

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 22.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69

Фармакоэкономическое исследование применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Н.А. Авксентьев¹⁻³, М.Ю. Фролов^{4, 5}, А.С. Макаров³, Г.А. Новичкова⁶, А.И. Карачунский⁶, Ю.В. Румянцева⁶, Д.С. Блинов⁶, Ю.А. Шифрин⁶, С.А. Демур⁷, Р.А. Зинченко⁷

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, Москва

²Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

³ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

⁵ФГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁷АО «Сервье», Москва

Контактная информация:

Авксентьев Николай Александрович,
советник директора
ФГБУ «Научно-исследовательский
финансовый институт» Минфина России
Адрес: 127006, Москва,
Настасьинский пер., 3, стр. 2
E-mail: na@nifi.ru

Пэгаспаргаза – L-аспарагиназа, модифицированная путем конъюгации с монометоксиполиэтиленгликолем. В настоящий момент препарат зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей и взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), включен в клинические рекомендации и рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с ОЛЛ в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Целевой популяцией исследования являлись пациенты детского возраста с ОЛЛ, ранее не получавшие лечение, стратифицированные в терапевтические группы промежуточного риска (в соответствии с протоколом «Москва–Берлин»). В качестве вариантов сравнения рассматривалась терапия ОЛЛ в соответствии с протоколом «Москва–Берлин» с и без применения пэгаспаргазы. Для оценки затрат на терапию ОЛЛ в вариантах сравнения была использована модель дерева решений. В исследовании учитывались затраты на терапию первой линии, лечение рецидивов в соответствии с протоколом ALL-REZ-MB-2014, проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также на терапию третьей линии блинатумомабом (у пациентов с В-клеточным ОЛЛ). Расходы рассчитывались отдельно для пациентов из различных терапевтических групп и усреднялись по доле данных групп от общего числа больных ОЛЛ промежуточного риска. Для проведения анализа влияния на бюджет численность целевой популяции определялась на основании статистических сведений о заболеваемости ОЛЛ в 2020 г. и распределения пациентов по терапевтическим группам по данным протокола «Москва–Берлин». Оценка затрат осуществлялась для когорты пациентов, доступных для терапии в 2023 г. Применение пэгаспаргазы приводит к снижению средних дисконтированных затрат на терапию детей с ОЛЛ группы промежуточного риска на 93 273 руб. за счет уменьшения частоты назначения дорогостоящих последующих линий терапии. Согласно полученным оценкам, до 418 новых пациентов ежегодно относятся к группам промежуточного риска и входят в целевую популяцию данного исследования. Если 100% больных получат пэгаспаргазу на третий день индукции ремиссии, то совокупные затраты на терапию целевой популяции пациентов снизятся на 38,99 млн руб. Применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии у детей с ОЛЛ группы промежуточного риска характеризуется снижением частоты рецидива (более высокой эффективностью) и меньшими затратами по сравнению с отсутствием такого применения.

Ключевые слова: пэгаспаргаза, острый лимфобластный лейкоз, анализ затрат–эффективности, анализ влияния на бюджет

Авксентьев Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 60–69. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69

A pharmacoeconomic study of pegaspargase in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Russia

N.A. Avxentyev¹⁻³, M.Yu. Frolov^{4,5}, A.S. Makarov³, G.A. Novichkova⁶, A.I. Karachunskiy⁶, Yu.V. Rumyantseva⁶, D.S. Blinov⁶, Yu.A. Shifrin⁶, S.A. Demura⁷, R.A. Zinchenko⁷

¹Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow

²Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

³Health and Market Access Consulting Limited Liability Company, Moscow

⁴Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd

⁵Volgograd Medical Research Center, Volgograd

⁶Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁷SC "Servier", Moscow

Pegaspargase is an L-asparaginase that is conjugated to monomethoxypolyethylene glycol. It is currently approved for use in children and adults for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the Russian Federation, is included in the recommendations of clinical practice guidelines and is recommended for inclusion in the Vital and Essential Drug List. The aim of this research is to perform a pharmacoeconomic analysis of pegaspargase in the treatment of pediatric patients with ALL in the Russian healthcare setting. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The target population of the study were pediatric patients with intermediate-risk ALL (according to the Moscow–Berlin protocol) who had not previously received treatment. We compared two treatment scenarios: therapy according to the Moscow–Berlin protocol with and without pegaspargase. A decision tree model was used to analyze the costs of ALL treatment strategies. The costs of first-line therapy, relapse therapy (in accordance with the ALL-REZ-MB-2014 protocol), hematopoietic allogeneic stem cell transplantation, and third-line therapy with blinatumomab (in patients with B-cell ALL) were considered. Costs were calculated separately for patients receiving different treatments and were weight-averaged according to the total number of intermediate-risk patients. The size of the target population was determined by the incidence of ALL in 2020 and risk group distribution data obtained from the Moscow–Berlin protocol study. The costs were calculated for a cohort of patients available for therapy in 2023. The use of pegaspargase leads to a decrease in the average discounted cost of therapy for children with intermediate risk ALL of 93,273 rubles due to a decrease in the need for costly relapse therapy. Estimates show that up to 418 new patients are diagnosed with intermediate-risk ALL annually and belong the target population of this study. If 100% of ALL patients receive pegaspargase on the third day of remission induction therapy, the total cost of therapy for the target patient population will decrease by 38.99 million rubles. The use of pegaspargase on the third day of remission induction therapy in children with intermediate-risk ALL leads to a reduction in the relapse rate (superior efficacy) and lower costs, compared with the treatment regimen without pegaspargase.

Key words: pegaspargase, acute lymphoblastic leukemia, cost effectiveness analysis, budget impact analysis

Avxentyev N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 60–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток-кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки. Лечение ОЛЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, применяемых при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Подавляющее большинство пациентов с ОЛЛ в Российской Федерации (РФ) проходят лечение в соответствии с актуальной версией протокола «Москва–Берлин» – ALL-MB-2015. Важным элементом протокола ALL-MB-2015 стало применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии, которое, согласно результатам клинических исследований предыдущей версии протокола – ALL-MB-2008, приводит к достоверному уменьшению количества рецидивов.

Пэгаспаргаза – L-аспарагиназа, модифицированная путем конъюгации с монометоксиполиэтиленгликолем. В настоящий момент препарат зарегистрирован в РФ, включен в клинические рекомендации по диагностике и лечению ОЛЛ, однако не включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препара-

тов (ЖНВЛП), что ограничивает его доступность для пациентов.

Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с ОЛЛ в условиях системы здравоохранения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Характеристики и численность целевой популяции исследования

Согласно общей характеристике лекарственного препарата пэгаспаргазы [1], он показан к применению у взрослых и детей в возрасте от рождения до 18 лет для терапии ОЛЛ в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. В ходе исследования изучалась часть пациентов, которым показан препарат: больные младше 18 лет (дети) с ОЛЛ группы промежуточного риска при стратификации по протоколу ALL-MB-2008 (или групп В, С, 1221-IR, T-ImRG по протоколу ALL-MB-2015), ранее не полу-

Correspondence:

Nikolay A. Avxentyev,
Director's Advisor, Financial
Research Institute of the Ministry
of Finance of the Russian Federation
Address: 3 Nastasyinsky pereulok, bldg. 2,
127006, Moscow, Russia
E-mail: na@nifi.ru

чавшие лечение по поводу данного заболевания. Выбор целевой популяции обусловлен тем, что большинство пациентов, у которых диагностируется ОЛЛ, младше 18 лет (55%, по данным сборника под ред. А.Д. Каприна [2]). Среди них к группам стандартного и промежуточного риска относятся 92%, согласно данным протокола ALL-MB-2008 [3]. При этом пациенты из группы промежуточного риска характеризуются худшим прогнозом по сравнению с больными из группы стандартного риска (бессобытийная выживаемость в группе стандартного риска в исследовании по протоколу ALL-MB-2008 [3] составила 87% (95% доверительный интервал (ДИ) 86–88), а в группе промежуточного риска – 79% (95% ДИ 78–8%)).

По данным статистического сборника под ред. А.Д. Каприна [2] и статистики распределения по группам риска в исследовании ALL-MB-2008 [3], численность целевой популяции оценивалась в 418 человек, которые ежегодно могли бы получить терапию пэгаспаргазой (рисунок 1).

Выбор препаратов сравнения

В клиническом исследовании по протоколу ALL-MB-2008 [3] пациенты группы промежуточного риска в индукции рандомизировались на 2 группы по критерию получения пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии: получавшие и не получавшие препарат.

В рамках настоящего исследования рассматривались варианты терапии целевой популяции пациентов в соответствии с протоколом ALL-MB-2008 [3]. Однако в связи с тем, что актуальной версией протокола является ALL-MB-2015, мы учитывали стратификацию пациентов на терапевтические группы внутри промежуточной группы риска. Подходы к

лечению больных из терапевтических групп В (пациенты группы промежуточного риска), 1221-IR (пациенты группы промежуточного риска с транслокацией 12;21), T-IR (пациенты группы промежуточного риска с Т-клеточным лейкозом) совпадают, а для пациентов из группы С (15 лет и старше) предполагалось проведение 3 дополнительных циклов консолидации.

Таким образом, в рамках настоящего исследования рассматривались варианты терапии целевой популяции пациентов.

1. Протокол ALL-MB-2008 без пэгаспаргазы (вариант 1):

- индукция: дексаметазон, винкристин, даунорубин, метотрексат, цитарабин, преднизолон;
- консолидация: даунорубин, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, метотрексат, цитарабин, преднизолон;
- поддерживающая терапия: 6-меркаптопурин, метотрексат;
- реиндукция: дексаметазон, винкристин, метотрексат, цитарабин, преднизолон.

2. Протокол ALL-MB-2008 с пэгаспаргазой (вариант 2):

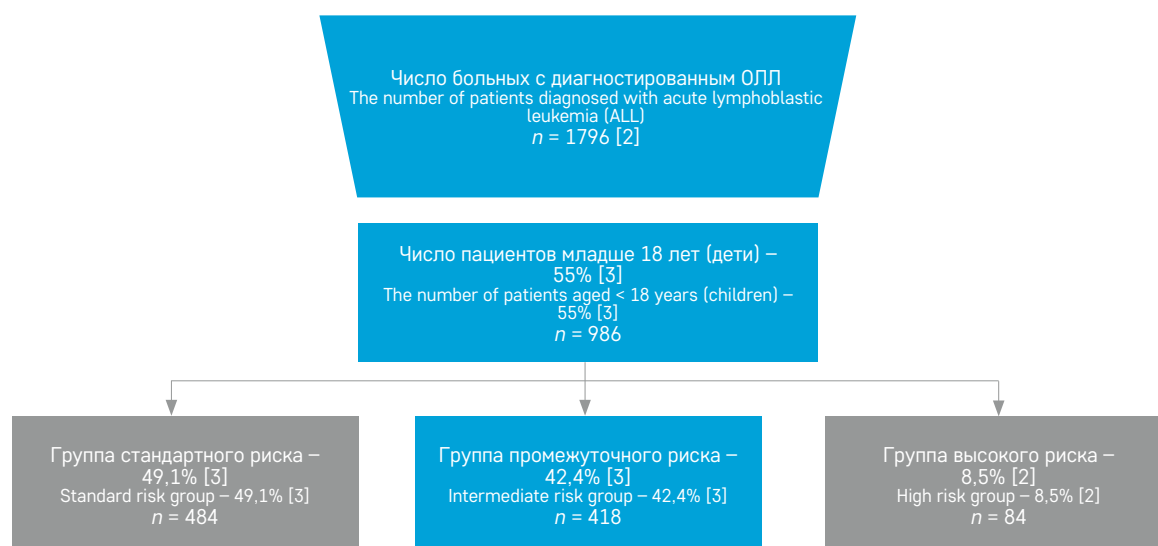
- индукция: аналогично варианту 1 + пэгаспаргаза в режиме 1000 ЕД/м² внутривенно капельно на третий день от начала терапии;
- консолидация, поддерживающая терапия, реиндукция: аналогично варианту 1.

Выбор критериев оценки эффективности и метода клинико-экономического исследования

Кумулятивная частота рецидивов (КЧР) является клинически значимым исходом, позволяющим судить об эффективности терапии ОЛЛ в целом. Показатель КЧР входил в основные критерии оценки эффектив-

Рисунок 1
Определение численности целевой популяции пациентов

Figure 1
Calculation of the size of the target patient population



ности применения пэгаспаргазы в ходе исследования по протоколу «Москва–Берлин» (ALL-MB-2008) [3].

Согласно данным протокола «Москва–Берлин» (ALL-MB-2008), показаны статистически значимые различия ($p = 0,0185$) в числе рецидивов между 2 группами пациентов: получавших (8,6%) и не получавших (13,2%) пэгаспаргазу в индукции [3]. Таким образом, введение пэгаспаргазы в индукции по протоколу ALL-MB-2008 эффективнее отказа от ее применения.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [4]: «в условиях наличия статистически значимых различий по эффективности и (или) безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения должен использоваться метод соотношения затрат и эффективности».

Учитываемые затраты

Первая линия терапии острого лимфобластного лейкоза

На первом этапе осуществлялся расчет стоимости терапии первой линии согласно протоколу ALL-MB-2015. Режим применения лекарственных препаратов в индукции, консолидации, поддерживающей терапии и реиндукции приведен по итогам клинического исследования по протоколу ALL-MB-2015 [5]. Предполагалось, что все пациенты получают полный курс поддерживающей терапии такой длительности, что общее время терапии первой линии составит 2 года (согласно результатам клинического исследования ALL-MB-2008 [3], медиана времени до наступления рецидива больше 2 лет).

Цены лекарственных препаратов, учтенные в расчетах, представлены в *таблице 1*.

Для учета дозировок лекарственных препаратов, применяемых в зависимости от площади поверхности тела пациента, использовались значения, рассчитанные на основании средних демографических данных участников исследования ALL-MB-2015 0,67 м² (для пациентов из терапевтических групп В, 1221-IR, T-IR) и 1,59 м² (для больных группы С).

Терапия рецидивов острого лимфобластного лейкоза

Предполагалось, что у пациента может развиваться рецидив заболевания в соответствии с данными клинического исследования по протоколу ALL-MB-2008: 13,2% – у больных, не получавших пэгаспаргазу

Таблица 1
Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчетах

Table 1
Medicine prices included in the calculations

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Цена, руб. Price, rubles	Цена, руб. (с НДС) Price, rubles (incl. of VAT)	Упаковка Packaging
Пэгаспаргаза Pegaspargase	102 243,99	112 468,39	3 750 ME 3 750 IU
Даунорубин Daunorubicin	108,00	118,80	20 мг 20 mg
Дексаметазон Dexamethasone	25,02	27,52	0,5 мг №10 0.5 mg, 10 tablets
Винкристин Vincristine	77,75	85,53	0,5 мг/мл, 1 мл 0.5 mg/mL, 1 mL
Метотрексат Methotrexate	584,93	643,42	10 мг/мл, 1,25 мл 10 mg/mL, 1.25 mL
Цитарабин Cytarabine	89,73	98,70	20 мг/мл, 5мл 20 mg/mL, 5 mL
Преднизолон Prednisolone	26,64	29,30	30 мг/мл, 1 мл – 3 ампулы 30 mg/mL, 3 x 1 mL vials
6-меркаптопурин 6-mercaptopurine	602,89	663,18	50 мг №25 50 mg, 25 tablets
L-аспарагиназа L-asparaginase	3 003,91	3 304,30	10 000 ME 10 000 IU

Примечание. Стоимость пэгаспаргазы предоставлена производителем, цены остальных лекарственных препаратов равны медианным значениям, зарегистрированным в Государственном реестре лекарственных средств (с учетом удаления дублирующих записей).
Notes. Pegaspargase price is provided by the manufacturer; the prices of other medicines are the median prices included in the State Registry of Medicines (duplicate records were deleted).

газу в индукции ремиссии, и 8,6% – у пациентов, получавших пэгаспаргазу [3].

Для целей расчета затрат в клинико-экономическом исследовании мы предполагали, что пациенты будут получать лечение по протоколу терапии рецидива ALL-REZ-MB-2014 [6]. Согласно протоколу, пациенты стратифицируются по группам риска в соответствии с локализацией и временем наступления рецидива. Основываясь на данных о рецидивах, опубликованных в отчете по итогам исследования по протоколу ALL-MB-2008 [3], мы предположили, что 50% пациентов, рецидивирующих из терапевтических групп В, 1221-IR и С относятся к группе S3 и 50% – к группе S2, а также 100% больных, рецидивировавших из группы T-IR, – к группе S4.

Режимы применения лекарственных препаратов для терапии рецидивов в рамках протокола ALL-REZ-MB-2014 для групп S2–4 соответствовали опубликованным [6]. Однако при расчете стоимости терапии рецидива ОЛЛ мы не учитывали затраты на лекарственные препараты, инструкция по медицинскому применению (ИМП) которых не содержала показание к применению при ОЛЛ, и/или которые не включены в перечень ЖНВЛП: 6-тиогуанин (не в ЖНВЛП), бортезомиб (офф-лейбл) [7], винорелбин (офф-лейбл) [8], этопозид (офф-лейбл) [9].

Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчетах стоимости терапии рецидива ОЛЛ, представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчетах стоимости терапии рецидива ОЛЛ

Table 2

Medicine prices included in the calculation of the costs of treatment for relapsed ALL

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Цена, руб. Price, rubles	Цена, руб. (с НДС) Price, rubles (incl. of VAT)	Упаковка Packaging
Дексаметазон Dexamethasone	25,02	27,52	Таблетки 0,5 мг, №10 0.5 mg, 10 tablets
	5,19	5,71	Раствор для инъекций 4 мг/мл, 1 мл Solution for injection 4 mg/mL, 1 mL
Винкристин Vincristine	77,75	85,53	0,5 мг/мл, 1 мл 0.5 mg/mL, 1 mL
Метотрексат Methotrexate	584,93	643,42	10 мг/мл, 1,25 мл 10 mg/mL, 1.25 mL
L-аспарагиназа L-asparaginase	3 003,91	3 304,30	10 000 МЕ 10 000 IU
Цитарабин Cytarabine	89,73	98,70	20 мг/мл, 5 мл 20 mg/mL, 5 mL
6-меркаптопурин 6-mercaptopurine	602,89	663,18	50 мг, №25 50 mg, 25 tablets
Ифосфамид Ifosfamide	816,50	898,15	1000 мг 1000 mg
Даунорубин Daunorubicin	108,00	118,80	20 мг 20 mg
Идарубин Idarubicin	1 605,76	1 766,33	5 мг 5 mg
Циклофосфамид Cyclophosphamide	114,00	125,40	200 мг 200 mg
Преднизолон Prednisolone	26,64	29,30	Раствор для инъекций 30 мг/мл, 1 мл – 3 ампулы Solution for injection 30 mg/mL, 3 × 1 mL vials
	6,57	7,22	Таблетки 5 мг, №10 5 mg, 10 tablets
Неларабин Nelarabine	66 511,44	73 162,58	5 мг/мл, 50 мл – флакон (6) 5 mg/mL, 6 × 50 mL vials

Примечание. Цены на все лекарственные препараты равны медианным значениям, зарегистрированным в Государственном реестре лекарственных средств (с учетом удаления дублирующих записей).

Notes. The prices of all medicines are the median prices included in the State Registry of Medicines (duplicate records were deleted).

Для учета дозировок лекарственных препаратов, применяемых в зависимости от площади поверхности тела больного, использовались значения, пересчитанные с учетом взросления среднего пациента на 2 года: 0,83 м² (для терапевтических групп В, 1221-IR, T-IR) и 1,72 м² (для группы С).

Согласно клиническим рекомендациям [10], аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является терапевтической опцией у рефрактерных пациентов и при развитии рецидива заболевания. При этом для проведения ТГСК необходимо сначала добиться достижения ремиссии, на что направлена терапия рецидива по протоколу ALL-REZ-MB-2014 [6], приведенная ранее. Таким образом, мы предполагали, что все пациенты (100%), достигшие ремиссии после терапии реци-

дива по протоколу ALL-REZ-MB-2014, получают ТГСК. Вероятность достижения ремиссии после терапии рецидива по протоколу ALL-REZ-MB-2014 [6] по рассматриваемым группам риска соответствовала опубликованным данным.

При недостижении ремиссии после терапии по протоколу рецидива ALL-REZ-MB-2014 предполагалось, что пациенты с В-клеточным ОЛЛ (терапевтические группы первой линии терапии В, С, 1221-IR) получают блинатумомаб, а с Т-клеточным ОЛЛ (терапевтическая группа первой линии терапии Т-IR) дальнейшего лечения не получают.

Стоимость ТГСК предполагалась равной нормативу, определенному в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г. – 3 555 090 руб. за 1 аллогенную ТГСК (группа высокотехнологичной медицинской помощи №78) [11].

Для расчета стоимости терапии блинатумомабом учитывался режим применения согласно ИМП (таблицы 3 и 4) [12]. В расчетах использовалась цена препарата, зарегистрированная в Государственном реестре лекарственных средств – 156 071,54 руб. без НДС за упаковку 35 мкг.

Для расчета дисконтированных затрат применялась ставка дисконтирования, равная 5% годовых. Предполагалось, что терапия первой линии (в соответствии с протоколом «Москва–Берлин») занимает 2 года, а терапия рецидивов (включая ТГСК в случае достижения рецидива после первого рецидива) – третий год.

Оценка средних затрат на одного пациента

Алгоритм расчета средних затрат на терапию 1 пациента с ОЛЛ представлен на рисунке 2. Для оценки средних затрат на лечение 1 пациента затраты для каждой из групп риска были взвешены по доле соответствующей терапевтической группы в общем числе пациентов с ОЛЛ промежуточного риска, рассчитанной согласно данным протокола ALL-MB-2015 [5] (группа В – 61,6%, группа С – 3,7%, группа 1221-IR – 11,8%, группа T-ImRG – 22,8%).

Методика проведения анализа влияния на бюджет

Оценка затрат бюджета осуществлялась для когорты пациентов, доступных для терапии в 2023 г. Для расчета затрат бюджета в каждом из сценариев анализа численность целевой популяции пациентов (рисунок 1) была умножена на прямые медицинские расходы, связанные с применением варианта 1 (без пэгаспаргазы) или варианта 2 (с пэгаспаргазой).

Влияние на бюджет определялось как разница между расходами на терапию пациентов из целевой популяции исследования в текущей и предполагаемых практиках ведения.

Для расчета дисконтированных затрат учитывалась ставка дисконтирования, равная 5% годовых.

Методика проведения анализа чувствительности

Для проверки устойчивости полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности разницы в средних затратах на терапию 1 пациента и влияния на бюджет за 3 года к изменению основных предпосылок модели. Параметры модели, изменение которых осуществлялось в ходе проведения анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний, представлены в таблице 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинико-экономического исследования

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента с учетом усреднения и дисконтирования при использовании рассматрива-

емых вариантов анализа представлены в таблице 4. Расходы на ведение пациента в варианте 1 (без пэгаспаргазы) оцениваются в 793 844 руб., а в варианте 2 (с пэгаспаргазой) – в 700 571 руб. Несмотря на то, что применение пэгаспаргазы удорожает проведение индукции ремиссии на 112 468 руб., вариант терапии ОЛЛ с применением данного препарата в среднем на 93 273 руб. дешевле варианта без его использования за счет меньшей частоты назначения дорогостоящих второй и третьей линий терапии, а также ТГСК.

Таким образом, применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии первой линии терапии пациентов с ОЛЛ промежуточной группы риска характеризуется более высокой эффективностью и меньшими затратами, чем вариант лечения без использования данного препарата.

Результаты анализа влияния на бюджет

В таблице 5 представлено влияние на бюджет бюджетной системы РФ в случае включения пэгас-

Рисунок 2

Алгоритм учета затрат на терапию пациентов с ОЛЛ

Figure 2
An algorithm for the estimation of therapy costs for ALL patients
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

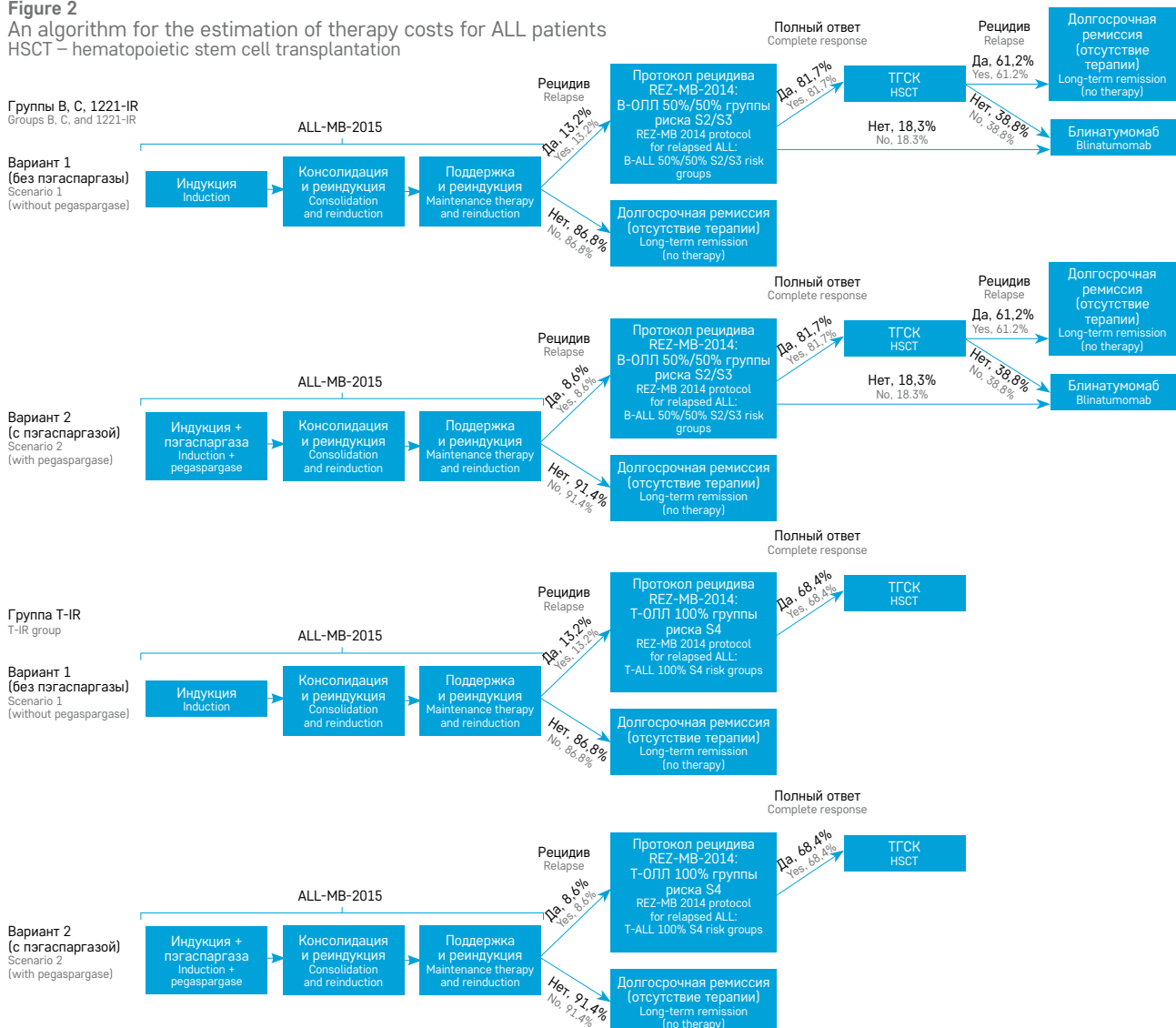


Таблица 3

Параметры, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности

Table 3

Parameters included in the sensitivity analysis

Параметр Parameter	Значение Value		
	Базовое Baseline	Нижний предел Lower limit	Верхний предел Upper limit
Клинико-экономическое исследование и анализ влияния на бюджет Health economic evaluation and budget impact analysis			
Цена на пэгаспаргазу, % от базового уровня The price of pegaspargase, % of basic price	100	85	115
Цена на блинатумомаб, % от базового уровня The price of blinatumomab, % of basic price	100	85	115
Цена на прочие лекарственные препараты, % от базового уровня The price of other medicines, % of basic price	100	85	115
Стоимость ТГСК, % от базового уровня The cost of HSCT, % of basic cost	100	85	115
Частота назначения ТГСК при ремиссии после рецидива, % The frequency of indication of HSCT for ALL patients in remission after a relapse, %	100	50	100
Эффективность терапии в варианте 1 (без пэгаспаргазы) по критерию КЧР, % The effectiveness of therapy in scenario 1 (without pegaspargase) measured by the cumulative incidence of relapse (CIR), %	13,20	11,60	14,80
Эффективность терапии в варианте 2 (с пэгаспаргазой) по критерию КЧР, % The effectiveness of therapy in scenario 2 (with pegaspargase) measured by the CIR, %	8,60	7,20	10,00
Только анализ влияния на бюджет Budget impact analysis only			
Численность целевой популяции, <i>n</i> The size of the target population, <i>n</i>	418	209	627
Доля пациентов, получающих пэгаспаргазу, % The percentage of patients receiving pegaspargase, %	100	50	100

Таблица 4

Оценка расходов на ведение 1 пациента с учетом усреднения и дисконтирования

Table 4

The calculation of treatment costs per patient (treatment costs were averaged and discounted)

Параметр Parameter	Вариант 1 (без пэгаспаргазы), руб. Scenario 1, (without pegaspargase), rub.	Вариант 2 (с пэгаспаргазой), руб. Scenario 2, (with pegaspargase), rub.	Разница, руб. Difference, rub.
Первая линия терапии: First-line therapy:	203 457	315 925	112 468
индукция induction	7123	119 592	112 468
реиндукция reinduction	8979	8979	0
консолидация consolidation	101 478	101 478	0
поддержка maintenance therapy	85 876	85 876	0
Вторая линия терапии Second-line therapy	32 026	20 866	-11 161
ТГСК HSCT	334 879	218 178	-116 700
Третья линия терапии Third-line therapy	223 482	145 602	-77 880
Итого Total	793 844	700 571	-93 273

спаргазы в ЖНВЛП и применения на третий день индукции ремиссии у целевой популяции пациентов с ОЛЛ. В текущей практике лечения пациентов с ОЛЛ промежуточного риска (по стратификации в соответствии с протоколом ALL-MB-2008) прямые медицинские затраты в первый год составляют 58,84 млн руб., а во второй и третий годы – 26,20 млн руб. и 246,78 млн руб. соответственно (в сумме 331,83 млн руб. за 3 года). В случае включения пэгаспаргазы в перечень ЖНВЛП и приме-

нения у целевой популяции пациентов затраты в первый год вырастут на 47,01 млн руб. – до 105,86 млн руб. При этом во второй год терапии они останутся на прежнем уровне – 26,20 млн руб., а в третий год существенно снизятся: с 246,78 до 160,78 млн руб. за счет меньшей вероятности назначения дорогостоящего лечения рецидивов ОЛЛ. Таким образом, общие затраты на терапию пациентов из целевой популяции исследования за 3 года снизятся на 38,99 млн руб. (до 292,84 млн руб.).

Результаты анализа чувствительности

Результаты однофакторного анализа чувствительности разницы в затратах между рассматриваемыми вариантами терапии ОЛЛ приведены на рисунке 3. Наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно КЧР в вариантах сравнения цен на пэгаспаргазу и блинатумомаб (наиболее дорогие из рассматриваемых лекарственных препаратов), а также частота назначения ТГСК при ремиссии после первого рецидива. При этом при всех рассмотренных сценариях вариант терапии с применением пэгаспаргазы дешевле варианта с отсутствием данного препарата на третий день индукции ремиссии.

Результаты однофакторного анализа чувствительности влияния на бюджет при включении пэгаспаргазы в перечень ЖНВЛП представлены на рисунке 4. Наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно КЧР в вариантах сравнения численности целевой популяции и доли пациентов,

получающих пэгаспаргазу, а также частота назначения ТГСК при ремиссии после первого рецидива. При этом при всех рассмотренных сценариях применение пэгаспаргазы приводит к экономии бюджета.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе настоящей работы было продемонстрировано, что применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии ОЛЛ по протоколу «Москва–Берлин» снижает среднюю стоимость ведения пациента из группы промежуточного риска за счет меньшей вероятности возникновения рецидива заболевания и отсутствия необходимости подвергать пациента такому дорогостоящему лечению, как ТГСК и применение блинатумомаба.

Однако исследование характеризуется рядом ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Таблица 5
Расходы бюджета на терапию пациентов с ОЛЛ в текущей и предполагаемой практиках (с учетом дисконтирования), млн руб.

Table 5
Budget impact of current and new treatments (discounted) for patients with ALL, million rubles

Параметр Parameter	Текущая практика Current treatment approach			Предполагаемая практика New treatment approach			Влияние на бюджет Budget impact			
	2023	2024	2025	2023	2024	2025	2023	2024	2025	Итого Total
Общие затраты Overall costs	58,84	26,20	246,78	105,86	26,20	160,78	47,01	0,00	-86,00	-38,99
Из них лекарственная терапия Of these, drug costs	58,84	26,20	106,80	105,86	26,20	69,58	47,01	0,00	-37,22	9,79
Из них пэгаспаргаза Of these, pegaspargase cost	—	—	—	47,01	—	—	47,01	—	—	47,01

Рисунок 3
Результаты анализа чувствительности в средних затратах между рассматриваемыми вариантами терапии ОЛЛ, руб.

Figure 3
Results from the sensitivity analysis showing the difference in average cost between treatment options for ALL, rubles

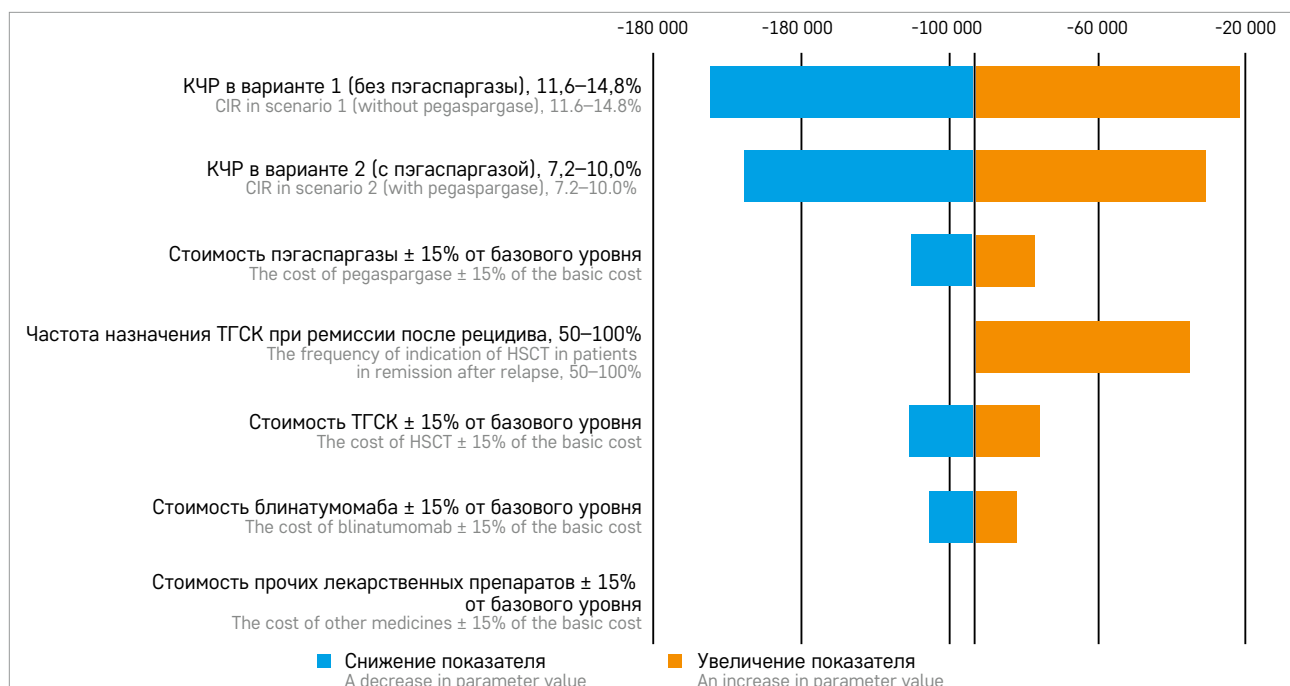
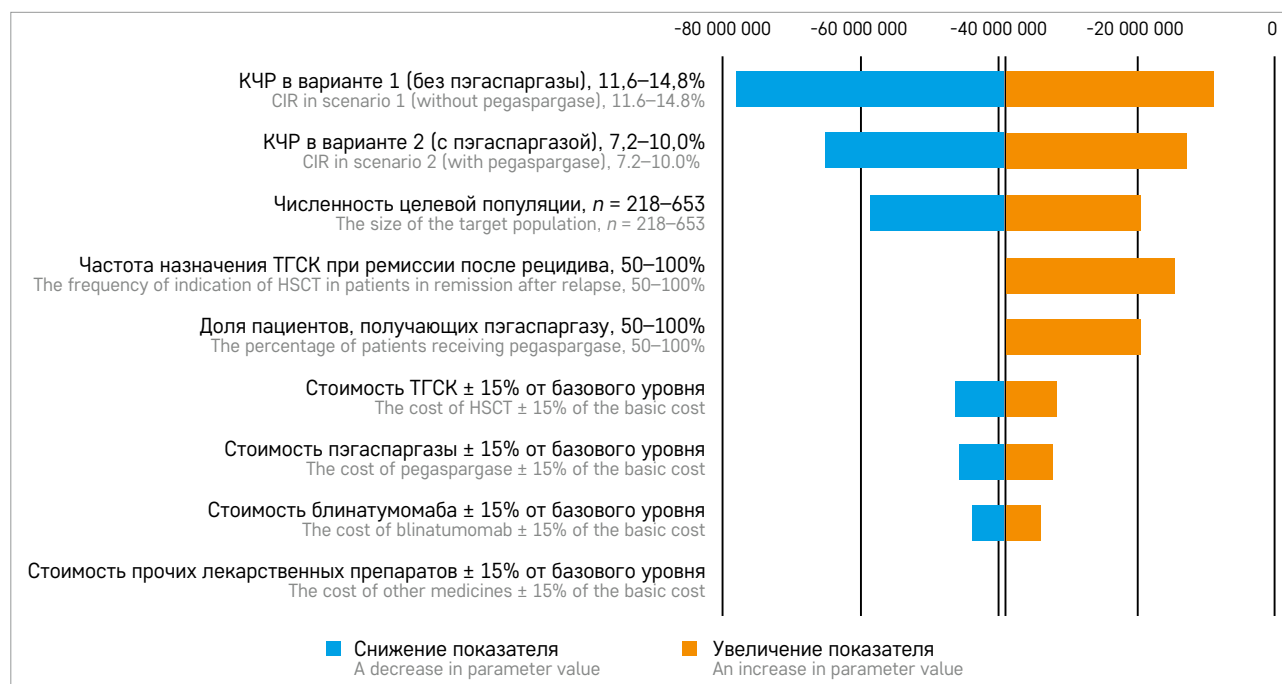


Рисунок 4

Результаты определения чувствительности анализа влияния на бюджет, руб.

Figure 4

Results from the sensitivity analysis of the budget impact analysis, rubles



Во-первых, мы предполагали, что все пациенты (100%) с рецидивировавшим ОЛЛ, у которых наблюдается ремиссия заболевания по итогам проведения терапии второй линии, получают ТГСК. В реальности это может быть не так в связи со сложностью поиска подходящего донора, а также с противопоказаниями к подобному вмешательству для конкретного пациента. В ходе анализа чувствительности мы изучили влияние данной предпосылки на результат моделирования.

Во-вторых, мы исходили из показания к применению блинатумомаба согласно ИМП: после как минимум 2 линий терапии ОЛЛ. В реальной клинической практике у части пациентов блинатумомаб применяется в качестве терапии второй линии. В данном случае разница в затратах между рассматриваемыми вариантами терапии даже увеличилась бы, поскольку большее число пациентов получают дорогостоящую терапию блинатумомабом.

В-третьих, существует различие в дозировках пэгаспаргазы в первой линии терапии ОЛЛ между ИМП (2500 мг/м²) и протоколом ALL-MB-2015 (1000 мг/м²). Однако данное различие не является существенным и не приводит к изменению направленности выводов, поскольку с учетом невозможности разделения упаковки между пациентами для оценки затрат в обоих случаях учитывался 1 целый флакон препарата.

В-четвертых, оценка численности целевой популяции пациентов осуществлялась на основании

статистических данных. Однако в ходе анализа влияния на бюджет оценивалось влияние численности целевой популяции и доли пациентов, получающих пэгаспаргазу, на результаты исследования, и эти изменения не приводят к изменению направленности выводов.

В русле новой клинко-фармакологической парадигмы (фармакологистика) [13] среди факторов, определяющих дополнительную ценность пэгаспаргазы, надо отметить следующее.

Ценность для государства/системы здравоохранения – доказанные фармакоэкономические преимущества:

1) за счет меньшей частоты назначения дорогостоящих второй и третьей линий терапии, а также ТГСК;

2) за счет уменьшения затрат бюджета в третий год лечения (снижение вероятности назначения дорогостоящего лечения рецидивов ОЛЛ). Эта дополнительная ценность проявляется за рамками годовых бюджетов первых 2 лет, однако легко измерима при оперировании большими временными промежутками.

Ценность для пациентов:

1) возможность применения в педиатрии;

2) более высокая эффективность в группе промежуточного риска (которая характеризуется худшим прогнозом по сравнению с пациентами из группы стандартного риска). В случае включения в перечень ЖНВЛП ввиду увеличения доступности его

для пациентов ценность препарата для российских больных еще более возрастет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В варианте сравнения без применения пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии средние дисконтированные затраты на ведение 1 пациента группы промежуточного риска оцениваются в 793 844 руб., а в варианте сравнения с получением пэгаспаргазы в первой линии терапии ОЛЛ – 700 571 руб. Таким образом, применение пэгаспаргазы приводит к снижению средних дисконтированных затрат на терапию детей с ОЛЛ группы промежуточного риска на 93 273 руб. за счет уменьшения потребности в последующих дорогостоящих линиях лечения.

2. С учетом того, что применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии статистически достоверно снижает КЧР у целевой популяции больных: 8,6% против 13,2% ($p = 0,0185$), данный вариант терапии характеризуется более высокой эффективностью и меньшими затратами, чем вариант лечения без использования пэгаспаргазы.

3. Заболеваемость ОЛЛ среди детей составляет около 986 человек в год, из них до 418 пациентов относятся к группам промежуточного риска и входят в целевую популяцию данного исследования. Если 100% пациентов получают пэгаспаргазу на третий день индукции ремиссии, совокупные затраты на терапию целевой популяции за 3 года снизятся с 331,83 до 292,84 млн руб. (на 38,99 млн руб.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Avxentyev N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Frolov M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

Makarov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Blinov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>

Shifrin Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Demura S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9717-5496>

Zinchenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8271-811X>

Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата Онкоспар (Пэгаспаргаза). [Электронный ресурс] URL: https://servier.ru/wp-content/uploads/2022/02/20220204_SPC_RU_Oncaspar.pdf (Дата обращения 22.11.2022).
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021. 252 с.
3. Отчет о клиническом исследовании ALL-MB-2008 (версия 1.0). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»; 2021.
4. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
5. Протокол ALL-MB-2015 (версия от 10.10.2015). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»; 2015.
6. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., Абугова Ю.Г., Аленикова О.В., Аракаев О.Р. и др. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 14 (3): 7–14. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-7-14
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бортезомиб (Бортезомиб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d04538b-d200-4d26-8c3c-16f5ef4ea214&t= (Дата обращения 22.11.2022).
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Винорелбин (Винорелбин). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85fde7e-d441-47fa-8be5-b5cdb1dc7b2c&t= (Дата обращения 22.11.2022).
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Филотид (Этопозид). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=546c03ad-90a1-422d-a172-0998f9d36328&t= (Дата обращения 22.11.2022).
10. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз (Дети). [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/529_1 (Дата обращения 22.11.2022).
11. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. №2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов».
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Блинцито (Блинатумомаб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5c2b186-d013-4658-a3b3-b0d7c58f18b5&t= (Дата обращения 22.11.2022).
13. Петров В.И. Фармакологистика – новая парадигма в клинической фармакологии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2022; 19 (2): 3–6. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6.