

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.035

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-79-85

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ АГРЕССИВНЫХ ЛИМФОМ
И ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

Владимир Иванович Петров¹, Камил Даниялович Капланов², Ольга Викторовна Шаталова^{3✉}

^{1,2,3}Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва, Россия

¹brain@sprintnet.ru

²kamil.kaplanov75@gmail.com

³shov_med@mail.ru ✉

Аннотация. Регистрация новых препаратов значительно расширяет возможности гематологов и онкологов в лечении опухолей лимфоидной ткани. Стоимость новых моноклональных антител, ингибиторов различных сигнальных путей и контрольных иммунных точек несоизмеримо превышает прямые затраты на «классические» программы комбинированной цитостатической терапии. Включенные в Национальные клинические рекомендации режимы остаются основой терапии первой линии, комбинируются с новыми агентами и являются стандартами сравнения эффективности лечения для новых агентов. Региональные популяционные регистры могут быть источником полезной информации о необходимых количествах базовых цитостатических агентов первой и последующих линий и размеров финансовых затрат на обеспечение терапии пациентов с гемобластозами.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, марковское моделирование, агрессивные лимфомы, лимфома Ходжкина

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

**PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THERAPY REGIMENS
FOR AGGRESSIVE LYMPHOMA AND HODGKIN LYMPHOMA**

Vladimir I. Petrov¹, Kamil D. Kaplanov², Olga V. Shatalova^{3✉}

^{1,2,3}Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

¹brain@sprintnet.ru

²kamil.kaplanov75@gmail.com

³shov_med@mail.ru ✉

Abstract. The registration of new drugs significantly expands the possibilities of hematologists and oncologists in the treatment of tumors of lymphoid tissue. The cost of new monoclonal antibodies, inhibitors of various signaling pathways and immune checkpoints disproportionately exceeds the direct cost of "classical" programs of combined cytostatic therapy. The regimens included in the National Clinical Guidelines remain the basis of first-line therapy, are combined with new agents, and are the standards of comparison of treatment efficacy for new agents. Regional population registries can be a source of useful information on the quantities of basic first- and subsequent-line cytostatic agents needed and the size of the financial costs of providing therapy to patients with hemoblastosis.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, Markov modeling, aggressive lymphomas, Hodgkin's lymphoma

Принимая во внимание вариабельность в заболеваемости опухолями лимфоидной ткани в различных странах, можно уверенно говорить о наиболее часто встречающихся нозологических формах как среди

агрессивных, так и среди индолентных лимфом. Так, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляет 25–35 % от всех неходжкинских лимфом в развитых странах, а классическая лимфома Ходжкина (ЛХ)

занимает около 15–25 % всех новообразований лимфоидной ткани среди лиц в возрастной группе 15–30 лет [1, 2]. Показатели заболеваемости и смертности для неходжкинских лимфом в Российской Федерации составляют соответственно 4,7 и 1,9, для ЛХ – 1,9 и 0,35, при очевидных различиях показателей между регионами РФ [3]. Это связано с зависимостью своевременного выявления случаев лимфомы Ходжкина, агрессивных лимфом и диффузной В-крупноклеточной лимфомы от уровня развития гематологической и онкологической службы в регионе, ее оснащенности современными методами иммуноморфологической диагностики и возможности выполнения современных протоколов терапии. Несмотря на прогресс в лечении гемобластозов, связанный с появлением новых противоопухолевых агентов и программ иммунохимиотерапии, в настоящее время агрессивные лимфомы и лимфома Ходжкина остаются значимой клинической и медико-социальной проблемой [1, 2, 3, 4, 5].

В качестве терапии первой линии при лимфоме Ходжкина на практике используется только химиотерапия или химиотерапия в сочетании с лучевой терапией. Однако от 15 до 30 % пациентов не достигают ремиссии вне зависимости от выбора режима терапии [6]. Пациентам, не достигшим ремиссии, может быть предложена химиотерапия и/или лучевая терапия, чтобы включить аутоТСК, которая является потенциально излечивающей и эффективной примерно у 50 % пациентов [6]. Тем не менее аутоТСК может не подходить для пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией.

В последнее десятилетие на рынке появились новые методы, которые могут изменить результаты лечения агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина [7, 8, 9]. Новые технологии зачастую требуют дополнительных расходов, поэтому их фармакоэкономическая оценка на основе всестороннего анализа стала необходимым условием принятия решения об изменении сложившейся практики.

Оценка эффективности новой медицинской технологии фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина должна быть основана на принятии решений не только по клиническим характеристикам, но и по экономической целесообразности применения данного метода.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании результатов фармакоэкономического анализа предложить пути оптимизации фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экономическая оценка проводилась с перспективы российской системы здравоохранения. Все виды фармакоэкономического анализа выполнены в соответствии с требованиями и рекомендациями по методике проведения клинико-экономического анализа.

Целевой аудиторией результатов данного исследования являются клинические фармакологи, гематологи, онкологи, специалисты по экономике здравоохранения и лица, принимающие решение о лекарственном обеспечении.

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты – эффективность», инкрементальный анализ «затраты – эффективность», определен показатель «год добавленной жизни» и произведена оценка порога «готовность платить».

В анализе «затраты – эффективность» рассчитывался коэффициент CER для каждой из исследуемых стратегий, затраты на которые были различны, а результаты измерялись в одних и тех же единицах:

$$CER = \frac{Cost}{Ef},$$

где CER – коэффициент «затраты – эффективность»,

Cost – затраты на стратегию фармакотерапии в рублях,

Ef – показатель эффективности.

Посредством инкрементального анализа «затраты – эффективность» была определена стоимость дополнительной единицы эффективности, представленная сравниваемыми стратегиями терапии:

$$ICER = \frac{Cost(1) - Cost(2)}{Ef(1) - Ef(2)},$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»,

Cost (1) и Cost (2) – затраты на анализируемые стратегии фармакотерапии, в рублях,

Ef (1) и Ef (2) – соответственно показатели эффективности сравниваемых стратегий фармакотерапии.

Первая стратегия представлена более современным и дорогим методом, вторая – стандартным в клинической практике методом, с которым проводится процедура сравнения.

Эффективность фармакотерапии для каждой стратегии была представлена годами добавленной жизни (life years gained, LYG).

Расчет затрат на стратегии терапии и годы добавленной жизни выполнялся посредством марковского моделирования, которое наиболее точно описывает движение каждого случая через конечное число определенных состояний (рис. 1).

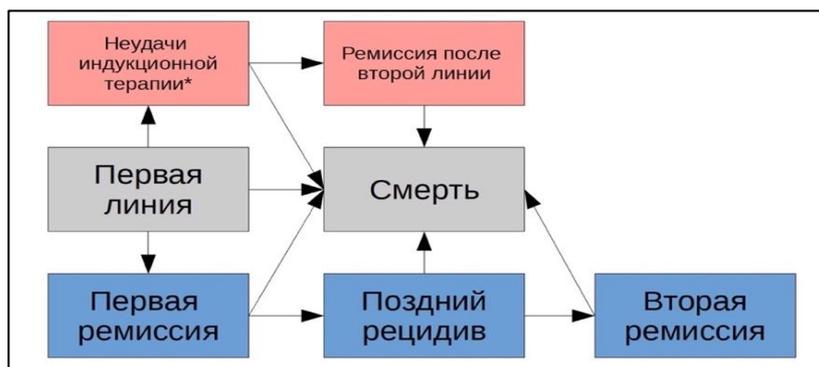


Рис. 1. Марковская модель

Значения вероятностей переходов между состояниями были просчитаны посредством анализа выживаемости по методу Каплан – Мейера, с последующим подбором наиболее корректного распределения. Подбор правильного распределения функции риска события (прогрессирование, ремиссия, смерть и т. д.), экспоненциальное или Вейбула, позволял прогнозировать на более длительный период, исходя из эмпирических данных.

Марковская модель позволяла оценить и сравнить затраты на фармакотерапию в каждой из стратегий. Вне зависимости от нозологической формы учитывался факт неудачи терапии первой линии, достижение ремиссии заболевания и смерть.

Модель рассматривала ожидаемую полезность стратегии как функцию от времени, проведенного пациентом в каждом из состояний здоровья – общее количество циклов времени, проведенных пациентом в каждом состоянии здоровья, помноженное на полезность этого состояния:

$$\text{Ожидаемая полезность} = \sum_{s=1}^n t_s \times u_s,$$

где t_s – время, проведенное в каждом состоянии здоровья;

u_s – полезность состояния здоровья;

s – состояние здоровья;

n – количество состояний.

Анализ прямых затрат основывался на зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя Государственного реестра предельно-отпускных цен [10].

Порог готовности платить (willingness-to-pay analysis, WTP) был определен методом тройного валового внутреннего продукта (ВВП):

$$WTP = 3 \times \text{ВВП на душу населения в рублях},$$

где WTP – порог готовности платить.

Если стратегия фармакотерапии обладала равной или более высокой эффективностью, а ICER не превышал значения принятого порога WTP, она считалась наиболее приемлемой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Марковское моделирование позволило провести оценку целесообразности затрат на сравниваемые стратегии, с учетом их эффективности.

В связи с необходимостью включения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) в интенсифицированные варианты BEACOPP выделена доля в затратах на данный препарат (рис. 2).

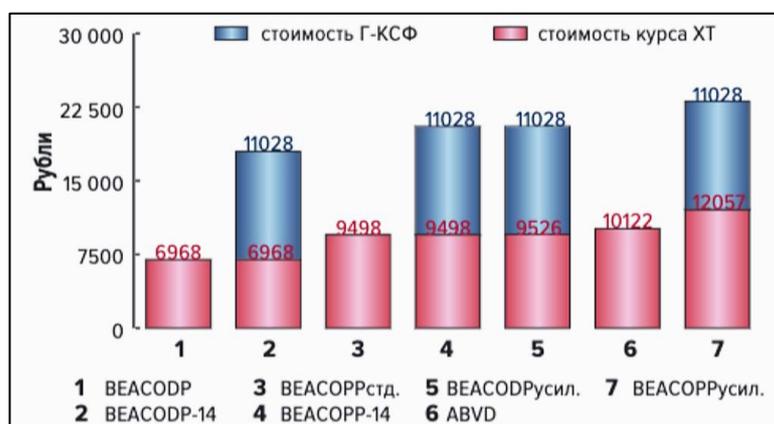


Рис. 2. Стоимость программ первой линии терапии лимфомы Ходжкина. Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ХТ – химиотерапия

Эффективность стратегии представляла собой кумулятивную функцию, отражающую количество накопленных пациентов вне абсорбирующего

состояния. Распределение пациентов по разным состояниям в каждом марковском цикле представлено на рис. 3.

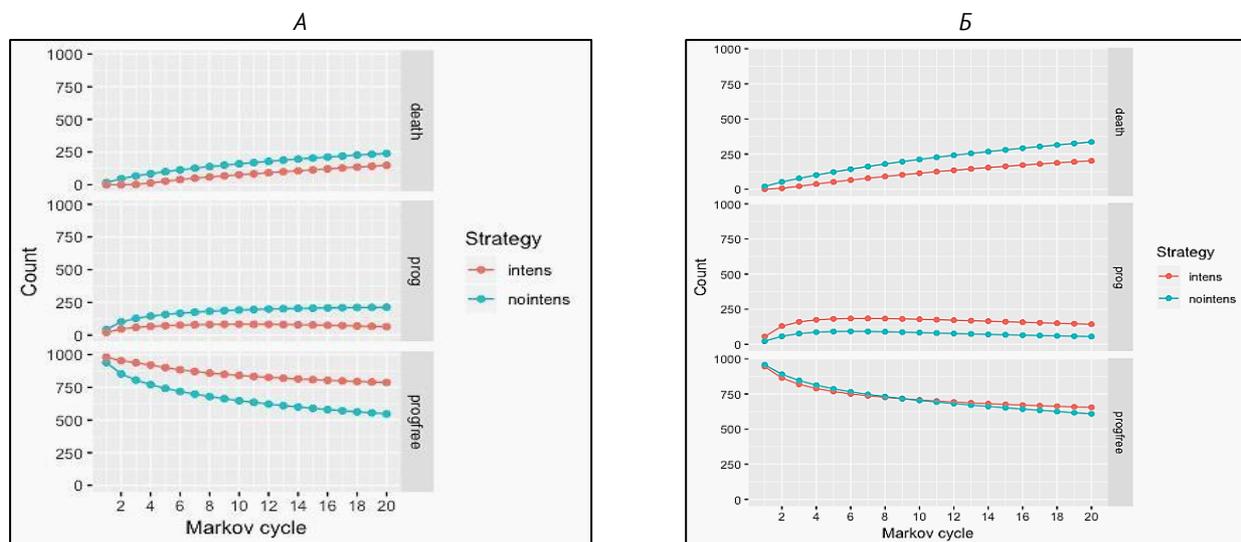


Рис. 3. Накопление пациентов с лимфомой Ходжкина в различных узлах-состояниях марковской модели по каждому циклу (А – промежуточные стадии, Б – распространенные стадии). Красная линия – интенсивная фармакотерапия – BEACO(D)PP-14 и усиленный BEACO(D)PP; синяя линия – неинтенсивная фармакотерапия – стандартный BEACO(D)PP и ABVD

Для лимфомы Ходжкина была определена рентабельность интенсифицированной стратегии в группах с промежуточными и распространенными стадиями, а также фармакоэкономическими аспектами замены прокарбазина на дакарбазин в режиме BEACOPP.

Анализ был выполнен с временным горизонтом в 20 лет. В табл. 1 и 2 представлены результаты расчетов «годы добавленной жизни» (life years gained, LYG) для групп с промежуточными и распространенными стадиями ЛХ, в зависимости от терапии первой линии.

Таблица 1

Группа с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточные стадии)

Стратегия	Неинтенсивная терапия (ABVD, стандартный BEACO(D)PP)	Интенсивная терапия (BEACO(D)P-14 и усиленный)
Общая стоимость затрат за 20 лет на 1 пациента, руб.	2 191 818	3 747 791
LYG за 20 лет	16,9	18,4
ICER, руб.	995 062	

Таблица 2

Группа с распространенными стадиями (высокий риск)

Стратегия	Неинтенсивная терапия (стандартный BEACO(D)PP)	Интенсивная терапия (BEACO(D)P-14 и усиленный)
Общая стоимость затрат за 20 лет на 1 пациента, руб.	1 903 145	3 371 057
LYG за 20 лет	15,9	17,8
ICER, руб.	779 099	

Таким образом, в группах с промежуточными и распространенными стадиями лимфомы Ходжкина интенсифицированная стратегия демонстрирует преимущество по показателю LYG.

В обоих случаях ICER не превышает величину порога готовности платить, равную 1 747 850 руб., что говорит о финансовой приемлемости интенсифицированной стратегии в первой линии. Замена

прокарбазина на дакарбазин в интенсифицированных вариантах, по результатам марковского моделирования, не приводит к изменению показателей LYG и ICER.

Дизайн марковской модели с учетом двух стратегий терапии мантийноклеточной лимфомы представлен на рис. 4. Модели учитывали риск и частоту неудач в первой и второй линиях терапии.

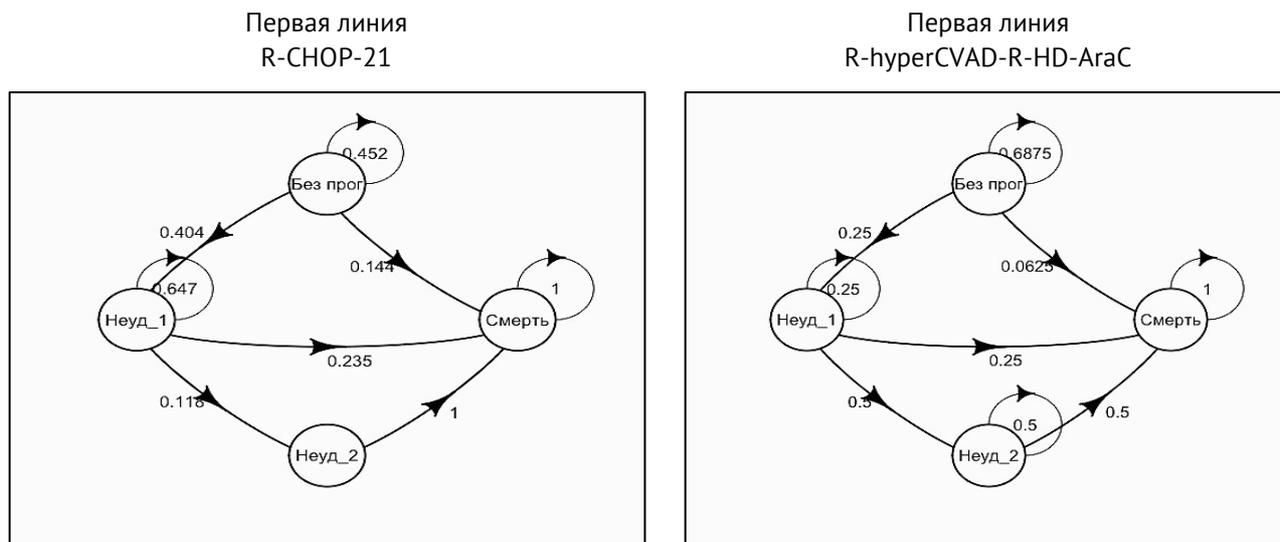


Рис. 4. Марковская модель с демонстрацией вероятности переходов между состояниями при двух стратегиях первой линии

Для двух стратегий фармакотерапии мантийноклеточной лимфомы модель, опирающаяся на данные реальной клинической практики, позволила определить

различия в частоте умерших при восьмилетнем горизонте прогнозирования, что учитывалось при фармакоэкономической оценке (рис. 5).

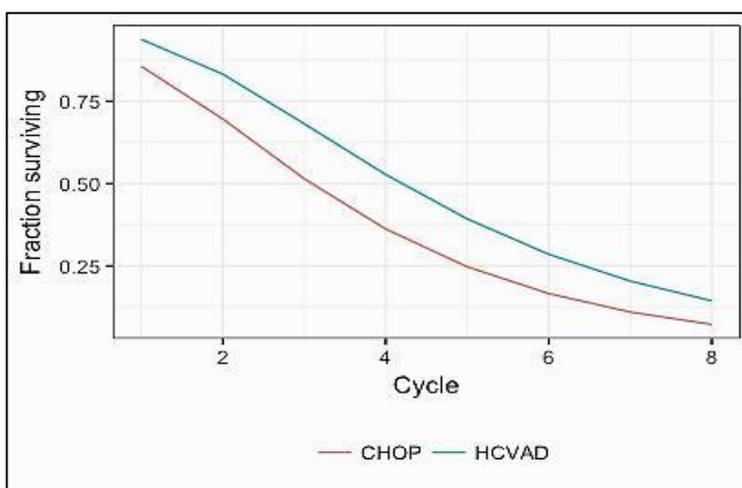


Рис. 5. Накопление пациентов с МКЛ в абсорбирующем состоянии «смерть» в зависимости от стратегий – R-CHOP-21 или R-hyperCVAD-R-HDAraC

При мантийноклеточной лимфоме марковское моделирование позволило определить перспективу

финансовой целесообразности разработанного оригинального режима (табл. 3).

Результаты марковского моделирования для МКЛ

Режим	R-CHOP-21	R-hyperCVAD-R-HD-AraC
Коэффициент эффективности	3,1	4
Общая стоимость терапии с учетом первой и второй линии на основании модели прогрессирования, тыс. руб. на 1 чел.	1 204	1 553
Коэффициент «затраты – эффективность» (CER), тыс. руб. на 1 чел.	1 173	1 164
Инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность» (ICER), тыс. руб. на 1 чел.	1 131	

В группе R-CHOP-21 затраты на фармакотерапию двух линий составили 1 204 787 руб., а в группе R-hyperCVAD-R-HD-AraC – 1 552 503 руб. на 1 пациента.

В стратегии терапии первой линии по программе R-hyperCVAD-R-HDAraC коэффициент CER для одного пациента составил 1164 тыс. руб., а для R-CHOP-21 – 1 173 тыс. руб. Коэффициент ICER при сравнении оригинальной стратегией с R-CHOP-21 – 1 131 тыс. руб. на 1 человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакоэкономический анализ показал большую экономическую целесообразность интенсифицированных вариантов фармакотерапии лимфомы Ходжкина и мантийноклеточной лимфомы по показателям LYG и ICER. Замена прокарбазина на дакрабазин в программе BEACOPP-14 при сравнимой эффективности не привела к увеличению стоимости лечения.

Отсутствие летальности, ассоциированной с фармакотерапией, контролируемая гематологическая токсичность, выполнимость программы R-hyper-CVAD-R-HDAraC в условиях онкологического диспансера и соответствие значения ICER порогу готовности платить, позволяют рассматривать данную программу как одну из наиболее эффективных, безопасных и фармакоэкономически обоснованных опций первой линии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Non-Hodgkin lymphoma / K.R. Shankland, J.O. Armitage, B.W. Hancock [et al.] // *Lancet*. 2012. Vol. 380(9844). P. 848–857. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.
2. Hodgkin lymphoma / J.M. Connors, W. Cozen, C. Steidl [et al.] // *Nat Rev. Dis. Primers*. 2020. Vol. 6 (1). P. 61. doi: 10.1038/s41572-020-0189-6.
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / год ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020.
4. Elenitoba-Johnson K.S.J., Lim M.S. New Insights into Lymphoma Pathogenesis // *Ann. Rev. Pathol*. 2018. Vol. 24 (13). P. 193–217. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043803.

5. Blombery P.A., Wall M., Seymour J.F. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma // *Eur. J. Haematol*. 2015. Vol. 95 (4). P. 280–93. doi: 10.1111/ejh.12589.

6. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: final scope. London: NICE; March 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10130/documents/final-scope>.

7. Overview of pharmacoeconomic modelling methods / Z Ademi, H. Kim, E. Zomer [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2013. Vol. 75 (4). P. 944–950. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04421.

8. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes / C. Smare, K. Lakhdari, J. Doan [et al.] // *Pharmacoeconomics*. 2020. Vol. 38 (1). P. 97–108. doi: 10.1007/s40273-019-00845-x.

9. Systematic Literature Review of Economic Evaluations, Costs/Resource Use, and Quality of Life in Patients with Mantle Cell Lymphoma / N. Monga, J. Garside, M.S. Davids [et al.] // *Pharmacoecon Open*. 2021. Vol. 5 (2). P. 175–186. doi: 10.1007/s41669-020-00231-w.

10. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

REFERENCES

1. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W. et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380(9844):848–857. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.
2. Connors J.M., Cozen W., Steidl C. et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):61. doi: 10.1038/s41572-020-0189-6.
3. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow; Herzen Moscow Scientific Research Institute. 2020. (In Russ.).
4. Elenitoba-Johnson K.S.J., Lim M.S. New Insights into Lymphoma Pathogenesis. *Ann. Rev. Pathol*. 2018;24(13):193–217. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043803.
5. Blombery P.A., Wall M., Seymour J.F. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Haematol*. 2015;95(4):280–293. doi: 10.1111/ejh.12589.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: final scope. London: NICE; March 2017.

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10130/documents/final-scope>.

7. Ademi Z., Kim H., Zomer E. et al. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75(4):944–950. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04421.

8. Smare C., Lakhdari K., Doan J. et al. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating

and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics.* 2020; 38(1):97–108. doi: 10.1007/s40273-019-00845-x.

9. Monga N., Garside J., Davids M.S. et al. Systematic Literature Review of Economic Evaluations, Costs/Resource Use, and Quality of Life in Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Pharmacoecon Open.* 2021;5(2):175–186. doi: 10.1007/s41669-020-00231-w.

10. State register of medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

В.И. Петров – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>

К.Д. Капланов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; гематологическое отделение, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина № 11, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

О.В. Шаталова – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Статья поступила в редакцию 20.07.2022; одобрена после рецензирования 18.08.2022; принята к публикации 23.08.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

V.I. Petrov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>

K.D. Kaplanov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd; City Clinical Hospital named after S.P. Botkina No. 11, Hematology Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

O.V. Shatalova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

The article was submitted 20.07.2022; approved after reviewing 18.08.2022; accepted for publication 23.08.2022.