

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВККЛ-2015

Pharmacoeconomic Analysis of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 Combination Immunotherapy in Patients with Prognostically Unfavorable Diffuse Large B-Cell Lymphoma within Randomized Multi-Center Clinical Trial DLBCL-2015

М.О. Багова¹, А.У. Магомедова¹, С.К. Кравченко¹,
Р.И. Ягудина², В.Г. Серпик², С.М. Куликов¹,
Ю.А. Чабаяева¹

MO Bagova¹, AU Magomedova¹, SK Kravchenko¹,
RI Yagudina², VG Serpik², SM Kulikov¹,
YuA Chabaeva¹

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

¹ National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»,
ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105064

² NA Semashko National Scientific Research Institute for Public Health,
12 bld. 1 Vorontsovo pole str., Moscow, Russian Federation, 105064

РЕФЕРАТ

Цель. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВККЛ-2015.

Материалы и методы. С сентября 2018 г. по февраль 2020 г. фармакоэкономический анализ проведен на основании данных, полученных в результате лечения 22 пациентов, включенных в рандомизированное многоцентровое клиническое исследование ДВККЛ-2015. В настоящей работе оценивались результаты лечения только одного центра — ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Из 22 больных у 14 проводилась индукционная терапия по программе R-DA-EPOCH, а у 8 — блоковое лечение R-mNHL-BFM-90. В группе R-DA-EPOCH в последующем терапию второй линии получило 5 (36 %) из 14 пациентов с частичной ремиссией либо прогрессированием заболевания. После программы R-mNHL-BFM-90 необходимости назначения схем второй линии не возникло. На первом этапе проводилась оценка эффективности сравниваемых схем индукционной терапии. Следующий этап фармакоэкономического исследования заключался в анализе только прямых медицинских затрат на все противоопухолевое лечение. В дальнейшем проведен анализ в формате «затраты-эффективность», что позволило оценить объем финансовых ресурсов, необходимых для достижения 1 случая полной ремиссии (ПР). Построена фармакоэкономическая модель «дерево решений».

ABSTRACT

Aim. Pharmacoeconomic analysis of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 combination immunotherapy in patients with prognostically unfavorable diffuse large B-cell lymphoma within randomized multi-center clinical trial DLBCL-2015.

Materials & Methods. The pharmacoeconomic analysis conducted between September 2018 and February 2020 was based on the treatment data of 22 patients enrolled in the DLBCL-2015 randomized multi-center clinical trial. This paper deals with the estimation of treatment outcomes in only one center, i.e., the National Research Center for Hematology. The R-DA-EPOCH induction therapy was administered to 14 out of 22 patients, 8 patients received the R-mNHL-BFM-90 block treatment. Within the R-DA-EPOCH group the second-line therapy was administered subsequently to 5 (36 %) out of 14 patients with partial remission or disease progression. The R-mNHL-BFM-90 treatment resulted in no need to assign second-line regimens. At the first stage, the efficacy of the compared induction therapy regimens was assessed. The next stage of the pharmacoeconomic study sought to analyze only the direct medical costs associated with the whole chemotherapy process. Further, the cost-effectiveness analysis was carried out, which allowed to estimate the financial resources necessary to achieve 1 case of complete remission (CR). A pharmacoeconomic decision-tree model was developed.

Results. CR was achieved in all 8 patients (100 %) who received the R-mNHL-BFM-90 block treatment. In the R-DA-EPOCH group CR was achieved only in 9 (64 %) out of 14 patients. The total mean cost of achieving 1 CR case

Результаты. ПР достигнута у всех 8 больных (100 %), получавших блоковую терапию R-mNHL-BFM-90. ПР в группе R-DA-EPOCH достигнута только у 9 (64 %) из 14 пациентов. Среднее значение общих затрат на достижение 1 случая ПР у 1 пациента на всех этапах диагностики и противоопухолевого лечения с учетом оборота койки (индукция, схема второй линии, полное сопроводительное обеспечение) при применении схемы R-mNHL-BFM-90 составило 1 640 757 рублей, а на 1 пациента из группы R-DA-EPOCH — 1 469 878 рублей. Однако совокупные затраты на лечение по схеме R-DA-EPOCH вместе с противоопухолевой терапией второй и последующих линий и сопроводительным обеспечением составили 2 896 519 рублей и превысили таковые в группе R-mNHL-BFM-90. Благодаря своей большей эффективности иммунохимиотерапия R-mNHL-BFM-90 позволяет исключить дополнительные затраты на противоопухолевую терапию второй и последующих линий, а также сопроводительное лечение.

Заключение. Интенсивная индукционная блоковая иммунохимиотерапия R-mNHL-BFM-90 у больных ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза более эффективна в сравнении с R-DA-EPOCH и позволяет существенно уменьшить совокупные финансовые затраты. Такая возможность предоставляется за счет полного исключения затрат на противоопухолевую терапию второй линии и сопроводительное обеспечение, включая трансфузии компонентов крови.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты-эффективность».

Получено: 26 марта 2021 г.

Принято в печать: 13 июня 2021 г.

Для переписки: Мадина Олеговна Багова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(938)913-43-83; e-mail: mbagova89@mail.ru

Для цитирования: Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВКЛ-2015. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):321–32.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332

per patient at all stages of diagnosis and chemotherapy with account for bed turnover (induction, second-line therapy, total supportive care) using R-mNHL-BFM-90 was 1,640,757 rubles, whereas in the R-DA-EPOCH group it was 1,469,878 rubles per patient. However, cumulative treatment costs of R-DA-EPOCH including chemotherapy of the second and further lines and supportive care were 2,896,519 rubles which exceeded those in the R-mNHL-BFM-90 group. Due to its higher efficacy the R-mNHL-BFM-90 immunochemotherapy precludes additional costs associated with both chemotherapy of the second and further lines and supportive care.

Conclusion. R-mNHL-BFM-90 as intensive induction block immunochemotherapy for DLBCL patients with poor prognosis is more effective than R-DA-EPOCH and allows to considerably reduce cumulative costs. It is possible due to complete preclusion of the costs of second-line chemotherapy and supportive care including blood component transfusions.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness analysis.

Received: March 26, 2021

Accepted: June 13, 2021

For correspondence: Madina Olegovna Bagova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(938)913-43-83; e-mail: mbagova89@mail.ru

For citation: Bagova MO, Magomedova AU, Kravchenko SK, et al. Pharmacoeconomic Analysis of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 Combination Immunochemotherapy in Patients with Prognostically Unfavorable Diffuse Large B-Cell Lymphoma within Randomized Multi-Center Clinical Trial DLBCL-2015. Clinical oncohematology. 2021;14(3):321–32. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) объединяет гетерогенную группу агрессивных лимфоидных опухолей, доля которых составляет 25–35 % всех неходжкинских лимфом [1].

Во всем мире, включая нашу страну, основной программой лечения пациентов с ДВКЛ в широкой клинической практике остаются R-СНОР и подобные курсы (R-DA-EPOCH, R-СНОЕР). Однако 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) больных в группах высокого и высокого-промежуточного риска согласно

международному прогностическому индексу при этой терапии составляет 25–47 % [2–4].

В последние годы при ДВКЛ все чаще стали применять лечение по схеме R-DA-EPOCH, при которой общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования больных из групп высокого-промежуточного и высокого риска, по данным одних авторов, составили 74 и 37 % [3], а по данным других — 64 и 49 % соответственно [5].

У $1/3$ больных развиваются рецидивы заболевания, и у такого же числа отмечается рефрактерность к проводимой терапии. Это приводит к необходимости назначения второй и последующих линий противо-

опухолевого лечения, эффективность которых остается низкой [3–10].

Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы группы CORAL представлены неудовлетворительные результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм ДВКЛ. В исследование включались пациенты 18–65 лет с рецидивами и рефрактерностью к терапии первой линии. Сравнивалась эффективность 3 циклов R-DHAP ($n = 234$) и 3 циклов R-ICE ($n = 243$) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). 3-летняя ОВ составила 47 и 51 %, а БСВ — 26 и 35 % соответственно [11].

Результаты лечения больных ДВКЛ с рецидивами и рефрактерностью к стандартной иммунохимиотерапии R-CHOP неудовлетворительные. Тем не менее основной задачей противоопухолевого воздействия остается достижение длительных полных ремиссий (ПР). Основная цель противоопухолевой терапии — ликвидация опухоли на первом этапе лечения. Именно эта тактика послужила основанием для использования нами при ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза интенсивной блоковой иммунохимиотерапии, в частности модифицированной программы mNHL-BFM-90, уже на первом этапе лечения. Получены результаты, превосходящие таковые при использовании схемы R-CHOP: 13-летние ОВ и БСВ составили 67 и 82 % соответственно [12, 13].

В широкой клинической практике применяют программу R-CHOP, в т. ч. у больных ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза. Пациенты, не ответившие на первую линию терапии, получают вторую и последующие линии, что сопровождается увеличением затрат на лечение и превышением возможностей бюджета системы здравоохранения. По этой причине возникает необходимость проведения фармакоэкономического (ФЭК) анализа, позволяющего оценить критерии эффективности и затраты для определения наиболее оптимальной альтернативы лечения.

В настоящее время для ФЭК-анализа используется метод «затраты-эффективность». Он позволяет оценить различные схемы посредством сравнения результатов и затрат при двух и более методов лечения, эффективность которых различается. Результатом анализа является коэффициент затраты/эффективность (CER), позволяющий оценить затраты, необходимые для получения 1 случая ПР при сравниваемых схемах терапии [14, 15].

ФЭК-анализ проводится с учетом прямых (медицинских и немедицинских) и косвенных затрат. Стоимость медицинских услуг может быть получена из таких источников, как тариф клинко-статистических групп и прайс-листы отдельных медицинских учреждений. Данные результаты анализа могут учитываться при планировании расходов на лечение заболевания в бюджетах различного уровня. Сведений из отечественной литературы по оценке объема затрат, связанных с терапией ДВКЛ, недостаточно. В связи с этим возникает необходимость в проведении собственного ФЭК-анализа при данной лимфоидной опухоли [16].

Так, в отечественной литературе приводятся результаты ретроспективных работ по оценке

стоимости лечения больных ДВКЛ по программам CHOP-21, R-CHOP-21 с учетом коэффициента затраты/эффективность. В работе И.С. Крысанова и соавт. показано, что добавление ритуксимаба к терапии CHOP приводит к большим затратам, но позволяет увеличить ОВ на 1 год [17].

С 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проводится многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное клиническое исследование ДВКЛ-2015 по оценке эффективности индукционных программ R-DA-EPOCH-21 и R-mNHL-BFM-90 у первичных больных ДВКЛ без предшествующего лечения с признаками неблагоприятного прогноза [18]. В рамках данного клинического исследования нами выполнен ФЭК-анализ применения иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 при ДВКЛ.

Цель исследования — фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной ДВКЛ в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВКЛ-2015.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 г. по февраль 2020 г. в протокол ДВКЛ-2015 включено 119 больных ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза из 11 медицинских учреждений России — участников проекта. ФЭК-анализ в рамках протокола проведен только у больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с сентября 2018 г. по февраль 2020 г. Рандомизация включала четыре схемы:

- 1) R-DA-EPOCH;
- 2) R-DA-EPOCH + аутоТГСК;
- 3) R-mNHL-BFM-90;
- 4) R-mNHL-BFM-90 + аутоТГСК.

В случае достижения частичной ремиссии (ЧР) проводили 2 курса R-DHAP, а при прогрессировании — различные методы лекарственного противоопухолевого лечения в качестве режима «спасения» или паллиативной помощи.

ФЭК-анализ проведен по результатам лечения 22 больных, включенных в протокол и закончивших лечение ко времени подготовки настоящей статьи. Из них 14 больных получали индукционную терапию R-DA-EPOCH, а у 8 проводилась иммунохимиотерапия R-mNHL-BFM-90. В группе R-DA-EPOCH терапию второй линии получило 5 из 14 пациентов с ЧР ($n = 4$) и прогрессированием заболевания ($n = 1$). Из 5 человек на фоне второй линии терапии ремиссия достигнута только у 3, а у 2 отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания. Пациентам с прогрессированием опухоли в последующем проводились различные режимы противоопухолевой терапии «спасения». Затраты на последние также включены в анализ. Такой подход позволяет определить дополнительные затраты, связанные с проведением последующих линий противоопухолевой терапии.

При расчете стоимости лечения затраты, связанные с аутоТГСК и самой аутоТГСК, не учитывали,

поскольку сравнивалась эффективность схем терапии, а аутоТГСК проводилась не в качестве индукционного воздействия или терапии второй линии для достижения ремиссии. Выполнен также расчет затрат на сопроводительную, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, гемотранфузионную терапию, клинико-диагностические обследования и койко-дни на каждого больного начиная с первого дня лечения и до окончания всей программы.

Основные оцениваемые показатели включали время достижения ПР, ЧР и констатацию прогрессирувания.

Время от начала индукционной терапии до окончания всей программы (6 курсов по схемам R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH) составило 6 мес. у больных с достигнутой ремиссией. При прогрессировании заболевания учитывалось время до наступления летального исхода (12 мес.). В расчет включены расходы и затраты, выявленные за этот период. Оценка затрат на диагностику у больных ДВКЛ проведена в соответствии с прайс-листом на медицинские услуги, предоставляемые ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2018–2020 гг.

Стоимость лекарственных препаратов сформирована на основании закупочных цен аптеки ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2018–2020 гг. Расчет цен на лекарственные препараты проводился с учетом стоимости неделимых упаковки, флакона или ампулы. Суточная и курсовая дозы противоопухолевых препаратов рассчитывались исходя из схем лечения и площади поверхности тела каждого пациента. Общая стоимость всех использованных препаратов разделена на число пациентов, и таким образом получены средние затраты на лечение 1 больного.

Разработана модель «дерево решений», структура которой соответствует исходам терапии. Анализ «затраты-эффективность» проводился для каждой линии терапии (R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH). Для оценки затрат, необходимых для достижения 1 случая ПР в рублях, использовалась следующая математическая формула:

$$CER \text{ (коэффициент затраты/эффективность)} = \frac{Cost \text{ (затраты на терапию в рублях)}}{Ef \text{ (эффективность терапии в \%)}} \times 100.$$

Единица эффективности в данном случае — это процент достижения ПР при сравниваемых схемах терапии.

Для сбора информации применялось специальное программное обеспечение на базе MS Access. Разработаны блоки для ввода формализованной анамнестической информации и сведений о проведенных курсах, осложнениях, используемых для противоопухолевой, антибактериальной и сопроводительной терапии препаратах (количество, дозировка, режим). Для получения информации о трансфузионной терапии и проведенных исследованиях использовалась формируемая по специальному запросу выгрузка из Медицинской информационной системы ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Для последующего анализа данные, введенные в базу исследования, и данные, выгруженные из Медицинской информационной

системы, сливались в аналитический набор данных в среде пакета SAS. Для расчета стоимости лечения использовались стандартные фармакоэкономические методики.

Статистический анализ

Для статистической обработки применяли стандартные методы описательной статистики, частотный, регрессионный и событийный анализы. Проверка гипотез о различиях распределения категориальных признаков в группах сравнения осуществлялась с помощью таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся двусторонний критерий Фишера. Связь лабораторных и демографических факторов с клиническим исходом изучалась с помощью событийного анализа. При оценке вероятности достижения ремиссии временной интервал рассчитывался от даты начала программной терапии до даты наступления ремиссии (событие) или даты последнего контакта/смерти (цензурирование). В событийном анализе для оценки распределений использовался метод Каплана—Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах — лог-ранговый тест. Параметры фармакоэкономической модели изучались статистическими методами и процедурами анализа чувствительности. Обработку данных и статистический анализ проводили с помощью программного пакета SAS 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности

Ко времени окончания 6-го курса в группе, получавшей терапию R-DA-EPOCH, у 9 (64 %) из 14 больных достигнута ПР, у 4 (29 %) — ЧР, у 1 (7 %) пациента отмечалось прогрессирувание заболевания. У всех 8 больных, получавших индукционную блоковую иммунохимиотерапию R-mNHL-BFM-90, достигнута ПР. Таким образом, согласно результатам лечения, частота ПР после окончания 6 индукционных курсов составила 100 и 64 % при терапии R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH соответственно (отношение шансов 1,9; 95%-й доверительный интервал 1,2066–2,9570; $p < 0,054$). Оценка вероятности достижения ПР по методу Каплана—Мейера приведена на рис. 1.

Поскольку после окончания 6-го курса терапия для ряда пациентов не заканчивалась, был проведен анализ длительности временных промежутков до наступления целевого события — ПР. Временной промежуток рассчитывался от даты начала терапии до даты констатации ПР. Пациенты, у которых ПР не была достигнута, были цензурированы на момент смерти или последнего контакта.

Больные, у которых достигнута ПР, завершили лечение и далее находились под наблюдением, а 5 пациентов с ЧР или прогрессируванием заболевания из группы R-DA-EPOCH продолжили противоопухолевую терапию. Из них 4 больным с ЧР проводилась вторая линия терапии по программе R-DHAP. По окончании 2 курсов R-DHAP ПР достигнута только у 3 больных, а у 1 пациентки отмечалось прогрессирувание заболевания. В дальнейшем она получала лечение по схеме

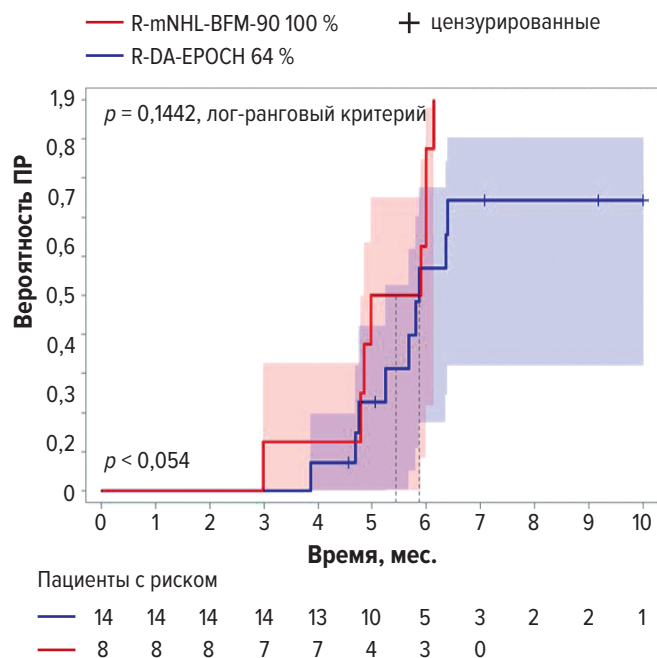


Рис. 1. Оценка вероятности достижения полной ремиссии (ПР) ко времени окончания 6 курсов противоопухолевого лечения по схемам R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90

Fig. 1. The estimation of probability of achieving complete remission (ПР) by the end of 6 courses of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 chemotherapy

Таблица 1. Схема лекарственного противоопухолевого лечения по программе R-mNHL-BFM-90

Препарат	Доза	Дни
Блок А		
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	0
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно	1–5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубин	25 мг/м ² в/в капельно	1–2
Цитарабин	100 мг/м ² в/в капельно	4–5
Этопозид	100 мг/м ² в/в капельно	4–5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	1–5
Блок В		
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	0
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в капельно	1–5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубин	25 мг/м ² в/в капельно	4–5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	1–5

Таблица 2. Схема лекарственного противоопухолевого лечения по программе R-DA-EPOCH

Препарат	Доза	Дни
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	0
Этопозид	50 мг/м ² в/в капельно	1–4
Доксорубин	10 мг/м ² в/в капельно	
Винкристин	0,4 мг/м ² в/в капельно	
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в капельно	5
Преднизолон	60 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	1–5

ПРИМЕЧАНИЕ. Этопозид, винкристин, доксорубин вводятся одновременно в 1 флаконе с физиологическим раствором в/в капельно в течение 96 ч непрерывной инфузией.

Таблица 3. Схема лекарственного противоопухолевого лечения по программе R-DHAP

Препарат	Доза	Дни
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	0
Цисплатин	100 мг/м ² в/в капельно	1
Цитарабин	2000 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	2
Дексаметазон	40 мг в/в капельно	1–4

R-mNHL-BFM-90 (блок С) и лучевую терапию, а 1 больному с прогрессированием на фоне индукционного курса R-DA-EPOCH в последующем проведен 1 курс СНОР, однако оба случая закончились летальным исходом.

Анализ затрат

Прямые медицинские затраты, включавшие противоопухолевые препараты, отличались у каждого пациента, что было связано с разным объемом медицинских услуг и осложнений на момент диагностики и в процессе лечения. Все эти затраты включены в анализ.

Схемы иммунохимиотерапии R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, R-DHAP представлены в табл. 1–3.

Затраты на противоопухолевые препараты

Затраты на противоопухолевые препараты рассчитаны для каждого пациента, получавшего иммунохимиотерапию R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH или R-DHAP. Расчет затрат на лечение по этим схемам представлен в табл. 4–6.

Затраты на лечение 2 больных с прогрессированием заболевания составили:

- 1 курс по схеме СНОР — 4000 рублей;
- 1 блок С по схеме R-mNHL-BFM-90 — 54 400 рублей;
- лучевая терапия (СОД 39,6 Гр) — 85 600 рублей.

Суммарные затраты на терапию «спасения» у 2 больных составили 144 000 рублей, а средние затраты на 1 пациента в данном случае — 72 000 рублей.

Затраты на сопроводительную терапию

Анализ затрат на сопроводительную терапию проведен для каждой схемы с учетом всех препаратов, использованных у каждого больного во время курса противоопухолевого лечения и в период инфекционных осложнений. Стоимость препаратов рассчитана с учетом цены за упаковку, флакон или за 1 шприц в случае применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Перечень препаратов и средние затраты на них по каждой схеме противоопухолевой терапии для 1 пациента представлены в табл. 7.

При анализе затрат на антибактериальную, противогрибковую и противовирусную терапию учитывалось количество всех использованных лекарственных средств. Стоимость рассчитывалась на основании цены за 1 флакон для растворов и за 1 упаковку для таблеток. Перечень антибактериальных препаратов и средние затраты на них в соответствии с каждой схемой противоопухолевой терапии для 1 пациента представлены в табл. 8.

Таблица 4. Расчет затрат на противоопухолевое лечение по схеме R-mNHL-BFM-90 на 1 пациента с ДВКЛ

Препарат	Рекомендуемая доза	Фактическая доза	Кратность	Стоимость 1 курса, рубли	Стоимость 3 блоков, рубли
Блок А					
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	700 мг	1	49 434	148 302
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно	1600 мг	5	11 300	33 900
Винкристин	2 мг (не более)	2 мг	1	270	810
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно	2000 мг	1	2240	6720
Доксорубин	25 мг/м ² в/в капельно	50 мг	2	1930	5880
Цитарабин	100 мг/м ² в/в капельно	200 мг	4	1304	3912
Этопозид	100 мг/м ² в/в капельно	200 мг	2	1540	4620
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	20 мг	5	205	615
Блок В					
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	700 мг	1	49 434	148 302
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в капельно	400 мг	5	320	960
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно	2000 мг	1	2240	6720
Винкристин	2 мг (не более)	2 мг	1	270	870
Доксорубин	25 мг/м ² в/в капельно	50 мг	2	1930	5880
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	20 мг	5	205	615
Итого:					
Стоимость 1 индукционного курса для 1 пациента (блок А)					68 223
Стоимость 1 индукционного курса для 1 пациента (блок В)					54 399
Стоимость терапии (6 блоков А-В-А-В-А-В) по схеме R-mNHL-BFM-90 на 1 пациента					368 106

Таблица 5. Расчет затрат на противоопухолевое лечение по схеме R-DA-EPOCH на 1 пациента с ДВКЛ

Препарат	Рекомендуемая доза	Фактическая доза	Кратность	Стоимость 1 курса, рубли	Стоимость 6 курсов, рубли
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	700 мг	1	49 434	296 604
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в капельно	1500 мг	1	1280	7680
Винкристин	2 мг (не более)	2 мг	4	270	1620
Этопозид	50 мг/м ² в/в капельно	100 мг	4	1376	8256
Преднизолон	60 мг/м ² в/в капельно	120 мг	10	685	4100
Доксорубин	10 мг/м ² в/в капельно	20 мг	4	940	5640
Итого:					
Стоимость 1 индукционного курса для 1 пациента					53 985
Стоимость терапии (6 курсов) по схеме R-DA-EPOCH на 1 пациента					323 900

Таблица 6. Расчет затрат на противоопухолевое лечение по схеме R-DHAP на 1 пациента с ДВКЛ

Препарат	Рекомендуемая доза	Фактическая доза	Кратность	Стоимость 1 курса, рубли	Стоимость 2 курсов, рубли
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в капельно	700 мг	1	49 434	98 868
Цисплатин	100 мг/м ² в/в капельно	200 мг	1	1994	3988
Цитарабин	2000 мг/м ² в/в капельно	4000 мг	2	3644	7288
Дексаметазон	40 мг в/в капельно	40 мг	4	408	816
Итого:					
Стоимость 1 курса индукционной терапии для 1 пациента					55 480
Стоимость терапии (2 курса) по схеме R-DHAP на 1 пациента					110 960

Затраты на гемотранфузионную терапию

При анализе затрат учитывалось количество всех компонентов крови от начала и до полного окончания всего периода программного противоопухолевого лечения. Расчет проводился с учетом стоимости 1 терапевтической дозы для тромбоконцентрата, эритроцитарной взвеси и криопреципитата. Для свежезамороженной карантинизированной плазмы затраты рассчитаны с учетом стоимости 1 л. Перечень компонентов крови и средние затраты на них в соответствии с каждой схемой противоопухолевой терапии для 1 пациента представлены в табл. 9.

Затраты на клиничко-диагностическое обследование и койко-дни

Всем пациентам с учетом объема опухолевых поражений к началу терапии в последующем при рестадировании, а также при развитии инфекционных осложнений в процессе противоопухолевого лечения выполнялся различный объем лабораторных и инструментальных исследований по показаниям. В анализ включены затраты на все обследования для каждого больного.

Затраты на койко-дни (КД) рассчитаны в зависимости от того, в какой палате пребывал пациент

Таблица 7. Перечень препаратов и затраты на сопроводительную терапию на 1 пациента при использовании режимов R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, схемы второй линии R-DHAP и различных комбинаций препаратов терапии «спасения»

Препарат	Форма выпуска	Стоимость 1 упаковки, флакона, шприца, рубли
Схема R-mNHL-BFM-90		
Аллопуринол	100–300 мг, 50 таб., упак., внутрь	89
Омепразол	20 мг, 30 капс., упак., внутрь	33
Сульфаметоксазол/триметоприм	480 мг, 10 таб., упак., внутрь	366
Г-КСФ (филграстим)	400 мкг, шприц, п/к	1980
Кальция фолинат	25 мг, 5 фл., упак., в/в струйно	582
Ондансетрон	8 мг, 5 амп., упак., в/в струйно	360
Месна	400 мг, 15 амп., упак., в/в капельно	1536
Адеметионин	400 мг, 5 фл., упак., в/в струйно	1691
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ, 5 фл., упак., в/в капельно	101
Натрия бикарбонат	200 мл, фл., в/в капельно	62
Схема R-DA-EPOCH		
Аллопуринол	100–300 мг, 50 таб., упак., внутрь	89
Омепразол	20 мг, 30 капс., упак., внутрь	33
Сульфаметоксазол/триметоприм	480 мг, 10 таб., упак., внутрь	366
Г-КСФ (филграстим)	400 мкг, шприц, п/к	1980
Ондансетрон	8 мг, 5 амп., упак., в/в струйно	360
Адеметионин	400 мг, 5 фл., упак., в/в струйно	1691
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ, 5 фл., упак., в/в капельно	101
Натрия бикарбонат	200 мл, фл., в/в капельно	62
Альбумин человеческий	20% 100 мл, фл., в/в капельно	4109
Аминокислоты для парентерального питания	1875 мл, контейнер, в/в капельно	1658
Схема R-DHAP		
Аллопуринол	100–300 мг, 50 таб., упак., внутрь	89
Омепразол	20 мг, 30 капс., упак., внутрь	33
Сульфаметоксазол/триметоприм	480 мг, 10 таб., упак., внутрь	366
Г-КСФ (филграстим)	400 мкг, шприц, п/к	1980
Ондансетрон	8 мг, 5 амп., упак., в/в струйно	360
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ, 5 фл., упак., в/в капельно	101
Натрия бикарбонат	200 мл, фл., в/в капельно	62
Терапия «спасения»		
Аллопуринол	100–300 мг, 50 таб., упак., внутрь	89
Омепразол	20 мг, 30 капс., упак., внутрь	33
Сульфаметоксазол/триметоприм	480 мг, 10 таб., упак., внутрь	366
Г-КСФ (филграстим)	400 мкг, шприц, п/к	1980
Ондансетрон	8 мг, 5 амп., упак., в/в струйно	360
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ, 5 фл., упак., в/в капельно	101
Натрия бикарбонат	200 мл, фл., в/в капельно	62
Кальция фолинат	25 мг, 5 фл., упак., в/в струйно	582
Иммуноглобулин	2,5 г, 25 мл, фл., в/в капельно	9652
Альбумин человеческий	20% 100 мл, фл., в/в капельно	4109
Аминокислоты для парентерального питания	1875 мл, контейнер, в/в капельно	1658
Итого:		
Средние затраты на сопроводительную терапию на 1 пациента (схема R-mNHL-BFM-90, 6 блоков)		110 557
Средние затраты на сопроводительную терапию на 1 пациента (схема R-DA-EPOCH, 6 курсов)		90 324
Средние затраты на сопроводительную терапию на 1 пациента (схема R-DHAP, 2 курса)		62 043
Средние затраты на сопроводительную терапию на 1 пациента (схема терапии «спасения»)		70 000

во время лечения в стационаре: односторонней или многосторонней. При распределении палат учитывались тяжесть состояния пациентов, наличие инфекционных осложнений и лабораторных признаков индуцированного миелотоксического агранулоцитоза. В случаях, когда в процессе лечения больной переводился из многосторонней палаты в одностороннюю

либо наоборот, учет стоимости КД проводился на основании количества дней пребывания в односторонней либо многосторонней палате. Кроме того, в расчет затрат включена стоимость 1 сут пребывания в отделении интенсивной терапии. Данные о затратах на клинично-диагностическое обследование (КДО) и КД приведены в табл. 10 и 11.

Таблица 8. Перечень препаратов и затраты на антибактериальную, противогрибковую и противовирусную терапию на 1 пациента при использовании режимов R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, схемы второй линии R-DHAP и различных комбинаций препаратов терапии «спасения»

Препарат	Форма выпуска	Стоимость, рубли
Схема R-mNHL-BFM-90		
Цефоперазон/сульбактам	2 г, фл., в/в капельно	150
Амикацин	500 мг, амп., в/в капельно	93
Амоксициллин/клавулановая кислота	1,2 г, фл., в/в капельно	110
Имипенем/циластатин	500 мг, фл., в/в капельно	665
Флуконазол	400 мг, фл., в/в капельно	760
Ацикловир	250 мг, фл., в/в капельно	207
Пиперациллин/тазобактам	4,5 мг, фл., в/в капельно	875
Метронидазол	5 мг/мл, 100 мл, раств. для инфузии, фл., в/в капельно	27
Флуконазол	100 мг, 28 капс., 1 упак., в/в капельно	2044
Схема R-DA-EPOCH		
Цефоперазон/сульбактам	2 г, фл., в/в капельно	150
Амикацин	500 мг, амп., в/в капельно	93
Амоксициллин/клавулановая кислота	1,2 г, фл., в/в капельно	110
Валацикловир	500 мг, таб., упак., 10 таб., внутрь	1250
Флуконазол	400 мг, раств. для инфузии, фл., в/в капельно	760
Имипенем/циластатин	500 мг, фл., в/в капельно	665
Ацикловир	250 мг, фл., в/в капельно	207
Флуконазол	100 мг, 28 капс., 1 упак., в/в капельно	2044
Ванкомицин	1 г, фл., в/в капельно	200
Меропенем	1 г, фл., в/в капельно	990
Пиперациллин/тазобактам	4,5 мг, фл., в/в капельно	875
Схема R-DHAP		
Цефоперазон/сульбактам	2 г, фл., в/в капельно	150
Ванкомицин	1 г, фл., в/в капельно	200
Имипенем/циластатин	500 мг, фл., в/в капельно	665
Терапия «спасения»		
Цефоперазон/сульбактам	2 г, фл., в/в капельно	150
Ацикловир	250 мг, фл., в/в капельно	207
Меропенем	1 г, фл., в/в капельно	990
Линезолид	600 мг, фл., в/в капельно	1000
Цефтриаксон	1 г, фл., в/в капельно	139
Ганцикловир	500 мг, фл., в/в капельно	1562
Амфотерицин В	50 000 мкг (ЕД), фл., в/в капельно	31
Ванкомицин	1 г, фл., в/в капельно	200
Имипенем/циластатин	500 мг, фл., в/в капельно	665
Фосфомицин	1 г, фл., в/в капельно	541
Колистиметат натрия	1 000 000 ЕД, фл., в/в капельно	1596
Флуконазол	400 мг, фл., в/в капельно	760
Тигециклин	50 мг, фл., в/в капельно	2694
Азтреонам	1 г, фл., в/в капельно	900
Флуконазол	100 мг, 28 капс., 1 упак., внутрь	2044
Пиперациллин/тазобактам	4,5 мг, фл., в/в капельно	875
Итого:		
Средние затраты на антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию на 1 пациента по схеме R-mNHL-BFM-90 (6 блоков)		19 820
Средние затраты на антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию на 1 пациента по схеме R-DA-EPOCH (6 курсов)		20 750
Средние затраты на антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию на 1 пациента по схеме R-DHAP (2 курса)		4150
Средние затраты на антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию на 1 пациента по схеме терапии «спасения»		503 033

Таблица 9. Состав и затраты на трансфузии компонентов крови 1 пациенту при использовании режимов R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, R-DHAP и терапии «спасения»

Компонент крови	Стоимость, рубль
Схема R-mNHL-BFM-90	
Эритроцитная взвесь, лейкоредуцированная, облученная, 1 доза	9900
Тромбоциты, полученные методом афереза, облученные, 1 тер. доза	31 900
Свежезамороженная карантинизированная плазма, 1 л	30 800
Схема R-DA-EPOCH	
Эритроцитная взвесь, лейкоредуцированная, облученная, 1 доза	9900
Тромбоциты, полученные методом афереза, облученные, 1 тер. доза	31 900
Свежезамороженная карантинизированная плазма, 1 л	30 800
Криопреципитат, 1 доза	9900
Схема R-DHAP	
Эритроцитная взвесь, лейкоредуцированная, облученная, 1 доза	9900
Тромбоциты, полученные методом афереза, облученные, 1 тер. доза	31 900
Свежезамороженная карантинизированная плазма, 1 л	30 800
Терапия «спасения»	
Эритроцитная взвесь, лейкоредуцированная, облученная, 1 доза	9900
Тромбоциты, полученные методом афереза, облученные, 1 тер. доза	31 900
Свежезамороженная карантинизированная плазма, 1 л	30 800
Итого:	
Средние затраты на гемотрансфузионную терапию на 1 пациента по схеме R-mNHL-BFM-90 (6 блоков)	228 835
Средние затраты на гемотрансфузионную терапию на 1 пациента по схеме R-DA-EPOCH (6 курсов)	208 189
Средние затраты на гемотрансфузионную терапию на 1 пациента по схеме R-DHAP (2 курса)	306 325
Средние затраты на гемотрансфузионную терапию на 1 пациента по схеме терапии «спасения»	574 230

Таким образом, исходя из полученных данных, можно рассчитать общие затраты на лечение 1 пациента с ДВКЛ по схемам R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, R-DHAP и терапии «спасения» по следующей формуле:

$$Z_{\text{сумм.}} = Z_{\text{КДО}} + Z_{\text{химиопр.}} + Z_{\text{сопров.}} + Z_{\text{инфекц.}} + Z_{\text{трансф.}} + Z_{\text{КД'}}$$

где $Z_{\text{сумм.}}$ — суммарные затраты; $Z_{\text{КДО}}$ — затраты на клинико-диагностическое обследование; $Z_{\text{химиопр.}}$ — затраты на противоопухолевые препараты; $Z_{\text{сопров.}}$ — затраты на сопроводительную терапию; $Z_{\text{инфекц.}}$ — затраты на антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию; $Z_{\text{трансф.}}$ — затраты на гемотрансфузионную терапию; $Z_{\text{КД'}}$ — затраты на койко-дни.

Для схемы R-mNHL-BFM-90:

$$Z_{\text{сумм.}} = 302\,539 + 368\,106 + 110\,557 + 19\,820 + 228\,835 + 610\,900 = 1\,640\,757 \text{ рублей.}$$

Для схемы R-DA-EPOCH:

$$Z_{\text{сумм.}} = 277\,786 + 323\,900 + 90\,324 + 20\,750 + 208\,189 + 548\,929 = 1\,469\,878 \text{ рублей.}$$

Для схемы R-DHAP:

$$Z_{\text{сумм.}} = 53\,929 + 110\,960 + 62\,043 + 16\,600 + 306\,325 + 317\,600 = 867\,457 \text{ рублей.}$$

Таблица 10. Затраты на койко-дни на 1 пациента при использовании режимов R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, R-DHAP и терапии «спасения»

Койко-дни (КД)	Стоимость, рубль
1 КД лечения в одноместной палате	10 400
1 КД лечения в многоместной палате	5600
1 сут пребывания больного в отделении интенсивной терапии	12 400
Итого:	
Средние затраты на КД на 1 пациента (схема R-mNHL-BFM-90, 6 блоков)	610 900
Средние затраты на КД на 1 пациента (схема R-DA-EPOCH, 6 курсов)	548 929
Средние затраты на КД на 1 пациента (схема R-DHAP, 2 курса)	317 600
Средние затраты на КД на 1 пациента (схема терапии «спасения»)	603 600

Таблица 11. Затраты на клинико-диагностическое обследование на 1 пациента при использовании режимов R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, R-DHAP и терапии «спасения»

Клинико-диагностическое обследование (КДО)	Стоимость, рубль
Средние затраты на КДО на 1 пациента (схема R-mNHL-BFM-90, 6 блоков)	302 539
Средние затраты на КДО на 1 пациента (схема R-DA-EPOCH, 6 курсов)	277 786
Средние затраты на КДО на 1 пациента (схема R-DHAP, 2 курса)	53 924
Средние затраты на КДО на 1 пациента (схема терапии «спасения»)	636 870

Для терапии «спасения»:

$$Z_{\text{сумм.}} = 636\,870 + 72\,000 + 70\,000 + 503\,033 + 574\,230 + 603\,600 = 2\,459\,733 \text{ рубля.}$$

Большую часть во всех случаях составили затраты на трансфузионную терапию и борьбу с инфекционными осложнениями, КДО и пребывание в стационаре. Средние общие затраты на лечение 1 больного по схеме R-mNHL-BFM-90 составили 1 640 757 рублей, по схеме R-DA-EPOCH — 1 469 878 рублей. Затраты на терапию R-DHAP на 1 пациента составили 867 457 рублей, на режимы терапии «спасения» — 2 459 733 рубля. Как показывают результаты анализа, затраты на лечение 1 больного при использовании схемы R-mNHL-BFM-90 по сравнению с R-DA-EPOCH выше. Однако, если учесть затраты на вторую линию и терапию «спасения» из-за недостаточной эффективности индукционного курса R-DA-EPOCH, то сумма общих затрат существенно превышает таковую в группе R-mNHL-BFM-90.

Нами построена фармакоэкономическая модель «дерево решений», отражающая исходы согласно результатам противоопухолевого лечения (рис. 2).

Как видно на рис. 2, анализу подвергнуты две группы пациентов в соответствии с использованной схемой противоопухолевой иммунохимиотерапии: R-mNHL-BFM-90 (блоки А и В), R-DA-EPOCH. Далее пациенты распределены в три группы.

Группы I_(R-DA-EPOCH) и I_(R-mNHL-BFM-90) — пациенты, у которых достигнута ПР по окончании 6 курсов противоопухолевого лечения.

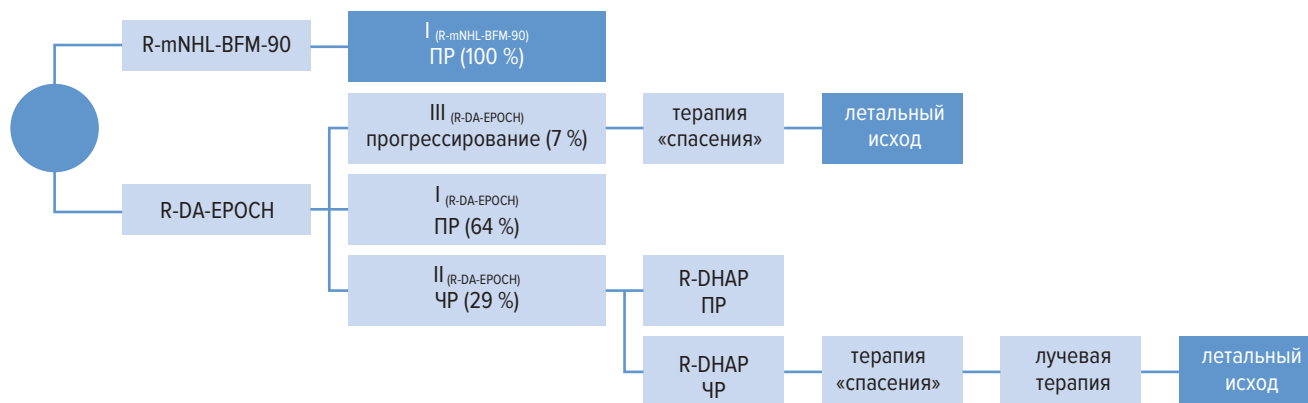


Рис. 2. Модель «дерево решений» согласно результатам противоопухолевого лечения
ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 2. Decision-tree model according to chemotherapy outcomes
ПР — complete remission; ЧР — partial remission.

Группа II_(R-DA-EPOCH) — пациенты, у которых достигнута лишь ЧР после окончания 6 индукционных курсов по схеме R-DA-EPOCH и которым проводилась вторая линия терапии по схеме R-DHAP.

Группа III_(R-DA-EPOCH) — 1 пациент, у которого имело место прогрессирование заболевания на фоне индукционного курса R-DA-EPOCH.

Поскольку у всех пациентов из группы R-mNHL-BFM-90 достигнута ПР, они прекратили лечение вместе с теми пациентами, у которых ПР констатирована на фоне схемы R-DA-EPOCH. Пациенты с ЧР и прогрессированием заболевания получали вторую линию, после которой назначались режимы терапии «спасения» по показаниям.

На рис. 2 группа R-DHAP (ПР) — пациенты, у которых ПР достигнута после окончания 2 курсов второй линии терапии по схеме R-DHAP и лечение завершено. Группа R-DHAP (ЧР) — пациентка, у которой отмечалось прогрессирование заболевания после 2 курсов второй линии терапии R-DHAP, в последующем она получала терапию «спасения».

Далее для определения затрат на достижение 1 случая ПР проведен анализ «затраты-эффективность» в группах R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH.

Анализ «затраты-эффективность» для схемы R-mNHL-BFM-90:

$$CER_{(R-mNHL-BFM-90-ремиссия)} = \frac{Cost_{(R-mNHL-BFM-90)}}{Ef_{(R-mNHL-BFM-90-ремиссия)}} \times 100,$$

где $CER_{(R-mNHL-BFM-90-ремиссия)}$ — затраты на достижение 1 случая ПР при лечении по схеме R-mNHL-BFM-90 (коэффициент затраты/эффективность); $Cost_{(R-mNHL-BFM-90)}$ — суммарные затраты на 1 пациента в группе R-mNHL-BFM-90; $Ef_{(R-mNHL-BFM-90-ремиссия)}$ — процент ПР (из расчета на 8 пациентов) в группе R-mNHL-BFM-90; итоговое значение умножено на 100 для получения 1 случая ремиссии.

$$\frac{CER_{(R-mNHL-BFM-90-ремиссия)}}{(1\ 640\ 757 / 100)} \times 100 = 1\ 640\ 757 \text{ рублей.}$$

Таким образом, затраты на достижение 1 случая ПР в группе R-mNHL-BFM-90 составляют 1 640 757 рублей.

Анализ «затраты-эффективность» для схемы R-DA-EPOCH:

$$CER_{(R-DA-EPOCH-ремиссия)} = \frac{Cost_{(R-DA-EPOCH)}}{Ef_{(R-DA-EPOCH-ремиссия)}} \times 100,$$

где $CER_{(R-DA-EPOCH-ремиссия)}$ — затраты на достижение 1 случая ПР по схеме R-DA-EPOCH (коэффициент затраты/эффективность); $Cost_{(R-DA-EPOCH)}$ — суммарные затраты на 1 пациента в группе R-DA-EPOCH; $Ef_{(R-DA-EPOCH-ремиссия)}$ — процент ПР (из расчета на 14 пациентов) в группе R-DA-EPOCH.

$CER_{(R-DA-EPOCH-ремиссия)} = (1\ 469\ 878 / 64) \times 100 = 2\ 296\ 684$ рубля.

Таким образом, затраты на достижение 1 случая ПР в группе R-DA-EPOCH составляют 2 296 684 рубля.

Затраты на терапию второй линии на 1 пациента составили 867 457 рублей, на терапию «спасения» — 2 459 733 рубля. Учитывая, что вторая линия терапии проводилась 4 (28,6 %) из 14 больных, а терапия «спасения» — 2 (14,3 %) из 14, затраты оказались следующими:

- для терапии второй линии:
28,6 × 867 457 = 248 093 рубля;
- для терапии «спасения»:
14,3 × 2 459 733 = 351 742 рубля.

Исходя из этого, совокупные затраты на схему R-DA-EPOCH составляют сумму затрат на достижение 1 случая ПР, терапию второй линии и терапию «спасения»:

$$2\ 296\ 684 + 248\ 093 + 351\ 742 = 2\ 896\ 519 \text{ рублей.}$$

Таким образом, терапия по блоковой схеме R-mNHL-BFM-90 оказалась более эффективной с достижением ПР у всех 8 пациентов после окончания 6 блоков, что позволило предотвратить существенные дополнительные затраты. Последние сопряжены с противоопухолевой терапией второй и последующих линий, сопроводительной, антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, гемотрансфузионной терапией, КДО и увеличением периода пребывания пациента в стационаре. Результат проведенного ФЭК-анализа показывает, что терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 является экономически менее затратной и клинически

более эффективной стратегией лечения, а также характеризуется наименьшими затратами при ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

При ДВКЛ с признаками неблагоприятного прогноза в соответствии международными прогностическими моделями результаты терапии по программе R-CHOP признаются неудовлетворительными. 5-летняя ОВ не превышает 35 %.

Более ранние (1998–2010 гг.) рандомизированные исследования продемонстрировали преимущество высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК перед иммунохимиотерапией CHOP-21 на первом этапе лечения [19–22]. В этих работах интенсификация лечения до «эры ритуксимаба» заключалась в проведении аутоТГСК после достижения ПР/ЧР в результате лечения по схеме CHOP и CHOP-подобным режимам. Кроме того, в эти исследования были включены больные только с агрессивными лимфомами (из клеток мантии, Беркитта, фолликулярной 3-го цитологического типа), что не могло не отразиться на исходах терапии. В связи с этим результаты лечения хотя и отличались, но оказались не столь впечатляющими, что заставило многих исследователей отказаться от такого подхода. Свою положительную роль в этом сыграло появление анти-CD20-антитела ритуксимаба, добавление которого к схеме CHOP у больных ДВКЛ привело к улучшению показателей БСВ без влияния на ОВ.

Рандомизированные проспективные исследования по сравнительной эффективности интенсивной терапии в первой ПР у больных ДВКЛ из группы высокого риска практически отсутствуют. В то же время имеющиеся работы (например, по сравнительной эффективности R-CHOP-14 и R-Mega-CHOP ± аутоТГСК) не продемонстрировали преимуществ в группе с аутоТГСК, где 5-летняя ОВ составила 77 и 78 % соответственно [23]. В единственном крупном рандомизированном исследовании доказана эффективность интенсивной консолидации в первой ПР, включающей аутоТГСК vs 8 курсов CHOP/R-CHOP у больных ДВКЛ в группе высокого риска, — 82 vs 64 % соответственно [24].

Поскольку результаты лечения больных с рефрактерным течением ДВКЛ или ранним рецидивом еще более неутешительны, терапия у них должна быть подчинена принципу «полной эрадикации опухоли» на начальном этапе.

О высоких затратах на терапию второй и последующих линий при рецидивах и рефрактерных формах ДВКЛ свидетельствуют и работы зарубежных авторов из Великобритании. В исследовании, включавшем 4880 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, терапию первой линии получало 3892 больных, второй линии — 577, из них 167 с аутоТГСК, а 409 без таковой. Терапия «спасения» назначалась 106 больным. По данным ФЭК-анализа, большую часть затрат составили терапия второй линии и вторая линия с аутоТГСК [25].

В работе, проведенной в Канадском центре рака по сравнительной эффективности стандартных курсов CHOP и R-CHOP, также показано, что включение ри-

туксимаба в схему терапии приводит к наибольшим затратам при лучшей эффективности. Расходы на пребывание в стационаре и трансплантацию костного мозга были наиболее крупными составляющими общих затрат, за которыми следовали расходы на лекарственные препараты [26].

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ДВКЛ сопровождается значительными затратами, которые увеличиваются по мере того, как повышается число линий противоопухолевой иммунохимиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, средние общие затраты на достижение 1 случая ПР на 1 пациента при применении схемы R-mNHL-BFM-90 составили 1 640 757 рублей, при схеме R-DA-EPOCH — 1 469 878 рублей. Суммарные затраты на лечение по схеме R-DA-EPOCH, включая схемы второй линии и режимы терапии «спасения», при отсутствии ПР составили 2 896 519 рублей.

Результаты ФЭК-анализа «затраты-эффективность» показали, что терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 представляет собой экономически наиболее эффективную стратегию с наименьшими затратами на лечение. Применение данной схемы за счет достижения ПР позволяет предотвратить расходы, связанные с проведением второй и последующих линий противоопухолевой терапии, что существенно уменьшает суммарные затраты.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Р.И. Ягудина, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, М.О. Багова.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Р.И. Ягудина.

Анализ и интерпретация данных: А.У. Магомедова, Р.И. Ягудина, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.Г. Серпик, М.О. Багова.

Подготовка рукописи: А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: А.У. Магомедова, С.К. Кравченко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gascoyne RD, Campo E, Jaffe ES, et al. High-grade B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). WHO Classification of Tumours

of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 291–7.

2. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Эффективность курса СНОР-21 в терапии диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы. *Терапевтический архив*. 2005;77(7):58–61.

[Magomedova AU, Kravchenko SK, Kremenetskaya AM, et al. The efficacy of CHOP-21 in the treatment of diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(7):58–61. (In Russ)]

3. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2717–24. doi: 10.1200/jco.2007.13.1391.

4. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790–9. doi: 10.1200/jco.18.01994.

5. Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PET-HEMA Group. *Br J Haematol*. 2014;169(2):188–98. doi: 10.1111/bjh.13273.

6. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379–91. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70664-7.

7. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematol*. 2019;104(1):25–34. doi: 10.3324/haematol.2018.195834.

8. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *J Ann Oncol*. 2017;28(10):2511–6. doi: 10.1093/annonc/mdx353.

9. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113(17):3896–902. doi: 10.1182/blood-2008-10-182253.

10. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817–26. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60313-x.

11. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):8509. doi: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.8509.

12. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011;83(7):5–10.

[Magomedova AU, Kravchenko SK, Kremenetskaya AM, et al. Nine-year experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(7):5–10. (In Russ)]

13. Дорохина Е.И. Отдаленные результаты и токсичность высокодозной химиотерапии взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL-BFM-90: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 90 с.

[Dorokhina EI. Otdalennyye rezul'taty i toksichnost' vysokodoznoi khimioterapii vzroslykh bol'nykh diffuznoi V-krupnokletochnoi limfomoi po modifitsirovannoi programme NHL-BFM-90. (Long-term results and toxicity of high-dose chemotherapy in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma according to the modified NHL-BFM-90 program.) [dissertation] Moscow; 2016. 90 p. (In Russ)]

14. Крысанов И.С. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к фармакотерапии неходжкинских лимфом. *Биомедицина*. 2006;4:40.

[Krysanov IS. Pharmaco-economic and pharmacoepidemiological approaches to pharmacotherapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Biomeditsina*. 2006;4:40. (In Russ)]

15. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(2):23–7.

[Yagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological foundations of cost-effectiveness analysis. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2014;2(2):23–7. (In Russ)]

16. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;4(2):3–14.

[Yagudina RI, Serpik VG. Cost analysis methodology. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2016;4(2):3–14. (In Russ)]

17. Крысанов И.С., Ягудина Р.И., Моисеева Т.Н. Оценка стоимости лечения заболевания (на примере диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы). *Вестник Росздравнадзора*. 2008;4:34–9.

[Krysanov IS, Yagudina RI, Moiseeva TN. Cost of disease treatment: a case of diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2008;4:34–9. (In Russ)]

18. Магомедова А.У., Мисюрин А.Е., Ковригина А.М. Протокол лечения взрослых больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. В кн.: *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 557–82.

[Magomedova AU, Misyurina AE, Kovrigina AM. Treatment protocol for adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. In: Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi*. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 557–582. (In Russ)]

19. Blay B, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood*. 1998;92(10):3562–8.

20. Chau I, Webb A, Catovsky D, et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115(4):786–92. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03181.x.

21. Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;114(2):333–41. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02955.x.

22. Vitolo U, Trneny M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final results from an open-label, randomized phase 3 study (GOYA). *Blood*. 2016;128(22):470. doi: 10.1182/blood.v128.22.470.470.

23. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1076–88. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.

24. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1681–90. doi: 10.1056/nejmoa1301077.

25. Wang H, Smith A, Aas E, et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Health Econ*. 2017;18(2):255–67. doi: 10.1007/s10198-016-0775-4.

26. Lee RC, Zou D, Demetrick DJ, et al. Costs Associated with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patient Treatment in a Canadian Integrated Cancer Care Center. *Value Health*. 2008;11(2):221–30. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00227.x.