технологий в терапии сАККЛ на основе математического моделирования с использованием анализа “затраты эффективность” (CEA – *cost-effectiveness analysis*) и расчетом двух коэффициентов: эффективности затрат (CER) и инкрементального коэффициента эффективности затрат (ICER); проведен также анализ влияния на бюджет (BIA – *budget impact analysis*) [15-19]. Результаты оценивали по показателю “порог готовности общества платить” за дополнительный год качественно прожитой жизни (порог фармакоэкономической целесообразности, *cost-effectiveness threshold*), рассчитываемый как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения. Исследование проведено с перспективы системы здравоохранения, т.е. все затраты были отнесены к расходам системы здравоохранения, а затраты самих пациентов не учитывали.

Затраты. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (сАККЛ) – затраты на ЛС для лечения пациентов с рецидивом заболевания или резистентностью к химиотерапии: брентуксимаб ведотин или ЛС для высокодозной химиотерапии (ВХТ); стоимость медицинской помощи, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания; стоимость лечения в случае прогрессирования (неэффективности) терапии брентуксимабом ведотином или ЛС в схемах ВХТ; стоимость трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) для пациентов, достигших адекватного ответа при применении ВХТ. Затраты на лечение оценивали на основании данных “Медлюкс – наличие ЛС в аптеках Москвы” [20], Государственного реестра предельных отпускных цен [21], Постановления Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов” [22], Генерального тарифного соглашения на 2015 г. (ГТС) [23] и других источников [24].

Эффективность лечения. В качестве критерия эффективности использовали действенность (*efficacy*), оцениваемую по результатам рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Основными критериями эффективности терапии были частота общего ответа (%), частота полного ответа (%), выживаемость без прогрессирования (ВБП; мес), 1- и 2-летняя выживаемость [12,14,25,26].

Структура модели. В каждой из ветвей фармакоэкономической модели анализировали затраты и эффективность в группе из 100 пациентов (рис. 1). Затем для каждой группы рассчитывали стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора стратегии терапии:

- BV – брентуксимаб ведотин (до 16 доз, медиана числа циклов – 7) в дозе 1,8 мг/кг внутривенно; лечение возобновляется на 22-й день;
- HDT+ASCT (ВХТ + ауто-ТГСК): ICE (этопозид – 100 мг/м² внутривенно капельно, дни 1–3; ифосфамид – 5 г/м² внутривенная 24-часовая инфузия, день 2; карбоплатин –

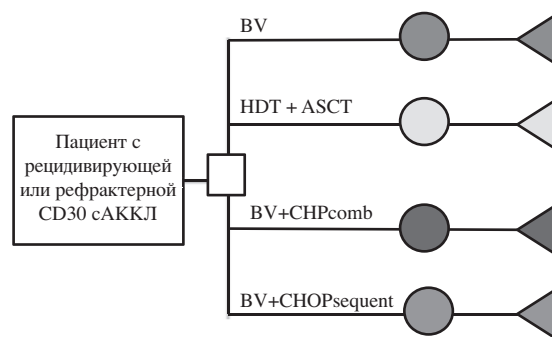


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности оцениваемых стратегий терапии рефрактерной и рецидивирующей сАККЛ

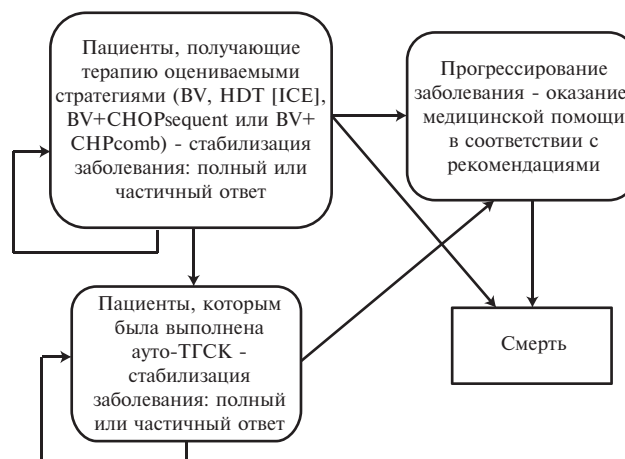


Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий терапии сАККЛ

400 мг/м² внутривенно капельно, день 2; лечение возобновляют на 15-й день; до 5 циклов). При достижении адекватного ответа – ауто-ТГСК;

- BV+CHOPsequent (брентуксимаб ведотин + CHOP), последовательная: брентуксимаб ведотин по 1,8 мг/кг каждые 3 недели 2 цикла, затем 6 циклов CHOP каждые 3 недели (доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно, день 1; циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно капельно, день 1; винкристин 1,4 мг/м² [суммарно не более 2 мг] внутривенно, день 1; преднизолон 100 мг внутрь, дни 1–5; лечение возобновляется на 22-й день); затем брентуксимаб ведотин по 1,8 мг/кг каждые 3 недели 8 циклов;
- BV+CHPcomb (брентуксимаб ведотин + CHP), комбинированная (6 циклов): брентуксимаб ведотин по 1,8 мг/кг, день 1; доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно, день 1; циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно капельно, день 1; преднизолон 100 мг внутрь, дни 1–5; лечение возобновляется на 22-й день. Затем 10 циклов: брентуксимаб ведотин по 1,8 мг/кг каждые 3 недели.

Далее пациенты входили в цикл Маркова. В случае достижения адекватного ответа на ВХТ пациенту выполняли ауто-ТГСК. При прогрессировании заболевания терапию фармакологическими агентами прекращали, если пациент продолжал получать одну из схем лекарственной терапии. При этом допускалось, что пациент продолжал получать медицинскую помощь и лекарственную терапию в объеме ВХТ и последующей ауто-ТГСК. Конечным состоя-

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

ТАБЛИЦА 1. Показатели эффективности сравниваемых стратегий [12,14,26]

Показатели эффективности	BV [12]	HDT+ASCT [30]	BV+CHOPsequent [14]	BV+CHPcomb [14]
Общий ответ, %	86	54	85	100
Полный ответ, %	57	31	62	84
ВВП, мес	13	9	22	27
1-лет. выживаемость, %	72	59	85	88
2-лет. выживаемость, %	63	48	77	79

ТАБЛИЦА 2. Стоимость оцениваемых стратегий химиотерапии

Стратегия терапии	Препараты	Форма выпуска	Цена (руб.)	Курсовая доза	Стоимость курса (руб.)
BV	Брентуксимаб ведотин, Адцетрис*	порошок для приготовления концентрата раствора для инфузий, 50 мг – флаконы (1)	286 618,32	126 мг	716 545,80
HDT+ASCT	Этопозид	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг/2,5 мл, 2,5 мл	429,14	519,00 мг	16 653,37
	Ифосфамид	порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г – флаконы (1)	899,71	8,65 г	
	Карбоплатин	концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 45 мл – флаконы	33,15	692,00 мг	
BV+CHOPsequent	Брентуксимаб ведотин, Адцетрис*	порошок для приготовления концентрата раствора для инфузий, 50 мг – флаконы (1)	286 618,32	126 мг	716 545,80
	Доксорубин	раствор 2 мг/мл, 37,5 мл – флаконы (1)	1828,52	86,50 мг	3 823,84*
	Циклофосфамид	порошок для приготовления раствора 500 мг – флаконы (1)	498,72	1297,50 мг	
	Винкристин	раствор 1 мг/мл, 2 мл – флаконы (1)	272,36	2,42 мг	
BV+CHPcomb	Преднизолон	таблетки 5 мг, 100 шт. – флаконы	87,87	500 мг	
	Брентуксимаб ведотин, Адцетрис*	порошок для приготовления концентрата раствора для инфузий, 50 мг – флаконы (1)	286 618,32	126 мг	720 040,07
	Доксорубин	раствор 2 мг/мл, 37,5 мл – флаконы (1)	1828,52	86,50 мг	
	Циклофосфамид	порошок для приготовления раствора 500 мг – флаконы (1)	498,72	1297,50 мг	
	Преднизолон	таблетки 5 мг, 100 шт. – флаконы	87,87	500 мг	

Примечание: *Стоимость последовательной СНОР

нием цикла Маркова считали смерть пациента после применения одной из схем лекарственной терапии или после ауто-ТКСГ или вследствие прогрессирования заболевания. Длительность цикла – 3 мес, максимальный горизонт моделирования – 24 месяца. Модели “дерева решений” и цикл Маркова для модели пациентов с сАККЛ приведены на рис. 1 и 2. Дополнительно оценивали вероятность развития НЯ с учетом стоимости оказания медицинской помощи, направленной на их купирование.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях терапии больных сАККЛ – частоту эффективного лечения, частоту прогрессирования, а также частоту развития осложнений. В табл. 1 суммированы показатели эффективности сравниваемых стратегий.

В процессе моделирования выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, основываясь на кривых выживаемости Каплан-Мейера для каждой схемы химиотерапии, представленных в рандомизированных и нерандомизированных клинических исследованиях [12,14,26], были построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

Расчет стоимости медицинской помощи по различным стратегиям. Для расчетов использовали данные из нормативов финансовых затрат [22,23]. Стоимость лечения основного заболевания (сАККЛ) включает в себя затраты на терапию химиотерапевтическими ЛС и затраты на госпитализацию и сопутствующее лечение (табл. 2).

Стоимость лечения основного заболевания при применении стратегии BV включает в себя затраты на ЛС и затраты на консультативно-диагностическую помощь и лечебные мероприятия в рамках дневного стационара по соответствующей клинико-статистической группе (КСГ)

“Стационар одного дня, гематологические стационары” (9 438,90 руб.). Итоговая стоимость одного цикла терапии (21 день) составляет 725 984,70 руб.

Стоимость лечения основного заболевания при применении стратегии HDT+ASCT включает в себя затраты на ЛС, стимуляторы лейкопоеза [26], стационарное лечение при ВХТ, проведение ауто-ТГСК с применением Плериксафора и последующее наблюдение пациентов в течение двух лет. Плериксафор (мозобаил) применяют у определенных пациентов с целью улучшения мобилизации ГСК [1,27,28]. В фармакоэкономической модели были учтены оба режима использования Плериксафора, что подразумевает оценку двух вариантов стратегии HDT+ASCT: HDT+ASCTvar-1 с однократным применением Плериксафора и HDT+ ASCTvar-2 с 3-дневной схемой применения Плериксафора – 3 009 414,45 руб и 3 849 414,45 руб., соответственно. Стоимость наблюдения пациента после аутоТГСК в течение двух лет (с учетом приема иммуносупрессоров) – 12652,74 руб./мес.

Стоимость лечения основного заболевания при применении стратегии BV+CHOPsequent включает в себя затраты на ЛС и затраты на консультативно-диагностическую помощь и лечебные мероприятия в рамках дневного стационара. Итоговые затраты на 1 цикл (21 день) BV+CHOPsequent равны 725 984,70 и 21 440,04 руб., соответственно.

Стоимость лечения основного заболевания при применении стратегии BV+CHPcomb включает в себя затраты на ЛС и затраты на консультативно-диагностическую помощь и лечебные мероприятия в рамках дневного стационара. Итоговые затраты на 1 цикл (21 день) терапии стратегией BV+CHPcomb составляют 737 656,27 руб.

Расчет стоимости лечения в случае прогрессирования сАККЛ (неэффективность оцениваемых стратегий). В случае

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

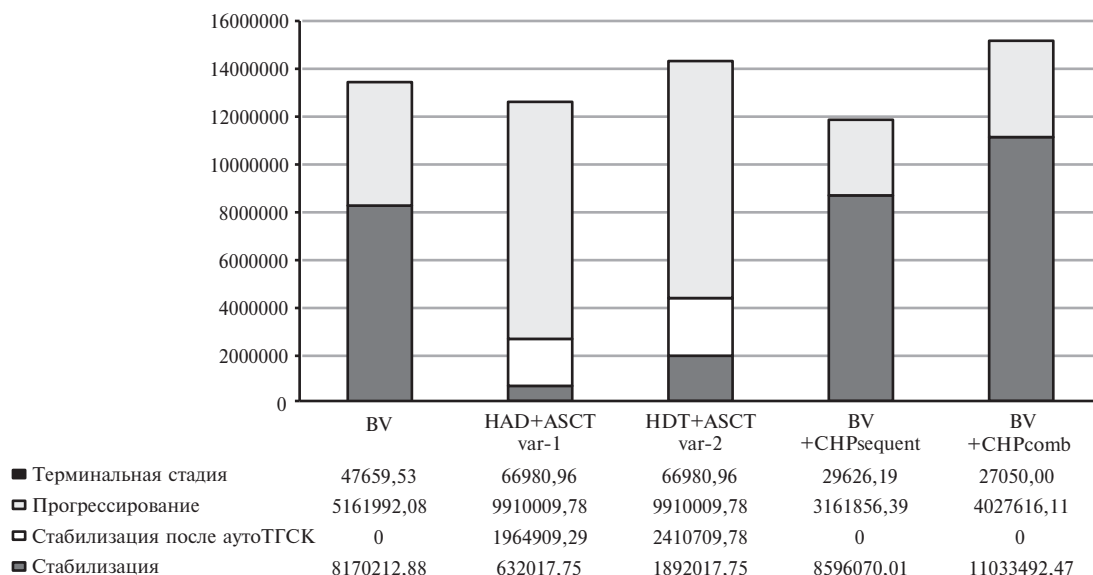


Рис. 3. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента, горизонт моделирования 2 года

прогрессирования заболевания, предполагалось, что пациенту требовалось оказание медицинской помощи в объеме, предусмотренном рекомендациями – повторный курс ВХТ с последующей трансплантацией. Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания после применения стратегий с включением BV (BV, BV+CHPsequent, BV+CHPcomb) равны 2 798 611,57 руб. Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания после применения стратегии HDT+ASCT равны 5 340 307,69 руб.

Стоимость медицинской помощи в случае развития НЯ. Стоимость коррекции НЯ, возникающих на фоне применения ЛС для терапии сАККЛ, включала в себя стоимость ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ. При расчете стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции легкой и средней степени тяжести (<3 степени) необходимо амбулаторное лечение, в случае НЯ тяжелой степени (≥3 степени) – госпитализация пациента с оказанием медицинской помощи, объем и стоимость которой предусмотрены в ГТС по соответствующей нозологии или клиническому состоянию.

Дополнительные затраты в терминальной стадии заболевания. Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкогематологического заболевания. Поэтому для расчета затрат на паллиативную терапию использовали стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в хосписе при средней длительности 30 дней [31], а также стоимость паллиативной химиотерапии. Итоговые затраты на терминальную стадию – 105 269,51 руб.

Анализ чувствительности. Проводили многосторонний анализ чувствительности, чтобы проверить устойчивость результатов основного сценария к изменению ключевых параметров, таких как эффективность ЛС и затраты, изме-

няя параметры по одному от +/- 25% их ценностей от полученного результата.

Результаты

В основном сценарии оценивали стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. Как видно из рис. 3, при горизонте моделирования 2 года наибольшими ПЗ были при применении стратегии BV+CHPcomb – 15 088 158 руб. Суммарные затраты при использовании стратегии HDT+ASCT var-2 были на 5% меньше и составили 14 270 717 руб. в расчете на одного пациента. Наименьшими затраты оказались в группе BV+CHPsequent – 11 789 552 руб. Разница в ПЗ отражала различную стоимость курса ЛС.

Коэффициенты CER представлены в табл. 3. Оптимальной эффективностью затрат характеризовались стратегии с BV как в режиме монотерапии, так и в составе сочетанных схем. Причем данная тенденция сохранялась для всех рассмотренных критериев эффективности.

При высоких затратах и более высокой эффективности схемы рассчитывали ICER, отражающий стоимость дополнительной эффективности (табл. 4). ICER для стратегии BV составил 187 429 руб., что в 7 раз ниже порога готовности общества платить, равного 1 341 308 руб. Таким образом, прирост эффективности при применении стратегии BV создает дополнительную нагрузку на бюджет, однако увеличенные затраты

ТАБЛИЦА 3. Коэффициенты CER для сравниваемых стратегий

Стратегия	Полный ответ	Общий ответ	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	ВБП, мес
BV	23 473 446	15 557 981	18 583 145	21 237 880	1 006 004
HDT+ASCT var-1	40 561 025	23 285 032	21 311 725	26 195 662	1 397 101
HDT+ASCT var-2	46 034 573	26 427 255	24 187 657	29 730 662	1 585 635
BV+CHPsequent	19 015 407	13 870 061	13 870 061	15 311 107	533 463
BV+CHPcomb	17 962 093	15 088 158	17 145 634	19 098 934	558 820

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

ТАБЛИЦА 4. Расчет ICER для сравниваемых стратегий (выживаемость без прогрессирования)

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост ПЗ, руб.	ВВП, мес.	Прирост ВВП, мес.	ICER
BV	13 379 864	805 946	13,30	4,30	187 429
HDT+ASCT var-1	12 573 917		9,00		
BV	13 379 864	-890 853	13,30	4,30	Доминирует
HDT+ASCT var-2	14 270 717		9,00		
BV+CHPsequent	11 789 552	-784 365	22,10	13,10	Доминирует
HDT+ASCT var-1	12 573 917		9,00		
BV+CHPsequent	11 789 552	-784 365	22,10	13,10	Доминирует
HDT+ASCT var-2	12 573 917		9,00		
BV+CHPcomb	15 088 158	2 514 240	27,00	18,00	139 680
HDT+ASCT var-1	12 573 917		9,00		
BV+CHPcomb	15 088 158	817 440	27,00	18,00	45 413
HDT+ASCT var-2	14 270 717		9,00		

укладываются в порог готовности общества платить. Схемы BV и BV+CHPsequent доминировали над стратегией HDT+ASCT. Таким образом, переход на BV и его комбинации в последовательном режиме терапии является абсолютно экономически целесообразным. Значения ICER для стратегии BV+CHPcomb составили 139 680 руб. (в 9,6 раза ниже порога готовности общества платить) и 45 413 руб. (в 29,5 раза ниже порога готовности общества платить). При сравнении с HDT+ASCT можно сделать вывод, что переход на BV+CHPcomb также является экономически целесообразным, так как несмотря на увеличение затрат дополнительная нагрузка на бюджет остается в рамках порога готовности общества платить. С целью проверки

результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности.

Анализ чувствительности. При одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛС, стратегии сравнения оставались сходными по затратам, а эффективность BV и его комбинаций оставалась выше таковой стратегии HDT+ASCT. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет. Были рассчитаны ПЗ при применении брентуксимаба в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапевтическими агентами, а также при применении стратегии ВХТ с последующей трансплантацией костного мозга в тера-

ТАБЛИЦА 5. Сравнение суммарных затрат (руб.) на терапию рецидивирующей или рефрактерной CD30+ сАККЛ у пациентов старше 18 лет

Рассматриваемая терапия	100% получают терапию	60% получают терапию	30% получают терапию
BV	13 379 864 491	8 027 918 694	4 013 959 347
HDT+ASCT var-1	12 573 917 772	7 544 350 663	3 772 175 331
HDT+ASCT var-2	14 270 717 772	8 562 430 663	4 281 215 331
BV+CHPsequent	11 789 552 592	7 073 731 555	3 536 865 777
BV+CHPcomb	15 088 158 574	9 052 895 144	4 526 447 572
Экономия затрат при применении BV по сравнению с:			
HDT+ASCT var-1	-805 946 719	-483 568 032	-241 784 016
HDT+ASCT var-2	890 853 281	534 511 968	267 255 984
Количество дополнительно пролеченных пациентов при применении BV по сравнению с:			
HDT+ASCT var-1	-	-	-
HDT+ASCT var-2	67	40	20
Экономия затрат при применении BV+CHPsequent по сравнению с:			
HDT+ASCT var-1	784 365 180	470 619 108	235 309 554
HDT+ASCT var-2	2 481 165 180	1 488 699 108	744 349 554
Количество дополнительно пролеченных пациентов при применении BV+CHPsequent по сравнению с:			
HDT+ASCT var-1	67	40	20
HDT+ASCT var-2	210	126	63
Экономия затрат при применении BV+CHPcomb по сравнению с:			
HDT+ASCT var-1	-2 514 240 802	-1 508 544 481	-754 272 241
HDT+ASCT var-2	-817 440 802	-490 464 481	-245 232 241
Количество дополнительно пролеченных пациентов при применении BV+CHPcomb по сравнению с:			
HDT+ASCT var-1	-	-	-
HDT+ASCT var-2	-	-	-

пии больных сАККЛ. Разница в ПЗ определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Также рассчитывали число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. В табл. 5 представлены результаты сравнения суммарных ПЗ при применении рассматриваемых стратегий лечения. Были рассчитаны затраты при лечении 1000 пациентов разными стратегиями и рассмотрены три случая: 100%, 60% и 30% пациентов получают рассматриваемый препарат.

Обсуждение

Впервые в российских условиях был проведен сравнительный фармакоэкономический анализ применения брентуксимаба ветоина в терапии рецидивирующей или рефрактерной CD30+ сАККЛ у пациентов старше 18 лет – одной из самых сложных, с точки зрения оказания медицинской помощи, группы больных ввиду быстрого прогрессирования заболевания и низкой выживаемости. Была проведена клинико-экономическая оценка эффективности применения нового препарата в условиях системы российского здравоохранения.

При горизонте моделирования 2 года наибольшими ПЗ были при применении стратегии BV+CHPcomb, наименьшими – BV+CHPsequent. Разница отражала различную стоимость курса ЛС, а также затрат, возникающих при прогрессировании заболевания. При анализе НЯ легкой и средней степени выраженности такие осложнения, как алопеция, астения, боли в спине, диарея, запоры и ознобы, чаще возникали в группе BV+CHPcomb. В то же время головные боли, миалгия, головокружения, периферические отеки и рвота чаще отмечались при использовании стратегии BV+CHPsequent. Гипергликемия, гипокалиемия, гипокальцемию, гипомагнемия, пневмония, повышение АД и сепсис наблюдались только при применении комбинации HDT+ASCT. Тяжелые осложнения (≥ 3 степени) также чаще развивались в группе HDT+ASCT, а аспергиллез, внутричерепное кровоизлияние, катетер-ассоциированные инфекции и ишемический инсульт были зарегистрированы только в данной группе. Стратегии применения BV и его комбинаций обладали самой высокой эффективностью, при этом режимы монотерапии BV и комбинированной терапии с цитостатиками в последовательном режиме были и менее затратными альтернативами по сравнению со стратегией HDT+ASCT var-2. Соответствующие коэффициенты ICER, которые рассчитывали для выживаемости без прогрессирования, для стратегии BV по сравнению с HDT+ASCT var-1 составили 187 429 руб.; для стратегии BV+CHPcomb по сравнению с HDT+ASCT var-1 и HDT+ASCT var-2 – 139 680 руб. и 45 413 руб., соответственно (табл. 4). Прирост эффективности при применении стратегий с BV связан с увеличением затрат, однако они оставались в рамках порога общества платить. Таким образом, при сравнении с HDT+ASCT можно сделать вывод, что переход на технологии с использованием брентуксимаба ветоина является экономически целе-

сообразным. Вероятностный анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Дополнительно были рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении брентуксимаба ветоина в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапевтическими агентами, а также при применении стратегии ВХТ с последующей трансплантацией костного мозга в терапии больных сАККЛ. По сравнению со стратегиями HDT+ASCT var-1 и HDT+ASCT var-2 использование BV+CHPsequent было более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа влияния на бюджет: применение данной технологии позволяет сэкономить 2 481 165 180 руб. и пролечить дополнительно до 210 человек. Экономия бюджетных средств была выявлена и при переходе с HDT+ASCT var-2 на монотерапию брентуксимабом ветоином – 890 853 281 руб. На эти средства можно дополнительно пролечить до 67 пациентов.

Таким образом, применение брентуксимаба ветоина в различных режимах терапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной сАККЛ является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности по сравнению со стратегией ВХТ с последующей трансплантацией костного мозга. Сочетание брентуксимаба ветоина с классическими химиотерапевтическими препаратами позволяет увеличить частоту полного ответа и 2-летнюю выживаемость пациентов. Комбинированная терапия брентуксимабом ветоином и ВХТ в последовательном режиме отличается наименьшими затратами среди всех оцениваемых технологий лечения сАККЛ.

Ограничения исследования

Ограничениями проведенного фармакоэкономического анализа были следующие. Во-первых, данные об эффективности и безопасности были получены в рандомизированных клинических исследованиях, условия которых отличаются от таковых в реальной практике и модели. Во-вторых, соответствующие исследования проводились в разное время. В-третьих, при расчете прямых затрат на оказание помощи пациентам с той или иной нозологией учитывали стандарты терапии, существующие в РФ, в то время как описание популяции пациентов и показатели эффективности были взяты из зарубежных исследований.

Заключение

Применение брентуксимаба ветоина позволяет предотвратить прогрессирование заболевания в течение двух лет у 31-51% пациентов с рефрактерной и рецидивирующей сАККЛ и является экономически целесообразной медицинской технологией с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Сочетанная терапия брентуксимабом ветоином с классическими химиотерапевтическими препаратами по эффективности превосходит монотерапию данным препаратом. При сочетанной терапии брентуксимабом ветоином и

ВХТ в последовательном режиме затраты были наименьшими среди всех оцениваемых технологий лечения САККЛ, а показатели эффективности — одним из лучших. Таким образом, данная схема применения оцениваемого препарата является наиболее клинически и экономически целесообразной. По сравнению со стратегией применения ВХТ и последующей трансплантацией костного мозга использование брентуксимаба ветодина является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа “влияние на бюджет”. Применение препарата позволяет сохранить значительные средства бюджета (до 890 853 281 млн руб.) и дополнительно пролечить до 67 пациентов по сравнению с медицинской технологией HDT+ASCT var-2. По сравнению со стратегиями HDT+ ASCT var-1 и HDT+ASCT var-2 стратегия BV+CHPsequent является более предпочтительной с точки зрения анализа “влияние на бюджет”: использование данной технологии позволяет сэкономить до 2 481 165 180 руб. и пролечить дополнительно до 210 человек.

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г. Савченко. М., ММА МедиаМедика, 2014, 128
2. Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null-cell type. *Oncologist* 2006;11:831-40.
3. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: Clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997; 90:3727-34.
4. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-504.
5. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006;134:202-7.
6. Vose JM, Peterson C, Bierman PJ, et al. Comparison of high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for T-cell and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1990;76:424-31.
7. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3766-70.
8. Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:561-7.
9. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-hodgkin's lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol* 199;17:423-9.
10. Isaacson PG, Chott A, Ott G, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2008, 289-91.
11. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;146:171-9.
12. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2190-6.
13. Lai C-M, Horowitz S. Brentuximab vedotin: treatment role for relapsed refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2013;6(4): 361-73.
14. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30 peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2014;32:3137-43.
15. Об утверждении отраслевого стандарта “Клинико-экономические исследования. Общие положения”: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
16. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. Воробьева П.А. Ньюдиамед, 2004, 404 с.
17. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общество клинических исследователей, 2000, 579 с.

18. Основные понятия в оценке медицинских технологий: методическое пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Москва: Издательство ОКИ, 2013, 42 с.
19. Walley T, Hayscox A, Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004, 216 p.
20. URL: www.medlux.ru.
21. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
22. Постановление Правительства РФ от от 19.12.2015 N 1382 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов”.
23. <http://www.spboms.ru/>.
24. <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.
25. NCCN, Guidelines. Version 1.2016.
26. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14(1):i5-i10.
27. <http://www.jacie.org/events/ebmt-annual-congress-2013>.
28. <http://www.pharmindex.ru/mozobail.html>.

Economic evaluation of brentuximab vedotin in patients older than 18 years with recurrent or refractory CD30+ systemic anaplastic large-cell lymphoma

A.S. Kolbin, I.A. Vilum, M.A. Proskurin, Yu.E. Balykina

Aim. A comparative pharmacoeconomic analysis of the brentuximab vedotin in the treatment for relapsed or refractory CD30+ systemic anaplastic large-cell lymphoma in patients older than 18 years.

Material and methods. Clinical and economic modeling was conducted. Four medical technologies were evaluated: brentuximab vedotin, high-dose chemotherapy, and brentuximab in combination with chemotherapy in two different regimens.

Results. The strategies of brentuximab vedotin and its combinations were more effective than high-dose chemotherapy. Brentuximab vedotin monotherapy and sequential treatment with brentuximab vedotin and cytostatics were less expensive alternatives compared with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. ICER in terms of progression-free survival for the strategies of brentuximab vedotin and brentuximab vedotin in combination with chemotherapy in the combined regimen, remained below the society willingness-to-pay threshold. In terms of the budget impact analysis, brentuximab vedotin monotherapy, as well as combined therapy with cytostatics in a sequential mode, were the most preferred alternative. Results of the sensitivity analysis confirmed the conclusions of the main scenario.

Conclusion. Combination of brentuximab vedotin with classical chemotherapeutic agents increases the complete response rate and 2-year patients survival. Sequential treatment with brentuximab vedotin and high-dose chemotherapy is characterized by the lowest cost among all assessed systemic anaplastic large-cell lymphoma treatment technologies.

Key words. *Pharmacoeconomic analysis, economic modeling, brentuximab, relapsed or refractory CD30+ systemic anaplastic large-cell lymphoma.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 90-96.