

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ
ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Абросимов Андрей Борисович

**Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики
реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Блинов Дмитрий Сергеевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СРАВНИВАЕМЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ СТОИМОСТИ ЗАТРАТ НА ПРОВЕДЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И НА ВЫПОЛНЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Теоретические и практические основы сравниваемых методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Их значимость при проведении фармакоэкономического анализа.....	15
1.2 Российский и зарубежный опыт расчета затрат на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.....	25
1.3 Фармакоэкономический анализ и фармакоэкономическое моделирование, практикоприменимость при расчете затрат.....	33
1.4 Краткие итоги главы.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования, общая характеристика когорты пациентов.....	41
2.2 Характеристика группы пациентов, которым проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» высокими дозами циклофосфамида и описание метода.....	44
2.3 Характеристика группы пациентов, которым проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью технологии TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и описание метода.....	47
2.4 Краткая фармакологическая характеристика применявшихся лекарственных препаратов.....	50

2.5 Сравнительная характеристика групп и результаты matched pair анализа (сопоставимых пар).....	55
2.6 Критерии оценки развития осложнений для расчета показателей клинической эффективности.....	58
2.7 Выбор модели и фармакоэкономическое моделирование.....	62
2.8 Используемые методы статистики.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
3.1 Характеристика клинических конечных точек, используемых в фармакоэкономическом анализе.....	70
3.2 Расчет затрат на лечение 1-го пациента в обеих группах.....	77
3.3 Результаты фармакоэкономического анализа минимизации затрат, «затраты-эффективность», дисконтирования. Анализ чувствительности. Социально-экономические эффекты полученных данных.....	85
3.4 Краткие итоги главы.....	92
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
4.1 Итоги выполнения диссертационной работы.....	102
4.2 Перспективы дальнейшего развития темы исследования.....	103
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является предпочтительным и потенциально излечивающим методом лечения многих гематологических заболеваний высокого риска [1]. Однако это узкоспециализированная, ресурсоемкая и дорогостоящая медицинская процедура (технология), сутью которой является введение в организм человека биомедицинского клеточного продукта (БМКП) – высокотехнологичного лекарственного препарата – после специальной подготовки.

Несмотря на низкую частоту применения данного метода лечения по сравнению с другими, ТГСК оказалась в десятке процедур с наибольшим уровнем роста расходов на госпитализацию в США с 2004 по 2007 год [2], а общенациональные затраты на госпитализацию для этой процедуры увеличились с 694 млн долларов США до 1,3 млрд долларов США за указанный период времени [3].

Оценка стоимости процедуры ТГСК является предметом дискуссии в связи с различиями в практике различных клинических центров, выбором периода наблюдения, стоимость которого требуется оценить – 100 дней или 1 год с учетом того, что 75% затрат приходится, как правило, на первые 30 дней госпитализации, выбором режима кондиционирования (предшествующего ТГСК химиолучевого лечения). Дискуссионными являются вопросы учета не прямых расходов при подсчете, включения в расчет предтрансплантационного этапа, подразумевающего под собой дорогостоящее обследование, стоимость лечения осложнений ТГСК [3,4]. Все вышеозначенные проблемы делают актуальным расчет затрат на ТГСК, их периодизацию для понимания необходимых объемов финансирования и прогнозирования социально-экономических эффектов.

Степень ее разработанности

Стоимость процедуры ТГСК по различным оценкам варьирует от 80 499 до 350 тыс. долларов США в зависимости от указанных выше параметров, учитываемых при расчетах [3-5]. Медианной в настоящий момент считается стоимость в 289 283 долларов США для миелоаблативного режима кондиционирования и 100 дней госпитализации [6]. Известно также, что стоимость прямых расходов больше в педиатрической практике по сравнению со взрослой [3]. К сожалению, отечественных публикаций по заявленной теме диссертационного исследования не найдено.

Говоря об осложнениях ТГСК, каждое из которых согласно А.М. Saito и соавт. [7] увеличивает стоимость процедуры в среднем на 20 228 долларов США, необходимо выделить реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), являющуюся основным лимитирующим фактором при проведении ТГСК. По экономическим оценкам А. Ricci и соавт. [8], наличие острой РТПХ значительно увеличивало длительность госпитализации в (среднем с 63 до 113 дней), в случае же стероид-рефрактерной РТПХ (устойчивой к базовой терапии) средний срок госпитализации увеличивался до 153 дней. Лечение пациентов, столкнувшихся с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), могло достигать стоимости в 200 000 долларов США, их качество жизни и выживаемость были значительно снижены [8]. Таким образом, именно развитие мер, направленных на профилактику РТПХ, является наиболее приоритетной задачей.

В то же время экономические последствия хронической РТПХ и долгосрочного ухода в случае ее развития вообще не ясны [3,7]. Их расчет представляется весьма затруднительным.

Вполне естественно, что исследователи в настоящее время ищут различные способы профилактики РТПХ, которые будут наименее токсичными, наиболее эффективными и при этом не будут препятствовать наиболее полному развитию эффекта «трансплантат против лейкоза», что крайне важно для пациентов с гемобластозами. Повышает актуальность поиска наилучшего метода

профилактики РТПХ широкое использование гаплоидентичных доноров, особенно в случае гематологических заболеваний высокого риска.

Определенным успехом с точки зрения превентивных мер стало внедрение в практику TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, что позволило существенно снизить частоту РТПХ у пациентов детского возраста [9-11]. Вопреки тому, что деплеция $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов является относительно новым методом *ex vivo* обработки трансплантата для снижения риска развития РТПХ, в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России среди детской популяции данный вариант на протяжении долгих лет являлся базовым профилактическим относительно РТПХ методом, существенно расширившим возможности использования гаплоидентичных доноров [9-11]. Кроме эффективности в отношении профилактики РТПХ, TCR $\alpha\beta$ -деплегия обеспечивает более быстрое приживание трансплантата и достаточный эффект «трансплантат против лейкоза» [2,9,11-13]. Одним из существенных лимитирующих факторов использования данного метода является более поздняя иммунореконституция, высокая частота реактивации вирусных инфекций, в том числе цитомегаловирусной (ЦМВ) виремии [2,12-15]. В качестве альтернативного метода во взрослой практике [16], а в последние годы и в педиатрической [15,17-19] всё шире применяется *in vivo* деплегия с использованием высоких доз циклофосфамида (50 мг/кг в сутки) в раннем посттрансплантационном периоде (на +3 и +4 сутки) в сочетании со стандартной схемой профилактики РТПХ в виде использования микофенолатамофетила и такролимуса или циклоспорина А [2,20]. Сочетание данного метода профилактики РТПХ с кондиционированием со сниженной интенсивностью, согласно международным данным, дает чуть более медленное приживание трансплантата, умеренную частоту клинически значимой РТПХ и высокую противоопухолевую активность [2,16,20,21,22]. Более того, несмотря на массивную, но непродолжительную иммуносупрессию, при использовании этого метода профилактики наблюдались ускоренные темпы иммунореконституции, а также относительно низкая частота реактивации вирусных инфекций за счет клональной деструкции аллореактивных Т-клеток [16].

Таким образом, с учетом российских реалий широкого использования неполностью совместимых доноров в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток оба метода профилактики РТПХ представляют, как клинический, так и экономический интерес для исследователя [2].

Цели и задачи исследования

Цель: Определить клинико-экономические особенности двух основных методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами (TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида) на основании сравнительного фармакоэкономического анализа и моделирования в условиях реальной клинической практики.

Задачи:

1. Рассчитать стоимость затрат на лечение пациента в течение 1 года при проведении ТГСК с профилактикой РТПХ высокотехнологичным методом с использованием БМКП TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.
2. Рассчитать стоимость затрат на лечение пациента в течение 1 года при проведении ТГСК с профилактикой РТПХ методом деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида.
3. Изучить общую структуру затрат, в том числе долю затрат на лекарственные препараты, двух методов профилактики РТПХ – БМКП TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида.
4. Сравнить фармакоэкономическую эффективность двух методов профилактики РТПХ – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида.
5. Спрогнозировать социально-экономические последствия применения двух методов профилактики РТПХ в фармакоэкономической модели.

Научная новизна

Впервые в России проведен анализ величины и структуры затрат стоимости использования двух основных методов профилактики РТПХ, используемых на базе одного федерального медицинского центра. Для этого будет разработана специальная фармакоэкономическая модель, основанная на модели Маркова, учитывающая медианный объем медицинских услуг, медианные затраты на лекарственные препараты и расходные материалы за 1 год лечения пациента, рассчитанные на основании выведенной усредненной модели пациента в зависимости от рассчитанных данных клинических исходов в обеих группах пациентов. Будет проведена периодизация затрат на два этапа: первый – от начала кондиционирования до 30-х суток после ТГСК, второй – от 31-х суток после ТГСК до 1-го года после ТГСК [2].

На основе проведения комплексного фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» с использованием в качестве конечных точек показателей общей, бессобытийной выживаемости и выживаемости без РТПХ и рецидива будет дана клинико-экономическая характеристика двух методов профилактики РТПХ и будет проведена сравнительная экономическая эффективность двух методов.

На основании полученных данных будет дан прогноз социально-экономических изменений и клинико-экономический прогноз динамики затрат при использовании обоих методов профилактики РТПХ с учетом социально-экономических и медико-демографических тенденций в России.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование имеет как большое теоретическое, так и практическое значение. Теоретическая значимость настоящего исследования заключается в опыте использования фармакоэкономического моделирования и построения модели Маркова для фармакоэкономической оценки таких технологически

сложных и многокомпонентных, длительных по сроку методов лечения, как ТГСК с учетом различных стратегий профилактики основного лимитирующего данную технологию осложнения – реакции «трансплантат против хозяина», активно применяемых в современной онкогематологии и вызывающих дискуссию относительно несоответствия реальной и предполагаемой структуры, а также объемов финансовых затрат.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в успешном опыте применения фармакоэкономического моделирования, в частности модели Маркова в онкогематологии и возможности трансляции данного метода для сравнения и оценки других сложных технологий в здравоохранении и прогнозирования социально-экономических эффектов от их применения как в рамках онкогематологии, так и других направлений.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являются две фармакоэкономические системы, составленные путем моделирования по Маркову в рамках подобранных клинико-эпидемиологически однородных групп пациентов детского возраста с гемобластозами, которым была выполнена ТГСК в соответствии с медицинскими показаниями и проводилась профилактика РТПХ с помощью использования высокотехнологичного лекарственного препарата – БМКП TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции – или деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосамида.

Предметом исследования послужили показатели суррогатных конечных точек: кумулятивный риск (КР) развития трансплантационно-ассоциированной смертности (TRM), КР рецидива, КР острой РТПХ II-IV степени (клинически значимой), КР острой РТПХ III-IV степени (тяжелое течение), КР хронической РТПХ, КР приживления трансплантата и его медианные сроки, медианные сроки иммунореконституции, КР реактивации вирусных инфекций и их медианные сроки; истинные конечные точки: общая, бессобытийная выживаемость и выживаемость без рецидива и РТПХ, рассчитанные по методу Каплана-Майера;

прямые медицинские и немедицинские, непрямые затраты в рублях на усредненную марковскую модель пациента; результаты фармакоэкономического анализа с использованием методов «затраты-эффективность/результативность», «затраты-полезность», моделирования удешевления методов профилактики РТПХ с учетом ежегодного дисконтирования.

Теоретической основой и методологической базой исследования являются труды перечисленных в работе иностранных и отечественных авторов, занимавшихся вопросами фармаркоэкономической оценки технологий в здравоохранении, фармакоэкономического моделирования и расчета затрат на ТГСК. При разработке базовых положений диссертационного исследования использовались методы сбора и систематизации статистических данных ретроспективно, их анализ путем расчета базовых показателей, обозначенных ранее. В дальнейшем с учетом базовых показателей на основании построения фармакоэкономической модели Маркова произведен расчет стоимости затрат на 1 год лечения пациента с использованием каждой из методик профилактики РТПХ, изучена структура затрат. В последствии с применением к полученным данным фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» проведено сравнение двух методов профилактики РТПХ: высокотехнологичного производства БМКП посредством TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и лекарственной профилактики с использованием высоких доз циклофосфамида. За счет полученных данных по структуре затрат, с помощью моделирования удешевления методов профилактики РТПХ с учетом ежегодного дисконтирования спрогнозированы социально-экономические эффекты.

Информационной базой для исследования послужили данные о пациентах, которым была проведена ТГСК, из медицинской информационной системы и зарегистрированной автором программы для ЭВМ, собранные за период с мая 2013 по январь 2021 гг в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (далее – центр), аналитические отчеты по госпитализации пациентов подобранной группы из медицинской информационной системы центра, данные по себестоимости медицинских услуг на базе Центра, усредненные данные за

обозначенный период времени по стоимости лекарственных препаратов и медицинских изделий, не включенных в себестоимость комплексных медицинских услуг на основании данных «1С-аптека», данные Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты [17], включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [18] за указанный период времени, а также опыт зарубежных и отечественных авторов. Оценка всех данных проводилась ретроспективно с помощью аналитической программы Xlstat, MS Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. При фармакоэкономическом моделировании, основанном на модели Маркова на первом этапе проведения ТГСК – с момента старта кондиционирования и до 30 суток после ТГСК – метод профилактики РТПХ с помощью TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции требует больших затрат по сравнению с методом профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида за счет более высоких прямых медицинских затрат на получение трансплантата.

2. При фармакоэкономическом моделировании, основанном на модели Маркова на однолетнем горизонте метод профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида демонстрирует более высокую стоимость по сравнению с методом профилактики РТПХ с помощью TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

3. После 30-х суток прирост стоимости общих затрат на использование метода профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида обусловлен увеличением прямых затрат за счет более частого развития острой клинически значимой РТПХ и более длительным приживлением трансплантата.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология по п. 19 «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований».

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование проведено в строгом соответствии с этическими принципами. Достоверность полученных результатов в рамках настоящего исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, соответствующих поставленным цели и задачам современными методами исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в тексте диссертации, основаны на фактических данных, приведенных в таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации, запатентованной автором исследования базы данных, применены актуальные методы статистического анализа.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании отделов научного проектирования и контролируемых клинических исследований, молекулярной и клинической фармакологии, лаборатории проектирования и мониторинга клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с присутствием сотрудников кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 1 от 16.11.2023 г.

Основные положения и выводы диссертационной работы были неоднократно изложены автором в виде различных сообщений и докладов на международных

(Международная научно-практическая конференция «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии», посвященный 30-летию онкогематологической службы в Республике Казахстан, Алматы, 2023; Всероссийский конгресс с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике», Москва, 2023; XVII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», Санкт-Петербург, 2023; 42th Annual Meeting of the EBMT, г. Валенсия, Испания, 2016; 43th Annual Meeting of the EBMT, г. Лиссабон, Португалия, 2017; 45th Annual Meeting of the EBMT, г. Франкфурт-на-Майне, Германия, 2019), внутрицентровых конференциях, симпозиумах и семинарах.

Полученные результаты используются как методическая основа для проведения фармакоэкономического анализа реализуемых и планируемых исследований многокомпонентных высокочатратных медицинских технологий, применяемых для диагностики, лечения и реабилитации в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для их последующего внедрения в практическое здравоохранение, написания финансово-экономического обоснования применения инновационных технологий, разработки новых или коррекции существующих источников финансирования оказания медицинской помощи.

Личный вклад автора

Автор настоящего диссертационного исследования лично сформировал проблему на основании опубликованных российских и международных данных, оформил цели и задач исследования, целиком и полностью провел данное исследование и оформил результаты и выводы в настоящую диссертационную работу.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 1, статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus – 2, статей в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 5, получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Структура и последовательность работы определяются содержанием данного исследования и логикой изложения материала, полученных результатов и включает в себя: введение, три главы, заключение. Объем исследования составляет 131 страницу, 17 таблиц, 19 рисунков и графиков, 2 приложения. Список литературы содержит ссылки на 112 литературных источников, в том числе 76 - иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СРАВНИВАЕМЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ СТОИМОСТИ ЗАТРАТ НА ПРОВЕДЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И НА ВЫПОЛНЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Теоретические и практические основы сравниваемых методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Их значимость при проведении фармакоэкономического анализа

Немало важное значение при подсчете затрат, изучении их структуры имеет понимание самой технологии, с которой мы имеем дело. Когда речь заходит о столь высокотехнологичной отрасли, в которой на конечный результат влияет большое количество переменных, а состояние пациента может меняться от «тонких» настроек проводимого лечения, статуса до самой ТГСК и развивающихся осложнений, вдвойне важно учитывать особенности сравниваемых методик.

До настоящего момента реакция «трансплантат против хозяина» (далее – РТПХ) служит основным лимитирующим фактором для достижения успешного результата при проведении ТГСК. Вероятность развития РТПХ нарастает в случаях использования неполностью совместимых доноров, в том числе гаплоидентичных [25]. Необходимо отметить, что совместимость доноров определяется данными HLA-типирования. HLA (human leukocyte antigen) определяется как наследуемая генетическая система для распознавания и отторжения чужеродных тканей (и органов). HLA располагается на коротком плече хромосомы 6 [1]. На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на три класса [1,26]. Полностью совместимым является донор с совпадением 8/8 или 10/10 по локусам типирования, к неполностью совместимым относятся совпадающие по 7 из 8 локусов или по 8-9 из 10 локусов доноры в зависимости от разрешения

типирования. Частным вариантом неполностью совместимых родственных доноров являются гаплоидентичные доноры, как правило, это родители или дети пациента, реже братья или сестры, и их совместимость колеблется в диапазон $>4/8$ или $5/10$, но менее $7/8$ или $8/10$. Таким образом, идеальным донором является донор наиболее совместимый, но его поиск может быть отягощен по целому ряду причин [1]. Данная проблема присуща в тех ситуациях, когда в стране нет собственного достаточного по объему регистра доноров ГСК, затруднен поиск в международных регистрах по причине длительности и высокой стоимости активации доноров (не покрывается имеющимися источниками финансирования оказания медицинской помощи), в стране проживают малые народы небольшой численности с редким генотипом HLA, у пациента в связи с особенностями течения заболевания нет возможности длительного ожидания, что особенно важно, когда речь заходит об онкогематологических заболеваниях [27,28].

Однако, трансплантация от гаплоидентичного донора имеет и ряд непревзойденных преимуществ. Во-первых, доноры высоко мотивированы и легко доступны. Во-вторых, гапло-ТГСК позволяет выбрать донора с наибольшей степенью несоответствия в репертуаре естественных киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов (KIR), что может привести к лучшему эффекту «трансплантат против опухоли» [29].

Как уже освещалось ранее, особенно острой проблемой является профилактика РТПХ у пациентов с гаплоидентичным донором: клиническим препятствием для преодоления барьера в виде HLA-несовместимости при ТГСК является двунаправленная аллореактивность Т-клеток, приводящая в итоге к высокому риску отторжения трансплантата и РТПХ.

Изначально попытки проводить гаплоидентичную ТГСК затруднялись невозможностью проведения интенсивного кондиционирования при наличии данной потребности и наличием большого количества аллореактивных Т-клеток в трансплантате [30], обуславливающих «цитокиновый шторм» и «синдром приживления». Таким образом, высокий риск развития тяжелой РТПХ,

возникающий в период приживления, являлся основной проблемой, мешающей развитию более широкого применения гаплоидентичной ТГСК.

В настоящей работе сравниваются два метода профилактики РТПХ, в настоящий момент наиболее часто используемые в детской практике в тех или иных модификациях по всему миру, в том числе применяющиеся в практике ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и позволившие преодолеть проблемы с использованием не полностью совместимых, в том числе, гаплоидентичных доноров.

Оба метода основаны на блокировании известных современной науке механизмов запуска РТПХ. Первый – это метод удаления Т-аллореактивных лимфоцитов путем введения лекарственного препарата циклофосфида в высоких дозах в раннем посттрансплантационном периоде. Второй – метод деплеции (удаления) из трансплантата $\alpha\beta$ -сегмента Т-клеточного рецептора и В-лимфоцитов путем использования технологии иммуномагнитной селекции с помощью специальной аппаратуры. Однако, оба метода имеют разные точки приложения – TCR $\alpha\beta$ /CD19 – деплеция является манипуляцией с трансплантатом за несколько часов до переливания клеточного продукта, тогда как циклофосфамид используется после введения трансплантата [Рисунок 1].

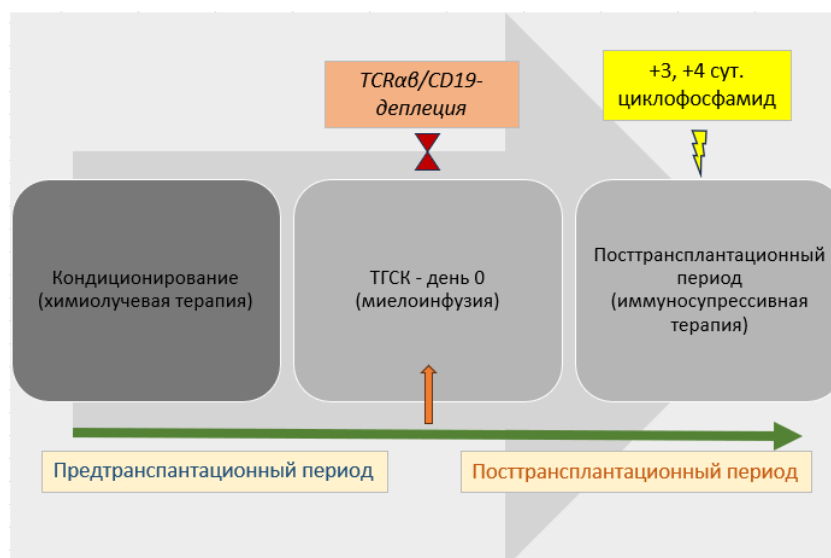


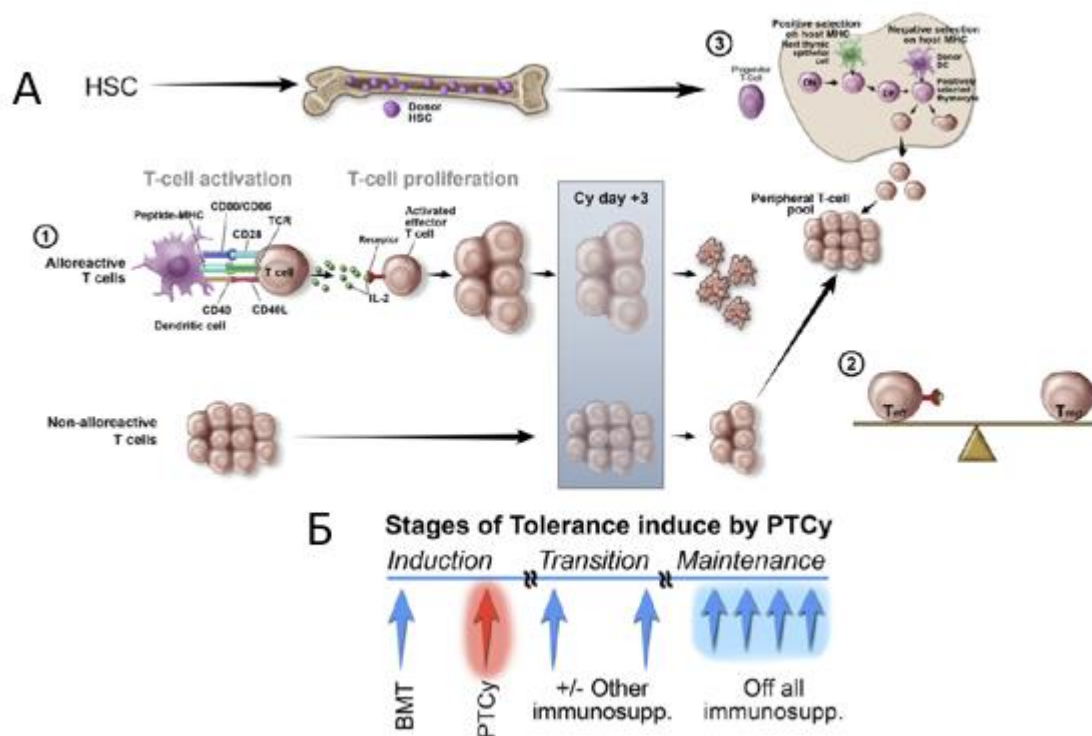
Рисунок 1 – Точки приложения методов профилактики РТПХ [Собственные данные]

Рассмотрим первый из двух методов, основанный на селективной деплеции аллореактивных Т-клеток *in vivo* с использованием высоких доз посттрансплантационного циклофосфамида, вводимого внутривенно на +3, +4 сутки после ТГСК в дозе 50 мг/кг/сутки. Метод позволяет эффективно проводить профилактику РТПХ без снижения результативности ТГСК относительно основного заболевания, а также теоретически обходится значительно дешевле (стоимость препарата с МНН: Циклофосфамид достаточно низкая) и не требует специальной подготовки от медицинского персонала (использование часто применяющегося препарата для химиотерапии). В основе применения циклофосфамида лежит его способность вызывать (индуцировать) иммунологическую толерантность [Рисунок 2], позволяющую избирательно деплетировать аллореактивные Т-лимфоциты *in vivo* и уравновешивать аллореактивные и регуляторные силы, добиваясь оптимального результата [19-24,31].

На настоящий момент в клинической практике накоплен достаточно большой опыт применения данного метода профилактики как зарубежом, так и в России. Преимущественно он касается взрослой практики, а наибольшее количество работ, посвященных применению циклофосфамида, особенно на ранних этапах активного использования метода, принадлежит коллегам из Johns Hopkins University в соавторстве с коллегами из Вашингтона и Сиэтла: Leo Luznik, Ephraim J. Fuchs, Paul V. O'Donnell, Heather J. Symons, первые двое, как раз и внедрили его в рутинную практику [32].

Однако, у детей данная методика значительного распространения не получала в течение длительного времени. Так в 2016 году мексиканские коллеги представили данные ретроспективного анализа 25 пациентов с онкогематологическими заболеваниями в возрасте до 21 года, кому была проведена ТГСК с использованием посттрансплантационного циклофосфамида для профилактики РТПХ. Результаты были следующими: у 23 (92%) из 25 пациентов отмечалось приживление трансплантата и у 20 (95%) из 21 поддающегося оценке пациента, отмечалось достижение полного донорского химеризма к дню + 30.

Общая выживаемость и бессобытийная выживаемость за годовой период наблюдения составляли 50% и 33% соответственно.



Примечание – А – графическое отображение механизма иммунной толерантности, BMT – bone marrow transplantation, трансплантация костного мозга, HSC – гемопоэтические стволовые клетки, donor – донор, progenitor T-cell – Т-клетка-предшественник, positive selection on host MHC – положительный отбор на клетке-реципиенте главного комплекса гистосовместимости, host thymic epithelial cell – эпителиальная клетка тимуса хозяина, negative selection on host MHC – отрицательный отбор на клетке-реципиенте главного комплекса гистосовместимости, donor DC – дендритные клетки донора, positively selected thymocyte – положительно отобранный тимоцит, peripheral T-cell pool – пул (скопление, группа) периферических Т-лимфоцитов, Cy – циклофосфамид, PTCy – посттрансплантационный циклофосфамид, activated effector T-cell – активированная эффекторная Т-клетка (Т-лимфоцит), receptor – рецептор, IL-2 – интерлейкин-2, TCR – Т-клеточный рецептор, T-cell – Т-клетка (Т-лимфоцит), dendritic cell – дендритная клетка, CD28 – кластер дифференцировки 28, CD40 – кластер дифференцировки 28, peptide-MHC – белок главного комплекса гистосовместимости, alloreactive T-cell – аллореактивная Т-клетка (Т-лимфоцит), non-alloreactive T-cell – неаллореактивная Т-клетка (Т-лимфоцит); Б – стадии индукции толерантности посттрансплантационным циклофосфамидом, induction – индукция, transition – переход, maintenance – поддержание, other immunosuppression – другая иммуносупрессивная терапия, off all immunosuppression – конец любой иммуносупрессивной терапии, Teff – эффекторная Т-клетка (Т-лимфоцит), Treg – регуляторная Т-клетка (Т-лимфоцит).

Рисунок 2 – Механизм действия циклофосфамида по [31,32] в ред. автора.

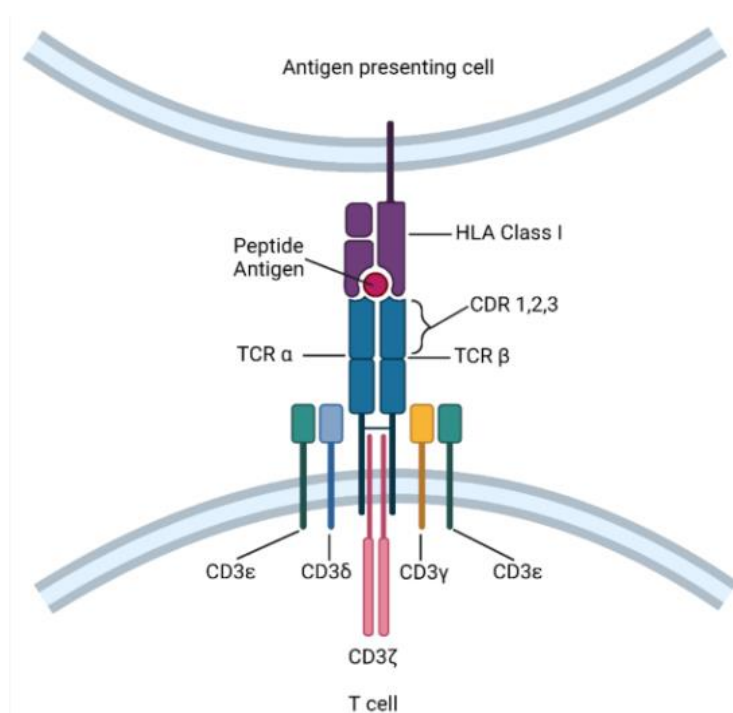
Кумулятивный риск развития тяжелой острой РТПХ (3-4 степени) был 19% и у 15% пациентов развилась хроническая РТПХ. Более важным в нашем случае служил вывод о методе как о возможной терапевтической опции для детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями высокого риска в условиях ограниченных ресурсов [33]. Обращает на себя внимание ограниченность ресурсов, что с учетом экономической ситуации в Мексике, скорее всего, имеет отношение к тяжелому финансово-экономическому положению жителей страны [34].

В свою очередь, польские исследователи, основываясь на собственном опыте показали эффективность метода с использованием посттрансплантационного циклофосфида для пациентов детского возраста с тяжелыми формами злокачественных новообразований и нуждающихся в повторной ТГСК. Еще одной особенностью их опыта стала модификация режим кондиционирования (химиолучевая терапия, предшествующая ТГСК). Исследователи исключили из него тотальное облучение тела. Методика помимо сохранения жизни 4 из 5 пациентов позволила достаточно быстро достигнуть иммунореконституции – восстановления иммунного статуса после ТГСК [35].

Тем больший интерес представляет настоящая работа, в которой будет описан моноцентровый опыт применения циклофосфида для профилактики РТПХ с большим количеством переменных характеристик в сравнении с TCR α/β /CD19-деплецией, длительно бывшей базовой методикой профилактики РТПХ в нашем Центре. Основные особенности деплеции как метода описаны ниже.

В течение длительного времени научные исследования в области иммуногематологии были сосредоточены на роли специфических субпопуляций Т-клеток в трансплантате для дальнейшего улучшения противолейкемического/противоопухолевого эффекта трансплантата при одновременном снижении частоты РТПХ. Большинство Т-клеток периферической крови экспрессируют $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор и являются основными катализаторами РТПХ [36,37]. Напротив, множество субпопуляций Т-клеток, которые экспрессируют рецептор $\gamma\delta$, распознают свои цели независимо от главного комплекса гистосовместимости (МНС) [Рисунок 3]. Они не распознают

аллоантигены и поэтому не способствуют запуску РТПХ. Также было показано, что они обладают цитотоксической активностью в отношении как солидных опухолей, так и гематологических злокачественных новообразований *in vitro* [38]. Исследования обнаружили положительную корреляцию между увеличением количества донорских $\gamma\delta$ -Т-клеток и выживаемостью у пациентов, перенесших гаплоидентичную алло-ТГСК или частично несовместимую алло-ТГСК [39, 40]. Находки, подобные этим, привели к разработке нового метода гаплоидентичной алло-ТГСК, включающего селективную деплецию $\alpha\beta$ -Т-клеток и CD19⁺ В-клеток с помощью парамагнетиков (специальных магнитных шариков-ловушек) и устройства *cliniMACS* [41].



Примечание – Antigen presenting cell – антиген-презентирующая клетка, peptide antigen – белковый антиген, HLA class I – молекула 1-го класса человеческого лейкоцитарного антигена, CDR 1,2,3 – рецепторы кластеров дифференцировки 1,2,3, TCR $\alpha\beta$ – Т-клеточный рецептор, субъединицы α и β , CD3 $\epsilon\delta\gamma\zeta$ – кластер дифференцировки 3, субъединицы $\epsilon\delta\gamma\zeta$

Рисунок 3 – Строение Т-клеточного рецептора по [42] в ред. автора

Таким образом, данный метод позволяет удалить клетки, ответственные за развитие РТПХ и посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ, РТЛД), но сохраняет гемопоэтические клетки-предшественники и стволовые клетки, имеющие ключевое значение для приживания трансплантата

(клетки CD34+), а также клетки, отвечающие за эффект «трансплантат против опухоли» (РТПО, РТПЛ, GVL) и противоинфекционную активность (например, $\gamma\delta$ -Т-клетки и НК-клетки) [43]. С помощью данной методики создается уникальный для пациента высокотехнологичный клеточный препарат.

Внедрение подобной технологии было бы немислимым без технического прогресса, достигнутого в технологиях создания трансплантатов, и, как следствие, очень низкого количества оставшихся Т-клеток в трансплантате. В данном случае отсутствует необходимость в длительной иммуносупрессивной терапии для профилактики РТПХ у пациентов, у которых используются трансплантаты с деплецией Т-клеток. В некоторых случаях, описанных в литературе, профилактика РТПХ полностью исключалась, что не сказалось на безопасности метода [43,44].

Текущие доступные данные клинических исследований, изучающих TCR α/β /CD19-деплецию для гаплоидентичных ТГСК, демонстрируют, что этот способ трансплантации может быть лучше других стратегий. Показатели приживления, острой и хрРТПХ, TRM и выживаемости сопоставимы или даже лучше по сравнению с исследованиями, включающими другие методы профилактики РТПХ, в том числе более ранние стратегии гаплоидентичной алло-ТГСК, включая селекцию CD34+ и деплецию CD3+/CD19+. Помимо гаплоидентичных ТГСК, метод TCR α/β /CD19-деплеции также подходит для для родственных и неродственных ТГСК и производства разнообразных клеточных продуктов для посттрансплантационной иммунотерапии, снижающих риск рецидива, обладающих противоинфекционным эффектом и ускоряющих иммунореконституцию [45].

Завершая раздел, хотелось бы обратить внимание, что идея сравнения двух стратегий профилактики РТПХ не является новой. С клинической точки зрения, наибольший интерес представляет опыт, описанный испанскими трансплантологами из GETMON-GETH (Pérez-Martínez A, Ferreras C, Pascual A, et al) [15]. Статья была опубликована в мае 2020 года и является отражением длительного мультицентрового опыта ТГСК с применением обоих методов за период с января 1999 года по декабрь 2016 года. Основной задачей было сравнить

две базовые платформы, используемые для гаплоидентичной трансплантации: различные виды обработки трансплантата до ТГСК и использование циклофосфида в высоких дозах на ранних сроках после ТГСК. Ученые пришли к выводу, что в целом, основной проблемой у обеих платформ по-прежнему, является рецидив основного заболевания, притом, что существенных различий в общей, безрецидивной выживаемости, кумулятивного риска развития рецидива не было. Обе платформы могут эффективно применяться для лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, а их применение больше зависит от возможностей центра, чем от других факторов. Характеристики пациентов и результаты указаны в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, доноров, участвовавших в ретроспективном сравнительном исследовании ТГСК у детей с лейкозами группы высокого риска испанских рабочих группы по трансплантации костного мозга у детей и взрослых по [15] в ред. автора

Показатель	Всего	РТСy	TCD	p
1	2	3	4	5
Общее число	192	41	151	
Мужской пол Донор-ж для реципиента муж.	118 (61,5) 79 (38,5)	28 (68,3)	90 (59,6)	0,368
Медиана возраста	8,6	6,64	9,05	0,11
Диагноз, n (%)				0,671
ОЛЛ	106 (55,2)			
ОЛЛ-В	81 (42,2)	19 (46,3)	62 (41,1)	
ОЛЛ-Т	25 (13)	5 (12,2)	20 (13,2)	
ОМЛ	61 (31,8)	10 (24,4)	51 (33,8)	
МДС	12 (6,3)	3 (7,3)	9 (6)	
ЮММЛ	8 (4,1)	1 (2,4)	7 (4,6)	
ХМЛ	1 (0,5)	1 (2,4)	0	
Бифенотипический ОЛ	4 (2,1)	2 (4,9)	2 (1,3)	
МОБ (для ОЛЛ, ОМЛ, бифенотипический ОЛ), n (%)				0,87
<0,01	107 (63)	23 (63,9)	83 (62,4)	
>0,01	64 (37)	13 (36,1)	50 (37,6)	

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5
Предшествующая ТГСК, n (%)	65 (33,9)	14 (34,1)	51 (38,8)	0,964
Медиана возраста доноров	40	38	40	0,605
Несовместимость KIR донора и реципиента n (%)				0,898
Да	79 (41,1)	17 (50)	62 (51,2)	
Нет	76 (39,6)	17 (50)	59 (48,8)	
нет сведений	37 (19,3)	7	30	
Донор-реципиент статус ЦМВ				0,064
отр/отр	18 (9,4)	9 (22)	9 (7,3)	
отр/поз	33 (17,2)	8 (19,5)	25 (20,2)	
поз/отр	12 (6,3)	4 (9,8)	8 (6,5)	
поз/поз	102 (53,1)	20 (40,8)	82 (66,1)	
нет сведений	27 (14)	0	27	
Донор, n (%)				0,281
Мать	108 (56,3)	26 (63,4)	82 (54,3)	
Отец	69 (35,9)	14 (34,1)	55 (36,4)	
Брат	5 (2,6)	0	5 (3,3)	
Сестра	10 (5,2)	1 (2,4)	9 (6)	
Источник ГСК				<0,001
КМ	9 (4,7)	9 (22)	0	
ПСКК	183 (95,3)	32 (78)	151 (100)	
Манипуляции с трансплантатом				
Не проводились	41 (21,4)	41	151 (78,6)	
Проводились	151 (78,6)		13 (6,8)	
CD34+-селекция	13 (6,8)		82 (42,7)	
CD3/CD19-деплеция	82 (42,7)		34 (17,7)	
TCRabCD19-деплеция	34 (17,7)		22 (11,5)	
CD45RA+-деплеция	22 (11,5)			
Медиана CD34+ в трансплантате		5,09 (2,38)	6,81 (6,25)	0,001
Медиана периода наблюдения, дни	623 (1056)	722 (914,5)	596 (1203)	0,824

Таблица 2 – Результаты ретроспективного сравнительного исследования ТГСК у детей с лейкозами группы высокого риска испанских рабочих группы по трансплантации костного мозга у детей и взрослых по [15] в ред. автора

Показатели	Общие	PTCy	TCRab/CD19	p
Общая выживаемость, 2 года	55,1 (0,04)	65,4 (0,079)	59,1 (0,095)	0,55
Безрецидивная выживаемость, 2 года	49,2 (0,04)	57 (0,082)	53,1 (0,095)	0,662
Кумулятивный риск рецидива, 2 года	30,1 (0,001)	26,8 (0,005)	28,4 (0,005)	0,784
oРТПХ 1-2	35,1 (0,002)	52,6 (0,007)	27,1 (0,002)	0,018
oРТПХ 3-4	17,5 (0,000)	28,2 (0,005)	14,7 (0,002)	0,058
xpРТПХ, 2 года	32,7 (0,002)	47,7 (0,010)	15,7 (0,009)	0,539
Неприживление, n (%)	28 (14,7%)	4 (9,8%)	2 (5,9%)	0,337
Бессобытийная выживаемость, 2 года	40,4 (0,039)	44,7 (0,083)	53,4 (0,095)	0,898
Трансплантат-ассоциированная смертность, n (%)	21 (11,4%)	2 (5,4%)	5 (14,7%)	0,25

1.2 Российский и зарубежный опыт расчета затрат на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Поскольку расходы на здравоохранение продолжают расти, регуляторы, определяющие политику в сфере общественного здоровья, обращают более пристальное внимание на так называемое уравнение стоимости, оценивая, оправдываются ли высокие затраты на медицинские вмешательства их результатами.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, как и предшествующее и последующее наблюдение, является высокзатратной технологией и создает существенную нагрузку на систему здравоохранения в любой стране мира [3].

Социальное бремя лечения онкологических заболеваний является значительным и, вероятно, будет увеличиваться с появлением новых методов лечения. Национальный институт рака (NIC) оценил 13,8 и 18,1 миллиона человек, выживших после рака в 2010 и 2020 годах, соответственно, с сопутствующими затратами на лечение рака в размере 125 миллиардов долларов и 158 миллиардов долларов (2010 год США) при условии постоянной заболеваемости, выживаемости и стоимости. Вместе взятые, гемобласты являются третьим самым дорогим относительно затрат на лечение видом онкозаболеваний у женщин и вторым самым дорогим - у мужчин. Быстро развивающаяся область ТГСК является ключевым фактором стоимости лечения этих гематологических злокачественных новообразований и других заболеваний [46].

В клинической практике распространенная дилемма заключается в том, как учесть затраты в процессе принятия клинических решений (например, при использовании третьей линии терапии стероид-резистентной РТПХ, рассматривая варианты для пациента, у которого произошел сверххранний рецидив острого лейкоза после ТГСК или ведение пациента с хронической РТПХ, который не может позволить себе лекарства и/или обследования из-за отсутствия их в базовой программе государственных гарантий, либо вообще в случае, если такие исследования делаются только в центре ТГСК, либо лекарственные препараты не зарегистрированы в стране). Все это приводит к негативным последствиям для качества жизни пациентов и дополнительным финансовым бременем ложится на их плечи и родственников. Именно поэтому невозможно больше игнорировать стоимость лечения, которое мы рекомендуем, даже если расходы полностью покрываются имеющимися источниками финансирования оказания медицинской помощи. Наличие более точной информации о затратах и результатах может помочь планировать финансирование оказания медицинской помощи и выбирать наиболее эффективные методики, которые дают максимальный эффект при адекватных затратах, что является важным в условиях недофинансирования системы при постоянном росте расходов [47].

В рамках подготовки настоящей работы на основании анализа публикаций в области расчета затрат выявлен ряд факторов, оказывающих влияние на стоимость ТГСК.

1. Характеристики пациента: предикторами более высоких затрат являются детский возраст и оценка состояния пациента ≤ 80 по шкале Lansky [47], статус основного заболевания и стратификация в группу высокого риска, что влияет на длительность стационарного лечения [48-51].
2. Факторы, связанные с самой ТГСК:
 - а) опыт сотрудников центра ТГСК приводит со временем к улучшению клинических результатов и снижению затрат, однако, в случае повышения тяжести пролеченных пациентов будет отмечаться возрастание затрат [52,53];
 - б) режим кондиционирования со сниженной интенсивностью приводит к снижению затрат [50,54];
 - в) аллогенная ТГСК дороже аутологичной [55], источник ГСК в педиатрической практике имеет значение лишь при онкогематологических заболеваниях стандартного риска (костный мозг как субстрат дешевле) [51];
 - г) манипуляции, проводимые с трансплантатом могут потенциально увеличивать стоимость ТГСК [52,56];
 - д) ТГСК при использовании родственного полностью совместимого донора ниже вне зависимости от стоимости затрат на получение трансплантата, остальные источники были эквивалентны по затратам [48].
3. Посттрансплантационные факторы:
 - а) стационарное лечение является самой значительной частью расходов [52,53,57];
 - б) повышение стоимости с увеличением частоты развития посттрансплантационных осложнений и их тяжести [53,58,59,60];
 - в) профилактика рецидива любыми доступными средствами также приводит к росту затрат [61].

В каждой конкретной клинике имеют место свои особенности проведения ТГСК и лечения пациентов с опорой на международные рекомендации, однако, игнорировать вышеуказанные факторы при оценке стоимости затрат нельзя. В противном случае, это приведет к недостоверным подсчетам.

Еще одним важным фактором при расчете стоимости затрат стоит вопрос соотношения клинических и стоимостных эффектов. То есть, какой клинический результат при определенных затратах считать успешным, а какой нет. Существует 4 основных типа экономической оценки, помимо прямого сравнения затрат, которые рекомендуется к использованию при оценке их эффективности: метод «минимизации затрат», «затраты-эффективность», «затраты-полезность», «влияние на бюджет». Анализ источников показал, что:

«Минимизация затрат» как метод обычно используется в случаях, когда предпочтение отдается более дешевому, но столь же эффективному лечению, а не более дорогому его варианту. Например, финансовые соображения побудили центры трансплантологии в развивающихся странах изменить свои процедуры трансплантации, что привело к снижению затрат без негативного влияния на результаты, тем самым увеличив число людей, которых можно пролечить [62].

Анализ «затраты-эффективность» редко использовался в онкогематологии, потому что он требует определения денежных затрат для измерения конкретной клинической пользы, что достаточно сложно. В источниках встречаются сообщения о нескольких анализах экономической эффективности, которые сравнивают 2 или более вмешательств, оценивая, как разницу в средних затратах, так и разницу в клинических исходах (например, увеличение количества лет жизни, количество дней без симптомов заболевания) [46].

Анализ «затраты-полезность» — это особый тип анализа экономической эффективности, в котором результаты корректируются с учетом качества жизни, связанного со здоровьем, так что лечение без последствий считается более ценным, чем лечение, которое приводит к инвалидизации. Хотя существуют серьезные разногласия по поводу того, какой порог подходит для обозначения вмешательства как «экономически эффективного» [46,63].

Крайне сложным, но важным с точки зрения экономики является анализ долгосрочных затрат в связи с тем, что выживаемость пациентов, а соответственно и бремя затрат на осложнения ТГСК, наблюдение поздних эффектов растет. Согласно данным Национального института рака США до 2020 года ТГСК внесла наибольший вклад в увеличение затрат на лечение онкологических заболеваний [64].

Таким образом, суммируя данные исследований необходимо отметить, что диапазон стоимости ТГСК достаточно широк: от 36 000 до 88 000 долларов США за одну аутологичную трансплантацию (первая ТГСК) до 200 000 долларов США и более за миелоаблативную аллогенную процедуру с участием неродственного донора.

Во всех исследованиях демонстрируется важность понимания объемов затрат на те или иные медицинские технологии, их структуры, сравнение с иными аналогичными методиками, как клиническое, так и финансово-экономическое.

Соприкасаясь с темой расчета затрат на ТГСК, исследователи регулярно сталкиваются с целым рядом особенностей как самих онкогематологических заболеваний, так и методов их лечения, что усложняет подходы к расчету.

Согласно Preussler J.M. с коллегами [65] из США в 2016 году при попытке оценки стоимости отметили высокую потребность в разработке подходов для расчета затрат на ТГСК и детализировали факторы, влияющие на их точность:

- сложность расчета по отчетам по возмещению расходов (расчет на основании законченных случаев) при отсутствии достаточной детализации по предоставленным медицинским услугам;
- сложность оценки факторов со стороны пациента и их влияния на стоимость случая: показания/противопоказания к ТГСК, осложнения, события, лечение и т.д.;
- особенности кодирования случаев по МКБ-10 (код оправдывает основную причину контакта без высокого уровня детализации, что не позволяет определить первопричину обращения пациента за медицинской помощью, например, проведение медицинской реабилитации по поводу

полинейропатии и миопатии без ссылки на проведенную ТГСК и заболевания, по поводу которого данный вид лечения был применен);

- сложности с определением конечных точек лечения – достижение ремиссии, окончание курса лечения, снятие с учета по прошествии определенного периода наблюдения;
- и т.д.

В итоге, чтобы считать отчеты по законченным случаям адекватными для проведения расчета затрат, данные в них должны удовлетворять следующим критериям [Таблица 3].

Таблица 3 – Критерии, удовлетворяющие успешности проведения расчета стоимости затрат на ТГСК по [65] в ред. автора

Критерий	Характеристика критерия
Критерий 1	Выборка, из которой получения когорта должна быть репрезентативной
Критерий 2	Каждая предоставленная медицинская услуга должна иметь точное определение причины (диагноза), которая привела к ее оказанию
Критерий 3	Законченный случай должен охватывать все фактически оказанные услуги
Критерий 4	Формирование достаточно больших групп для обеспечения адекватной статистической мощности исследования и выявления значимых различий в затратах
Критерий 5	Стоимость услуги должна быть точно рассчитана и учитывать все затраты на нее
Критерий 6	Подробное ведение медицинской документации, содержащее все осложнения и сопутствующие заболевания, индивидуальные факторы, которые могли повлечь за собой изменение тактики лечения

К сожалению, но выполнить подобные критерии даже в рамках одной медицинской организации в России очень трудно в силу особенностей организации оказания медицинской помощи и разнообразия источников ее финансирования.

Неоднозначными получились и выводы американских коллег о том, что подобную когорту, выполняя критерии включения/исключения, подобрать возможно, но делать это необходимо осторожно и используя междисциплинарную команду исследователей, чтобы учесть все нюансы. В противном случае, расчет затрат по законченным случаям, может получиться недостоверным.

Ниже представлен опыт коллеги из США, которым удалось соблюсти указанные выше критерии и получить следующие результаты, как у Majhail, N.et al. [3], на которые я уже ссылался в начале работы [Рисунки 4, 5].

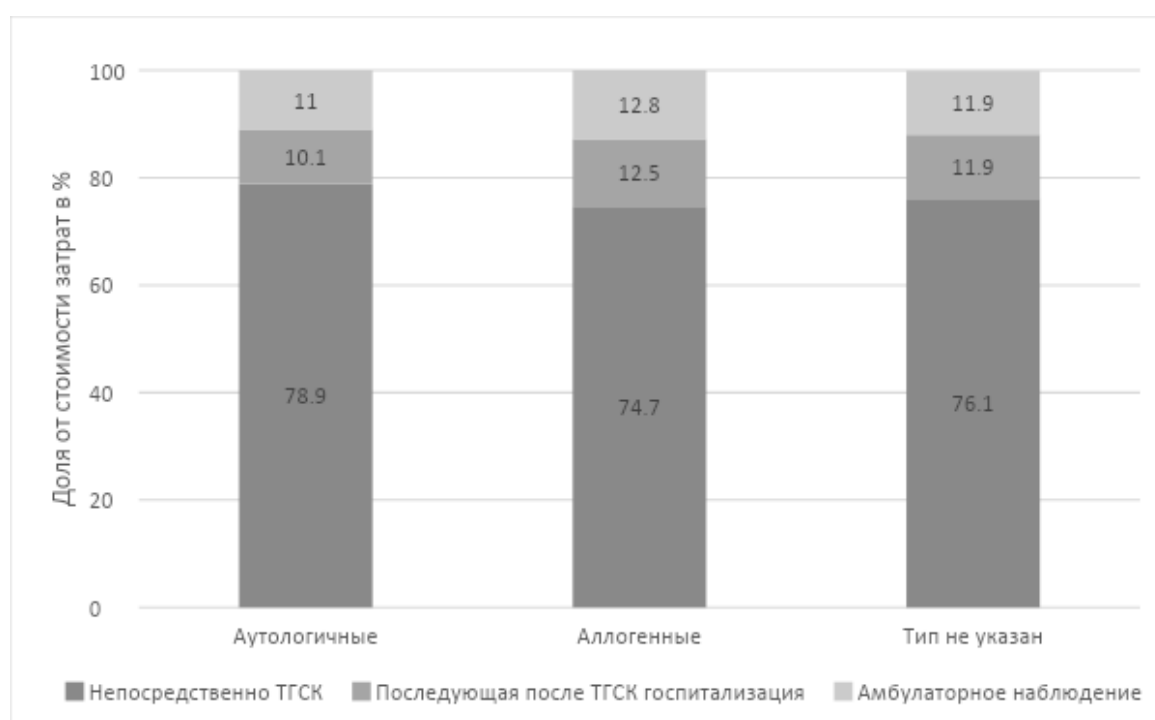


Рисунок 4 – Относительный вклад затрат на ТГСК, затрат на любую последующую госпитализацию и амбулаторных расходов в общие затраты на ТГСК в первые 100 дней по [3] в ред. автора

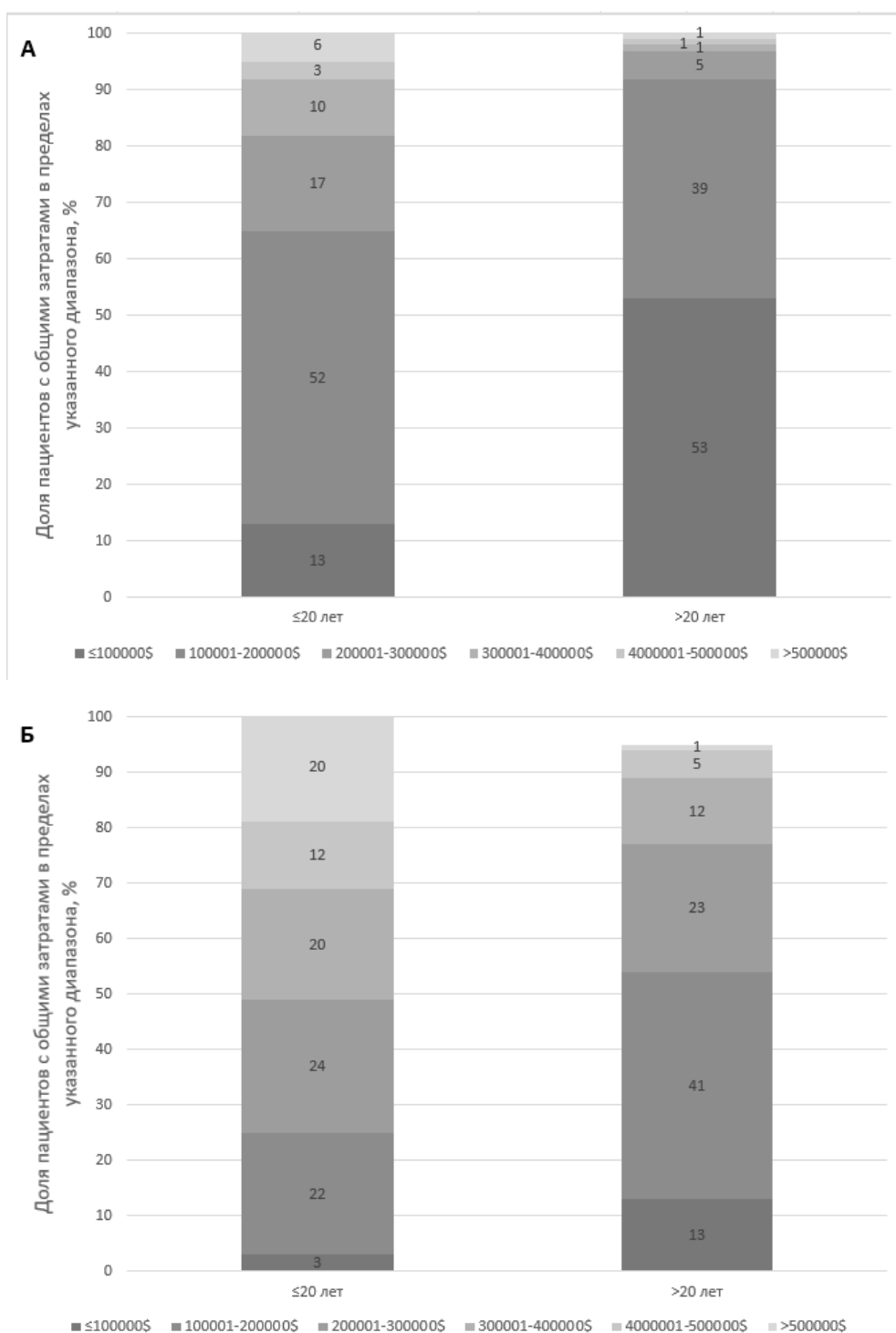


Рисунок 5 – Распределение общих затрат в первые 100 дней после трансплантации по возрасту для реципиентов (А) аутологичной ТГСК и (Б) аллогенной ТГСК по [3] в ред. автора

Ученым удалось сделать выборку из 3365 пациентов, которым была проведена первая ТГСК в период с 2007 по 2009 годы (1678 аутологичных, 1320 аллогенных, 367, в которых не было указано типа ТГСК). Средние 100-дневные общие затраты на аутологичную ТГСК составили 99 899 долларов США

(межквартильный интервал (IQR), 73 914–140 555 долларов), а на аллогенную ТГСК — 203 026 долларов (IQR, 141 742–316 426 долларов). Большая часть затрат (> 75%) произошла во время госпитализации для проведения самой ТГСК как для аутологичных, так и для аллогенных реципиентов ГСК. Затраты были выше у детей (≤ 20 лет) по сравнению со взрослыми (>20 лет) реципиентами, и эта разница была более выраженной при аллогенной ТГСК.

Проблемой исследования с точки зрения врача-гематолога является рубеж в 100 дней после ТГСК, за рамки которого расчеты не выходили. Однако целый ряд проблем и осложнений, которые были описаны в разделе 1.1, могут случиться у пациента и после 100-х суток от ТГСК и будут требовать длительного их разрешения, наблюдения как в стационаре, так и в амбулаторном звене. Немаловажным фактором с точки зрения качества жизни и максимального возвращения пациента к повседневному быту являются реабилитация и катамнез, которые также могут проводиться достаточно долго.

Еще одной важной проблемой расчета стоимости по законченным случаям, на наш взгляд, является сложность подсчета немедицинских затрат, которые несут как сами пациенты, так и их родственники (транспорт, проживание, упущенный доход, расходы сопровождающих лиц).

1.3 Фармакоэкономический анализ и фармакоэкономическое моделирование, практикоприменимость при расчете затрат

Как известно из определения, фармакоэкономический анализ (ФЭА) является методологией, позволяющей оценить в сравнении два и более методов медикаментозного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов лечения и затрат на его реализацию [66]. Фактически, это инструмент поддержки принятия решений для регулятора, организаторов здравоохранения. К его основным принципам относятся: полный учет релевантных затрат, фокус на стоимости результата лечения, точный расчет и количественное выражение фармакоэкономических результатов [70]. В настоящее время, инструмент,

созданный для перспективности новых лекарственных препаратов [67], позволяет оценивать любую медицинскую технологию. По своей фармакоэкономической сути ТГСК – это медицинская технология, применяемая для радикального лечения гематологических, онкогематологических, иммунных и ряда наследственных заболеваний, включающая в себя комбинацию лекарственных препаратов различной направленности и иных методов воздействия на организм человека, в том числе для профилактики и лечения потенциальных осложнений терапии.

Необходимо отметить 2 большие группы критериев эффективности – суррогатные и конечные. Они будут иметь большое значение для нашего исследования. К суррогатным относятся меры исходов, используемых в оценке эффективности медицинского вмешательства, основанные на биологических маркерах или на риске развития значимых событий [66,71-73]. К конечным – меры исходов, используемые в оценке эффективности медицинского вмешательства, основанная на измерении продолжительности и качества жизни [66,71-73]. Именно результаты, демонстрирующие продолжительность и качество жизни, служат наивысшей степенью убедительности в ФЭА [70-73].

Затрагивая тему различных методологий ФЭА выделим только те, которые в дальнейшем будут применяться в настоящем исследовании.

Во-первых, это методология анализа затрат, описанная ранее в опыте зарубежных коллег по расчету затрат на ТГСК. Соответственно, следуя методологии, необходимо разделение всех затрат: на прямые медицинские и немедицинские и на непрямые затраты (экономические потери государства и общества вследствие утраты трудоспособности пациентом и/или лицами, осуществляющими уход за ними) [66,70-73].

Затраты рассчитываются по формуле:

$$C = Ц * Ч * Кр,$$

где C – стоимость услуги/препарата, руб, $Ц$ – номинальная стоимость (цена) единицы услуги/препарата, руб., $Ч$ – частота предоставления услуги/препарата, %/доля, $Кр$ – кратность (количество) предоставляемой услуги/препарата.

Во-вторых, методология фармакоэкономического моделирования (ФЭМ). Как становится понятным из названия результатом ФЭМ будет соответствующая модель, представляющая из себя формализованное упрощенное описание изучаемого объекта, то есть в нашем случае, пациента – реципиента ГСК. Модель несет прогностический характер [68]. Существуют несколько групп ФЭМ: простые калькуляторы, аналитические модели принятия решений (АМПР) и CORE-модели [70. 71]. Именно АМПР наиболее полно удовлетворяют запросам регулятора в процессе принятия решений. Примером CORE-модели на международном уровне служит исследование Zhou J. et al. [69], в рамках которой были сформированы латентные классы ретроспективной когорты выживших в течение длительного срока пациентов после ТГСК. Особенности данной модели являются ресурсоемкость, дороговизна и сложность вычислений. Однако при правильном составлении технического задания любая модель будет представлять из себя идеальное видение.

Необходимо отметить, что любая модель отражает путь пациента, определенный участок его маршрута, в котором есть точка входа в модель и точка выхода из нее, где и будет происходить оценка результата. Сам по себе маршрут чаще всего описывается с помощью двух подходов: модели «дерева решений» и модели Маркова, либо их модификаций со взаимным заимствованием.

Главным отличием двух рассматриваемых подходов является игнорирование фактора времени в «дерева решений» (оценка только на входе и выходе). Поэтому в нашем исследовании мы использовали модель Маркова – последовательность (цепочка) изменяющихся состояний, которую проходит случайный процесс в своем развитии с указанием временных интервалов [66,70-73]. Данный вид модели отличает: гибкость (вероятность перехода из одного марковского состояния в другое), что удобно именно для хронического процесса (осложнения) – реципиент ГСК по роду своего заболевания и тактики лечения будет хроническим пациентом, а также в рамках исследуемого периода времени могут происходить множественные переходы пациента из одного состояния в другое [70-73]. Для ее построения используются клинические данные пациента, и она позволяет учесть

время развития осложнений, наступление неблагоприятных исходов терапии. Модель Маркова допускает, что пациент все время находится в одном из возможных состояний, через определенный промежуток времени с определенной вероятностью переходя из одного состояния в другое [70,74]. Выделяют 3 основных параметра модели Маркова: марковские состояния, марковский цикл, вероятность марковского переход [70].

Вероятность перехода может быть постоянной или меняться и определяться на основании клинических данных по следующей формуле:

$$\text{Вероятность перехода} = 1 - e^{-rt};$$

где r – относительный риск, t – временной интервал, e – иррациональное число [70].

Согласно методологии ФЭМ, описанной Куликовым А.Ю. и др. [70] цикл Маркова принимается за 1 год, 6 месяцев или 1 месяц, что зависит от характеристики заболевания. Для онкологических заболеваний, обычно – это 1 год. Для завершения цикла в модели должно присутствовать хотя бы одно состояние, которое будет для пациента финальным, то есть из него пациент выйти уже не сможет [70]. Замкнутое состояние, из которого пациент не может выйти носит название абсорбирующего. Примером может послужить смерть [70]. Гипотетическая когорта пациентов исследуется в рамках модели Маркова, где пациенты изначально классифицируются по состоянию здоровья и в последующие циклы времени могут переходить между различными состояниями, что позволяет провести оценку расходов на основе показателей эффективности применяемого метода лечения. [70,74,75].

Отдельно необходимо выделить существующие ограничения модели Маркова. Первое заключается в том, что переход из состояния в состояние происходит только в конце цикла, что может впоследствии приводить к субъективной оценке [76]. Второе ограничение модели Маркова заключается в том, что она не фиксирует информацию о событиях, произошедших на более ранних этапах исследования. Иными словами, в конце каждого цикла модель

предоставляет данные о количестве пациентов, находящихся в различных состояниях. Это ограничение известно, как марковское допущение [70,72].

Помимо двух описанных моделей, существует метод фармакоэкономического анализа актуальный именно для онкологической практики, основанный на оценке кривых выживаемости и носящий наименование метода распределенной или разделенной выживаемости (partitioned survival model, МРВ) [74,75]. МРВ учитывает только две кривые для выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости напрямую, при этом время прогрессирования рассчитывается с использованием разницы в площади между двумя другими кривыми. Напротив, АМПП Маркова изучает клинический путь заболевания, рассматривая различные состояния: например, отсутствие прогрессирования, прогрессирование и смерть, а также соответствующие переходы между ними. Все соответствующие состояниям переходы рассматриваются одновременно, а не производится отдельное моделирование двух результатов в распределенном выживании. Нередко описываются и смешанные биостатистические модели [74,76].

В-третьих, методологии анализа «затраты-эффективность», инкрементального анализа «затраты-эффективность» и анализа «минимизации затрат» [66].

Анализ стоимости и эффективности (Cost-Effectiveness/Efficacy Analysis, СЕА) является одним из самых распространенных подходов в фармакоэкономическом анализе [77]. Данное обстоятельство связано с ростом затрат на здравоохранение в связи с появлением широкого спектра новых лекарственных препаратов, терапевтических опций и высокзатратных технологий. К сожалению, но ограниченность ресурсов ставит вопрос о том, какая технология даст наилучший результат при наименьших расходах. В данном случае высчитывается стоимость единицы достигаемого эффекта, сравнение этой стоимости у двух лекарственных препаратов или медицинских технологий и есть суть метода.

Математически анализ «затраты-эффективность» выглядит следующим образом:

$$CER = Cost/Ef,$$

где CER – коэффициент «затраты-эффективность», Cost – затраты в денежном выражении, Ef – клиническая эффективность в соответствующих единицах (не может быть равна 0) [77].

В фармакоэкономике важным является расчет инкрементальных издержек в достижении дополнительной единицы эффективности более эффективной технологии или лекарственного препарата [77]. Этот аспект анализируется с помощью инкрементального анализа затрат и эффективности (Incremental Cost-Effectiveness/Efficacy Analysis, ICEA) [77]. Ограничением метода является попарность оценки медицинских технологий. Формула для расчета инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» выглядит следующим образом:

$$ICER = Cost (1) – Cost (2)/Ef (1) – Ef (2),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (должен быть более или равен 0), Cost (1), Cost (2) – затраты в денежном выражении, Ef (1), Ef (2) – клиническая эффективность в соответствующих единицах (разница не может быть равна 0) [66,77].

Инкрементальный анализ позволяет уточнить результаты анализа «затраты-эффективность» в том случае, если клинически более эффективная технология характеризуется более высоким CER.

Еще одним частным случаем «затраты-эффективность» является методология «минимизации затрат», представляющая из себя разность затрат, ассоциированными технологиями, методами или лекарственными препаратами. Используется он при условии идентичности значений показателей эффективности, однако является, скорее, компромиссным решением [78].

Расчет проводится по формуле:

$$CMA = Cost (1) – Cost (2),$$

где СМА – результат «минимизации затрат» в руб., Cost (1), Cost (2) – затраты на в денежном выражении [66].

Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований позволяет рассчитать ожидаемые в будущем фармакоэкономические эффекты медицинской технологии или лекарственного препарата с учетом вероятности снижения затрат вследствие действия технологического, человеческого, макроэкономического, нозологического и/или временного фактора [66]. Данная методология позволяет управлять рисками при долгосрочном моделировании.

Рассчитывается по формуле:

$$\text{Result}_D = \text{Result}_{ND} * (1 - (\text{DR}/100))^{(N-1)},$$

где Result_D – дисконтированный результат, Result_{ND} – недисконтированный результат, DR – коэффициент дисконтирования в %, N – временной горизонт в годах [66].

Выбор значения коэффициента, варьирующего от 3 до 15%, является достаточно дискуссионным во всем мире. Однако, наиболее целесообразным в случае среднего временного горизонта моделирования, является значение в 3%, рекомендованное ВОЗ (Всемирной организацией здравоохранения) [66].

Особенности применения вышеобозначенных методологий ФЭА в данной исследовательской работе будут подробно описаны во 2-й главе.

1.4 Краткие итоги главы

1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является сложной многоэтапной и многокомпонентной терапевтической опцией для радикального лечения гематологических, онкогематологических и иных заболеваний, сочетающей в себе применение лекарственной полихимиотерапии, лучевых и иных методов воздействия.

2. С точки зрения фармакоэкономики ТГСК – это высокочатратная медицинская технология, понимание стоимости которой является важным в

условиях ограниченных ресурсов для выбора наиболее клинически эффективных и оптимальных относительно затрат методов лечения.

3. Реципиент ГСК – пациент, перенесший ТГСК и нуждающийся в длительном наблюдении, профилактике и лечении осложнений.

4. Реакция «трансплантат против хозяина» - основной лимитирующий широкое применение ТГСК фактор, существенно влияющий на клинические результаты и качество жизни пациентов, значительно увеличивающий затраты, связанные с применением технологии.

5. Попытки оценить стоимость затрат на ТГСК, связанные с ней осложнения ведутся давно и в различных странах. Чаще всего для этого используются фармакоэкономические методы.

5. Превенция РТПХ – ключ к снижению затрат на технологию ТГСК.

6. На текущий момент в условиях реальной клинической практики наиболее широкое распространение получили два метода профилактики РТПХ: TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция и использование высоких доз циклофосфида в раннем посттрансплантационном периоде [2]. Указанные методы в силу своих особенностей оказывают влияние и на другие клинически значимые показатели: срок приживления трансплантата, риск рецидива основного заболевания, частоту и длительность реактивации вирусных инфекций, что будет оказывать влияние на длительность пребывания на стационарном этапе, продолжительность реабилитации и абилитации пациентов, применение дорогостоящих лекарственных препаратов и, как следствие, приводить к росту затрат.

7. На основании международного и отечественного опыта изучены, выделены и описаны методологии ФЭА, которые будут применяться для расчета затрат в настоящем исследовании.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, общая характеристика когорты пациентов

Для упрощения проведения исследования и прохождения процедур проверки тематики на соответствие этическим и деонтологическим принципам, изложенным в Хельсинкской Декларации [79] и решении экспертного совета Высшей аттестационной комиссии (ВАК) по медицине [80], стандартам надлежащей клинической практики (Good clinical practice – GCP) [81,82], Федеральному закону от 12 апреля 2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [83], Приказу Минздрава России от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» [84] одобрения экспертным советом медицинской организации, оформлен алгоритмизированный дизайн исследования [Рисунок 6].



Рисунок 6 – Дизайн исследования

Тема диссертационного исследования последовательно утверждена: 09.02.2023 г. секцией «Фундаментальные исследования и лабораторная диагностика» Экспертной комиссии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 21.03.2023 г. Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и 18.04.2023 г. Ученым советом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Особой важностью перед началом ФЭМ, как мы неоднократно наблюдали в опыте коллег в первой главе [3,48,65], является адекватное цели и задачам формирование когорты пациентов. Изучаемые группы должны быть сопоставимы по характеристикам, но при этом подобраны случайным образом.

Для подборки сопоставимой группы был использован метод случайных чисел с последующим сравнением когорт с помощью анализа «matched pair» (тест совпадающих пар) из ретроспективного пула пациентов, которым была проведена ТГСК в период времени с мая 2013 по январь 2021 года таким образом, чтобы на конец период каждый выживший пациент наблюдался не менее 1 года после ТГСК. В качестве параметров для формирования когорты пациентов были выбраны следующие: нозология (основное заболевание), статус заболевания на момент ТГСК, номер ТГСК (вошли и первые, и повторные ТГСК), период наблюдения, тип используемого донора.

Общая характеристика полученной когорты пациентов была следующей: 101 пациент с медианой наблюдения 3,6 года, медианой возраста 8 лет (0,5-20), 39 пациентам была выполнена ТГСК с профилактикой РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфида, 62 пациентам была выполнена ТГСК с использованием TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции для профилактики РТПХ, соотношение по группам 1:1,6. 61 ребенок был мужского пола, 40 – женского. Все пациенты страдали от онкогематологических заболеваний – гемобластозов, наиболее представленной группой был ОЛЛ – 45 пациентов, из них 12 пациентов с Т-ОЛЛ, 33 пациента с В-ОЛЛ, ОМЛ был представлен 26 пациентами, ХММЛ – 1, Лимфомы – 8, ЮММЛ – 18, МДС – 3. До ТГСК 58 пациентов находились в клинко-гематологической ремиссии, 18 в первой, остальные во 2-й и более. Вне

ремиссии до ТГСК были 43 пациента. В качестве доноров были использованы: 88 гаплоидентичных, 16 – неродственных полностью совместимых. Первой ТГСК была для 69 пациентов, второй и последующей у 32 пациентов. Источником ГСК у 35 пациентов послужил костный мозг, 66 – периферические стволовые клетки крови. Наглядно характеристика продемонстрирована в Таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика полученной когорты пациентов для проведения фармакоэкономического анализа

Параметр	n (%)	Медиана	Диапазон
1	2	3	4
Количество пациентов	101		
Пациентов в группе TCR	61 (60)		
Пациентов группе PtCy	39 (40)		
Длительность наблюдения выживших пациентов, годы		3,6	0-6,8
Возраст, годы		8	0,5-20
Нозология:			
ОЛЛ	45 (44,6)		
Т-ОЛЛ	12 (11,8)		
В-ОЛЛ	33 (32,8)		
ОМЛ	26 (25,7)		
ХММЛ	1 (0,9)		
Лимфомы	8 (7,9)		
ЮММЛ	18 (17,9)		
МДС	3 (3)		
Ремиссионный статус			
в ремиссии	58 (57,5)		
в 1-й ремиссии	18 (17,8)		
во 2 и более ремиссии	40 (39,7)		
вне ремиссии	43 (42,5)		
Тип донора			
Гаплоидентичный	85 (84)		
Неродственный HLA-совместимый	16 (16)		
Номер ТГСК			
1-я	69 (68)		
2-я и более	32 (22)		
Источник ГСК			
Костный мозг	35 (35)		
ПСКК	66 (65)		

2.2 Характеристика группы пациентов, которым проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» высокими дозами циклофосфида и описание метода

Более подробно группа метода профилактики РТПХ высокими дозами циклофосфида (далее - PtCy) характеризовалась следующими параметрами: 39 пациентов (n=39) с медианой наблюдения выживших 5,1 лет (0-6,7 лет). В группе 27 детей были лицами мужского пола и 12 – женского. Медиана возраста составила 8,5 лет (2-18 лет). С нозологической точки зрения в группе преобладали дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, n=15), из них 4 пациента страдали Т-клеточным вариантом и 11 – В-клеточным. Вторыми по частоте встречаемости были пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ, n=9) и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ, n=9). Третьей по частоте была популяция пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ, n=4). По одному пациенту страдали от хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ, n=1) и миелодиспластического синдрома (МДС, n=1). Около половины пациентов до проведения ТГСК находились в клинко-гематологической ремиссии (n=20): 6 – в первой (n=6), 12 – во второй (n=12), 2 – в третьей (n=2). У 18 детей до ТГСК ремиссия достигнута не была (n=18), притом в этой группе преобладали повторные ТГСК (n=11) вследствие рецидива онкогематологического заболевания после предшествующей ТГСК. 9 детей среди 18 страдали ЮММЛ (n=9), 6 – ОМЛ (n=6), по 1 – ХММЛ (n=1), ЛХ (n=1) и МДС (n=1). 1 пациент с лимфомой Ходжкина находился в состоянии стабилизации заболевания по данным контрольного обследования до ТГСК (n=1).

Касательно самой процедуры ТГСК, то для 30 пациентов был использован гаплоидентичный донор (n=30, 77%), а для 9 – неродственный HLA-совместимый (n=9, 23%). Для 22 пациентов ТГСК была первой (n=22, 56%), для 17 – повторной (n=17, 44%), притом необходимо отметить, что пациентов, которые получили бы в качестве радикальной терапевтической опции свыше двух трансплантаций не было. Источником ГСК в 35 случаях послужил костный мозг (n=35, 90%), а у 4

детей были использованы периферические стволовые клетки (ПСКК, n=4, 10%). В качестве режима кондиционирования (химиолучевого лечения, предшествующего ТГСК) были использованы разнообразные схемы, отличавшиеся в зависимости от нозологии и номера ТГСК, нередко персонализированные при проведении повторных ТГСК. Серотерапия в виде кроличьего антитимоцитарного иммуноглобулина была использована у 15 пациентов (n=15, 38%). Более подробно характеристики режимов кондиционирования представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Используемые для кондиционирования препараты и методы воздействия у пациентов в группе PtCy

Препарат/метод воздействия	Суммарная доза	Продолжительность (кол-во введений)	Нозологии
1	2	3	4
Флударабин	150 мг/м ²	4-5	Все
Треосульфан	42 г/м ²	3	ОЛЛ (1,2), ОМЛ (1,2), ЮММЛ (1,2)
Тиотепа	300 мг/м ²	2	ОЛЛ (1,2), ОМЛ (2)
	10 мг/кг	2	МДС (2), ХММЛ (2), ЛХ (1,2)
Бусульфан	16 мг/кг	4	ЮММЛ (2)
	12 мг/кг	3	МДС (2), ХММЛ (2)
Этопозид	60 мг/кг	2	ЮММЛ (2)
Мелфалан	140 мг/м ²	1	ОМЛ (1)
Циклофосфамид	30 мг/кг	2	ЛХ без ТОТ (1,2)
	28 мг/кг	2	ЛХ с ТОТ (1,2)

Продолжение Таблицы 5

1	2	3	4
Тотальное облучение тела (ТОТ)	2 Гр	1	замена 2 мг/кг циклофосфида
	6 Гр	3	замена тресульфана у пациента с ОМЛ (2)
Иммуноглобулин антиtimoцитарный (кроличий)	5 мг/кг	2-3	ЮММЛ (2), ОМЛ (1, 2), ОЛЛ (1), ХММЛ (2)
Примечание – 1 – первые ТГСК, 2 – вторые ТГСК			

Профилактика РТПХ, которая ранее была определена как основной лимитирующий фактор при выполнении ТГСК, заключалась собственно в применении у всех пациентов высоких доз циклофосфида в дозе 100 мг/кг, разделенных на два введения в дни +3, +4, помимо этого в трехкомпонентной схеме (n=35, 90%) были использованы ингибитор кальциневрина – такролимус с +5 дня под контролем концентрации препарата в сыворотке крови (целевая концентрация 5-15 нг/мл) и подавляющий синтез гуанозиновых нуклеотидов – микофенолата мофетил (ММФ) так же с +5 дня [85]. Такролимус при отсутствии токсичности применялся до 180 суток, а ММФ – до 90-х суток после ТГСК. Неклассическая схема применялась у 4 пациентов (n=4, 10%) в связи с особенностями течения заболевания (статус заболевания, предшествующая ТГСК) и токсичности проводимой до настоящей ТГСК терапии. Более подробно характеристики режимов кондиционирования представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Используемые для профилактики РТПХ препараты у пациентов в группе PtCy

Препарат	Суточная доза	Продолжительность (кратность) введения	Особенности
1	2	3	4
Циклофосфамид	50 мг/кг/сут	+ 3, +4 сут.	все пациенты
Такролимус	0,03 мг/кг	с +5 по +180 сут.	трехкомпонентная схема
ММФ	15 мг/кг	с +5 по 180 сут.	трехкомпонентная схема
Метотрексат	10 мг/м ²	+15, + 22, +29 сут.	n=1 (ЮММЛ, AD, 1) дополнение к трехкомпонентной схеме
Абатацепт	10 мг/кг	-1, + 14, +28 сут.	n=3 (n=2: ЮММЛ, AD, 1,2 n=1: ОМЛ, AD, 1)
Тоцилизумаб	8 мг/кг	-1 сут.	
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	- 5, -2, +2, +5	n=1 (ОМЛ, AD, 1)
Примечание – AD – отсутствие ремиссии до ТГСК, 1 – первые ТГСК, 2 – вторые ТГСК			

2.3 Характеристика группы пациентов, которым проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью технологии TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и описание метода

Базовым методом профилактики РТПХ в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России являлась технология TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, которая проводится на специальном аппарате для процессинга CliniMACS Prodigy. В результате нее из донорских клеток производился высокотехнологичный лекарственный препарат – БМКП. Данный прибор состоит из двух основных блоков - блока обработки, предназначенного для полностью автоматизированной промывки, фракционирования и культивирования клеток, и блока магнитной

сепарации клеток, предназначенного для выделения практически любого типа клеток.

В результате подбора удалось сформировать группу пациентов общим количеством 62 детей (n=62) с медианой наблюдения выживших 3,6 лет (0-6,8 лет) и со следующими характеристиками. Медиана возраста составила 7,3 лет (0,5-20), 34 были лицами мужского пола, 28 – женского. По нозологическим единицам преобладали пациенты с ОЛЛ (n=30, 48,5%), из них у 8 детей отмечалось течение Т-клеточного варианта (Т-ОЛЛ, n=8, 13%), у 22 – В-клеточного (В-ОЛЛ, n=22, 35%). Среди других заболеваний в группу были отобраны пациенты с ОМЛ (n=17, 27,5%), ЮММЛ (n=9, 15%), МДС (n=2, 3%) и ЛХ (n=4, 6%). 38 пациентов находились в клинко-гематологической ремиссии (n=38, 61%): 12 – в первой (n=13, 21%), 21 - во второй (n=21, 34%), 4 – в третьей (n=4, 6%); 24 пациента не достигли клинко-гематологической ремиссии (AD, n=24, 39%) до начала кондиционирования.

В качестве донора у 55 пациентов был использован гаплоидентичный донор (n=55, 89%), у 7 детей – неродственный HLA-совместимый (n=7, 11%). Для 47 пациентов ТГСК была первой (n=47, 76%), для 15 пациентов – повторной (n=15, 24%). Источником ГСК для всех пациентов послужили периферические стволовые клетки в связи с технической сложностью выделения клеточных линий из костного мозга (n=62, 100%). Серотерапия с использованием кроличьего антиtimoцитарного иммуноглобулина использовалась у 34 детей (n=34, 55%), преимущественно, это были пациенты с первой по счету ТГСК (n=31, 50%). Режим кондиционирования был миелоаблативным и приведен подробно в Таблице 7. Данные по методикам профилактики РТПХ представлены в Таблице 8.

Таблица 7 – Используемые для кондиционирования препараты и методы воздействия у пациентов в группе TCR

Препарат/метод воздействия	Суммарная доза	Продолжительность (кол-во введений)	Нозологии
1	2	3	4
Флударабин	150 мг/м ²	4-5	Все

Продолжение Таблицы 7

1	2	3	4
Треосульфан	42 г/м ²	3	Все, кроме ОМЛ (AD; 2)
Тиотепа	10 мг/кг	2	Препарат выбора для ОЛЛ, ЛХ, ЮММЛ, ОМЛ (AD; 2)
Этопозид	60 мг/кг	2	
Ритуксимаб	100 мг	1	Все, кроме ОМЛ (AD; 2) с 2018 г.
Мелфалан	140 мг/м ²	1	ОМЛ (1)
Тотальное облучение тела (TOT)	12 Гр	3	ОЛЛ
Тотальное облучение костного мозга	15 Гр	3	ОМЛ (AD; 2)
Иммуноглобулин антитимоцитарный (кроличий)	5 мг/кг	2-3	Все, кроме ОМЛ (2), ЮММЛ, ЛХ, ОЛЛ (до 2016 г.)
Даратумумаб	16 мг/кг	1	ОМЛ (AD; 2) с 2018 г.
Венетоклакс	300 мг/м ²	5	
Примечание – 1 – первые ТГСК, 2 – вторые ТГСК, AD – отсутствие ремиссии до ТГСК			

Таблица 8 – Используемые для профилактики РТПХ препараты у пациентов в группе TCR

Препарат	Суточная доза	Продолжительность (кратность) введения	Нозологии
Абатацепт	10 мг/кг	-1, + 14, +28 сут.	ОМЛ (AD; 2), ЛХ, ЮММЛ
Тоцилизумаб	8 мг/кг	-1 сут.	
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	- 5, -2, +2, +5	Все
Примечание – AD – отсутствие ремиссии до ТГСК, 1 – первые ТГСК, 2 – вторые ТГСК			

2.4 Краткая фармакологическая характеристика применявшихся лекарственных препаратов

Краткое фармакологическое описание применяемых лекарственных препаратов представлено ниже приведено согласно справочнику лекарственных средств «Видаль» [85].

МНН: Флударабин, КФГ: Противоопухолевое средство, антиметаболит. Является водорастворимым фторированным нуклеотидным аналогом противовирусного средства видарабина, 9- β -D-арабинофуранозиладенина (ара-А), относительно устойчивого к действию аденозиндезаминазы. Его метаболит ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу, ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, вследствие чего угнетается синтез ДНК. Кроме того, частично ингибируется РНК-полимераза II с последующим снижением белкового синтеза. При воздействии на лимфоциты активируется механизм интенсивной фрагментации ДНК и апоптоза [85].

МНН: Треосульфат, КФГ: Противоопухолевый препарат, алкилирующее соединение. Является предшественником бифункционального алкилирующего цитотоксического агента диэпоксидбутана. При физиологических условиях превращается (неферментативным путем) в 2 активных метаболита - моно- и диэпоксидбутан, которые обладают способностью алкилировать нуклеофильные центры ДНК. Активные метаболиты треосульфата специфически оказывают угнетающее действие на гемопоэтические стволовые клетки, Т и В лимфоциты, а также оказывают цитотоксическое действие на ряд солидных и гемопоэтических опухолей [85].

МНН: Тиотеп, КФГ: Противоопухолевый препарат, алкилирующее соединение. Соединение группы азотистого иприта. Угнетает гемопоэз, нарушает обмен нуклеиновых кислот и блокирует митоз, образуя комплексные связи с ДНК. Действие тиотепы связано с образованием нестабильного этилениминового радикала, который, как и в случае лучевой терапии, обуславливает разрушение связей многих внутриклеточных молекулярных структур, в т.ч. ДНК. Благодаря

высоким миелоаблативным свойствам тиотепа усиливает иммуносупрессию и миелоабляцию, таким образом, ускоряя, приживление трансплантата; это снижает реакцию "трансплантат против лейкемии" (РТПЛ), связанную с реакцией "трансплантат против хозяина" (РТПХ) [85].

МНН: Этопозид, КФГ: Противоопухолевый препарат, алкалоид. Полусинтетическое производное подофиллотоксина (алкалоид).

Механизм действия связан с ингибированием топоизомеразы II. Этопозид оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Препарат блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G-фазе и поздней S-фазе митотического цикла. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе. Этопозид также подавляет проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК [85].

МНН: Ритуксимаб, КФГ: Противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела. Химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза [85, 109].

МНН: Мелфалан, КФГ: Противоопухолевый препарат, алкилирующее соединение. Бифункциональное алкилирующее соединение. Процесс алкилирования состоит в ковалентном связывании образующихся из двух бис-2-хлорэтильных групп углеродных промежуточных соединений с 7-азотом гуанина в ДНК и перекрестном связывании двух цепей ДНК, что приводит к нарушению репликации клеток [85].

МНН: Иммуноглобулин антитимоцитарный (кроличий), КФГ: Антитимоцитарный иммуноглобулин. Представляет собой селективный иммунодепрессивный препарат, воздействующий на Т-лимфоциты. Снижение количества лимфоцитов, вероятно, является главным механизмом

иммуносупрессии, вызываемой кроличьим антитимоцитарным иммуноглобулином, который распознает большинство молекул, вовлеченных в каскад активации Т-клеток в реакции отторжения трансплантата, таких как: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR и HLA 1 класса. Т-лимфоциты элиминируются из кровотока путем комплемент-зависимого лизиса и, что более вероятно, за счет опсонизации Т-лимфоцитов, с их последующей элиминацией моноцитарно-фагоцитарной системой. Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин, помимо снижения количества Т-лимфоцитов, вызывает активацию других функций лимфоцитов, связанных с их иммунодепрессивной активностью [85].

МНН: Даратумумаб, КФГ: Противоопухолевый препарат, моноклональные антитела. Человеческое моноклональное антитело IgG1к, которое связывается с белком CD38, характеризующимся высоким уровнем экспрессии на поверхности клеток при различных гематологических злокачественных новообразованиях, включая клетки множественной миеломы, а также другие типы клеток и тканей. Белок CD38 обладает множеством функций, включая опосредованную рецепторами адгезию, сигнальную и ферментативную активность. За счет ингибирования роста экспрессирующих CD38 опухолевых клеток происходит опосредованная иммунной системой их гибель посредством комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и антитело-зависимого клеточного фагоцитоза [85, 110].

МНН: Венетоклакс, КФГ: Противоопухолевый препарат. Мощный селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2). Связывается непосредственно с бороздкой связывания ВНЗ белков BCL-2, замещая проапоптозные белки наподобие BIM, содержащие ВНЗ-мотив, и запускает процесс повышенной проницаемости внешней митохондриальной мембраны (МОМР), активации каспаз и запрограммированной смерти клеток [85].

МНН: Бусульфан, КФГ: Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение. Бифункциональный алкилирующий агент. Оказывает цитостатическое

действие на миелоидные клетки. В относительно низких дозах избирательно угнетает гранулоцитопоз (иммуносупрессивное действие) [85].

МНН: Циклофосфамид, КФГ: Противоопухолевый препарат. Является алкилирующим цитостатическим препаратом, химически близким к азотным аналогам иприта. Механизм действия включает образование поперечных сшивок между нитями ДНК и РНК, а также ингибирование синтеза белка [85]. Механизм иммуносупрессивного действия подробно описан в главе 1.

МНН: Абатацепт, КФГ: Базисный противоревматический препарат. Иммунодепрессант. Представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc фрагментом иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер-дифференцировки 28 (CD28). Абатацепт специфически связывается с CD80 и CD86, селективно ингибируя этот путь. Установлено, что абатацепт в большей степени влияет на ответ неактивированных (наивных) Т-лимфоцитов, чем Т-лимфоцитов памяти, уменьшает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител и воспаление, уменьшает активацию Т-лимфоцитов, подавляет воспаление, уменьшает образование антиколлагеновых антител и антигенспецифичную продукцию интерферона гамма [85].

Мнн: Тоцилизумаб, КФГ: Специфический иммунодепрессивный препарат. Антагонист рецепторов интерлейкина-6 Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-

б вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований [85, 109].

МНН: Бортезомиб, КФГ: Противоопухолевый препарат. Обратимый ингибитор химотрипсинподобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Эта протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и, таким образом, поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности протеасомы предотвращает этот селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке. Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели клетки [85].

МНН: Такролимус, КФГ: Иммунодепрессивный препарат. На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12 - такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-3, γ -интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2, а также зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток [85].

МНН: Микофенолата мофетил, КФГ: Иммунодепрессивный препарат. Ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы - микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). МФК - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. Механизм, путем которого МФК подавляет

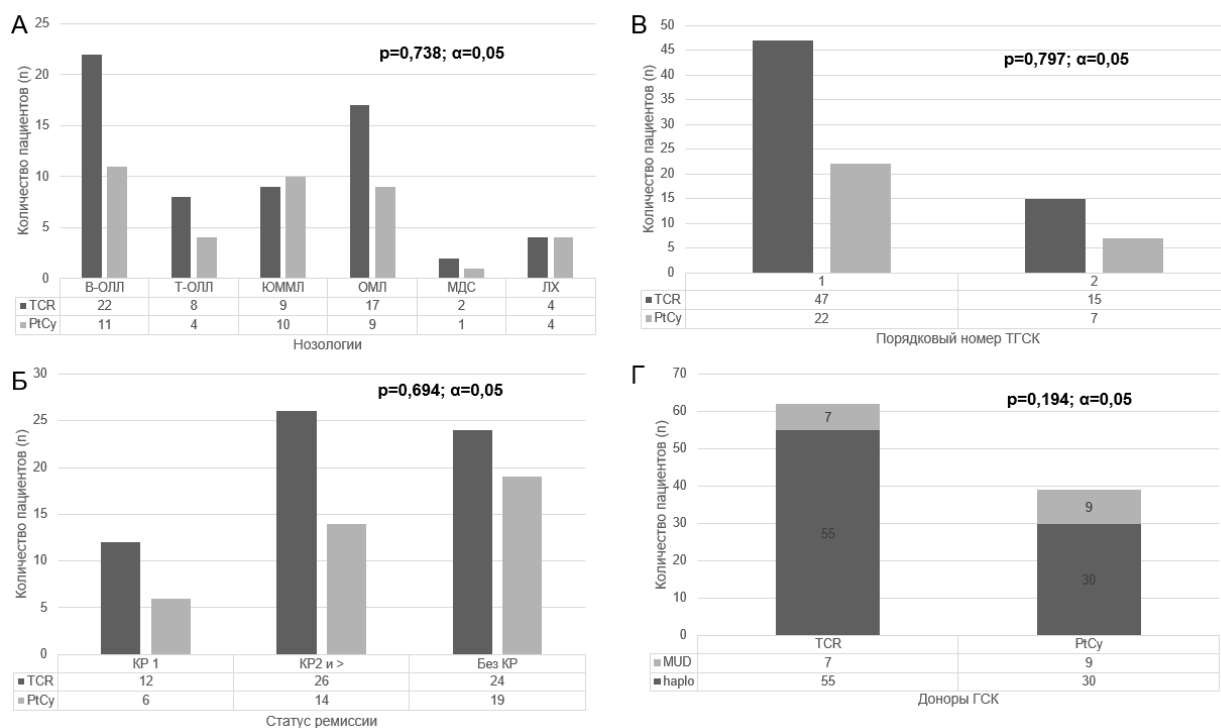
ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как ко-фактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма [85].

МНН: Метотрексат, КФГ: Противоопухолевый препарат. Цитостатическое средство группы антиметаболитов - аналогов фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз (в S-фазе). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие препарата обусловлено индукцией апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибированием синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли альфа), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и подавлением активности металлопротеиназ [85].

2.5 Сравнительная характеристика групп и результаты *matched pair* анализа (сопоставимых пар)

Данные, полученные при проведении теста Фишера, U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Вилкоксона при анализе совпадающих пар по основным критериям подбора пациентов представлены на Рисунке 7. Выше озвученные тесты проводились и для других характеристик групп пациентов, однако они будут

изложены в Таблице 9, где приведена подробная сравнительная характеристика в виде суммирующей таблицы.



TCR – группа пациентов с профилактикой РТПХ методом TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, PtCy – группа пациентов с профилактикой РТПХ методом использования пострасплантационного циклофосамида, haplo – гаплоидентичный донор, MUD – неродственный полностью совместимый донор, КР – клиничко-гематологическая ремиссия.

Рисунок 7 – Результаты теста Фишера, U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Вилкоксона при проведении теста совпадающих пар в подобранных группах пациентов: А. Нозологические единицы; Б. Статус заболевания до ТГСК; В. Порядковый номер ТГСК; Г. Донор ГСК

Таблица 9 – Сравнительная характеристика пациентов в группах методов профилактики РТПХ, $\alpha=0,05$

Параметр	PtCy			TCR			p
	n	М _с	Диапазон	n	М _с	Диапазон	
1	2	3	4	5	6	7	8
Период наблюдения	май 2013 – январь 2021						
Количество пациентов	39			62			
Наблюдение выживших, годы		5,1	0-6,7		3,6	0-6,8	

Продолжение Таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст пациента, годы		8,5	2-18		7,3	0-20	0,964
Возраст донора		36	16-51		33,5	3-50	0,048
CD34 в трансплантате, клеток *10 ⁶ /кг		5,06	1,5-12,3		9,1	2,8-18,12	
NC в трансплантате, клеток *10 ⁸ /кг		5,38	0,38-16,05		6,86	0,03-25,93	
Параметр	PtCy (n=39)		TCR (n=62)				p
	n	%	n	%			
1	2	3	4	5	6		
Пол							
Мужской	27	69	34	55	0,329		
Женский	12	31	28	45			
Нозология							
ОЛЛ:	15	38	30	48,5	0,738		
- Т- ОЛЛ	4		8				
- В-ОЛЛ	11		22				
ОМЛ	9	23	17	27,5			
ЮММЛ	9	23	9	15			
ЛХ	4	10	4	6			
ХММЛ	1	3	0	0			
МДС	1	3	2	3			
Статус заболевания до ТГСК							
Ремиссия:	20	51	38	61	0,694		
- 1	6	15	12	19			
- 2 и >	14	36	26	42			
Вне ремиссии	19	49	24	39			
Тип донора							
Нарло	30	77	55	89	0,194		
MUD	9	23	7	11			
Номер ТГСК							
1	22	82	47	76	0,797		
2 и >	17	18	15	24			
Источник ГСК							
КМ	35	90	0	0	0,144		
ПСКК	4	10	62	100			

Продолжение Таблицы 9

1	2	3	4	5	6
ЦМВ – статус в паре донор-реципиент					
Д+/Р+	34	87	41	66	0,107
Д+/Р-	2	5,2	11	18	
Д-/Р+	2	5,2	8	13	
Д-/Р-	1	2,6	2	3	
Несовместимость по группе крови в паре донор-реципиент					
Отсутствует	22	56,4	31	50	0,905
Большая	9	23,1	13	21	
Малая	6	15,3	13	21	
Комбинированная	2	5,2	5	8	
Серотерапия					
АТГ+	15	38	34	55	0,109
АТГ-	24	62	28	45	

2.6 Критерии оценки развития осложнений для расчета показателей клинической эффективности

Для того, чтобы перейти к фармакоэкономической части необходимо оценить клинические эффекты в обеих группах пациентов. Для этого необходимо четко соблюдение критериев оценки развития осложнений и их тяжести. Ряд из них будет иметь ключевое значение для ФЭМ, часть для проведения анализа затрат по каждому из методов, выполнения анализов «затраты-эффективность», «минимизации затрат», расчета показателей с учетом дисконтирования.

Основными проблемами пациента в раннем посттрансплантационном периоде (длится до 100 суток после ТГСК согласно EBMT handbook [95]) являются инфекционные осложнения: бактериальные и вирусные инфекции, сверхранний рецидив, аллоиммунные осложнения, основным из которых является РТПХ. Перечисленные осложнения влияют на показатели, которые будут рассмотрены дальше – смертность, ассоциированную с ТГСК, общую выживаемость, бессобытийную выживаемость, выживаемость без рецидива и РТПХ и значительно сказываются на объемах лекарственной терапии, иных методов лечения и диагностики, длительности наблюдения, вероятности повторных госпитализаций в

стационар и, конечно, качестве жизни пациента [111]. Из вирусных инфекций наиболее серьезное влияние на функцию трансплантата, длительность госпитализации и дороговизну лечения имеет реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции). Именно для снижения ее вероятности важен подбор пары донор-реципиент с учетом ЦМВ-позитивности, то есть наличия антител к ЦМВ. Клинически значимым является ЦМВ-виремия свыше 500 копий/мкл в крови методом ПЦР.

Трансплантационно-ассоциированная смертность – это показатель, который характеризует смерть пациента вследствие проведенной ему ТГСК и развившихся осложнений, не связанных с основным заболеванием, то есть в нашем случае с рецидивом [86]. Случаи такой смерти наиболее часто встречаются раннем посттрансплантационном периоде, могут быть связаны с токсичностью лечения, развитием инфекционных и иных тяжелых осложнений. Однако, немаловажным данный показатель будет и в позднем посттрансплантационном периоде, где будет отражать смертность от поздних токсических эффектов и хронической РТПХ. Данный показатель также важен с точки зрения длительности стационарного лечения данных пациентов, в том числе и в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, что будет оказывать существенное влияние на затраты.

Реакция «трансплантат против хозяина», как уже отмечалось ранее [7], является ключом к снижению затрат на ТГСК. Согласно совместным критериям Национального института здоровья (НИН, США), Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (ЕВМТ, международная ассоциация) и Центра международных исследований в области ТГСК (СІВМТR, США) [86, 87, 88]. РТПХ подразделяется на классическую острую РТПХ (oРТПХ), классическую хроническую РТПХ (хрРТПХ), хрРТПХ по типу «оверлап-синдрома», позднюю oРТПХ: «де ново», возвратную, персистирующую [Рисунок 8]. При этом хотелось бы отметить, согласно современному представлению о генезе РТПХ в целом был развенчан миф о привязке вида РТПХ ко времени ее возникновения. В целом, более важным является именно клиническая симптоматика.

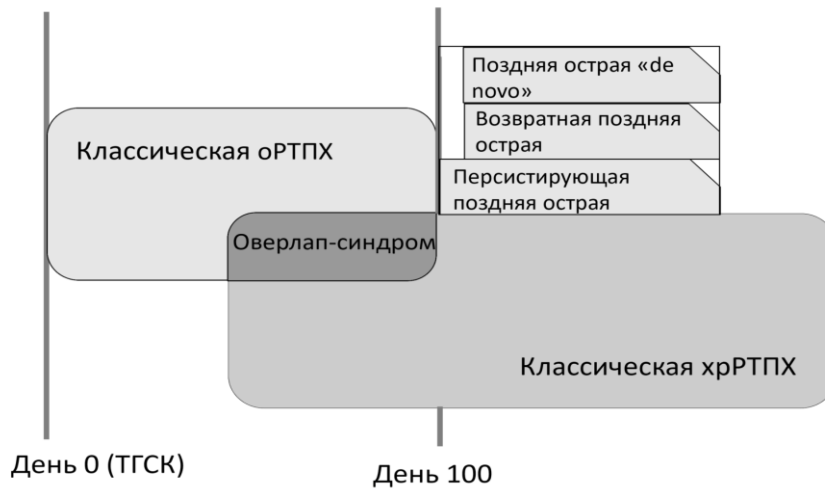


Рисунок 8 – Схематичное изображение видов РТПХ согласно EBMТ-NIH-SIBMTR критериям. [87] в ред. автора

В свою очередь, острая РТПХ стадируется согласно критериям, которые в 1974 году сделал Н. Glucksberg [88,95], в дальнейшем они были модифицированы для наиболее оптимального пользования. Они позволяют оценить состояние пациента, начать своевременное лечение в необходимом объеме, прогнозировать исход. Данное стадирование остается актуальным до сих. Определение стадии оРТПХ проводилось по критериям, представленным в Таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Стадии выраженности органного поражения (клинических проявлений) острой РТПХ MAGIC для детей. [88] в ред. автора

Орган	Кожа (площадь поражения поверхности тела)	Печень (концентрация прямого билирубина)	Верхние отделы ЖКТ	Нижние отделы ЖКТ (объем диареи за сутки)
Стадии				
1	2	3	4	5
0	0%	<2,0 мг/дл (<34 мкмоль/л)	Отсутствие или периодическая анорексия или тошнота или рвота	<500 мл/сут
1	<25%	2,0-3,0 мг/дл (34-50 мкмоль/л)	Постоянная анорексия или тошнота или рвота	>500 мл/сут

Продолжение Таблицы 10

1	2	3	4	5
2	25-50%	3,1-6,0 мг/дл (51-102 мкмоль/л)		>1000 мл/сут
3	>50%	6,1-15,0 мг/дл (103-255 мкмоль/л)		>1500 мл/сут
4	генерализованная эритродермия + булезный эпидермолиз или десквамация >5%	>15 мг/дл (>255 мкмоль/л)		сильный абдоминальный болевого синдром +/- острая кишечная непроходимость или гемоколит

Таблица 11 – Расчет общей стадии острой РТПХ MAGIC для детей на основании наивысшей стадии, присваиваемой каждому отдельному органу [88] в ред. автора

Орган	Кожа	Печень	ЖКТ
Стадия			
0	0	0	0
1	1-2	0	0
2	3	1	1
3	1-3	2-3	2-3
4	4	4	4

Оценка и стадирование хрРТПХ включает в себя: легкую, умеренную (среднюю) и тяжелую степени и проводилась согласно критериям Национального института здоровья США (NIH), приведенным в Таблице 12 [89].

Таблица 12 – Определение тяжести хронической РТПХ по критериям NIH на основании наивысшей стадии, присваиваемой каждому отдельному органу. Расчёт баллов по каждому вовлеченному в проце органу проводится с помощью специальной формы, либо с использованием мобильного приложения-калькулятора. [89, 112] в ред. автора

Тяжесть течения	Характеристика
Легкая	Поражение 1 или 2 органов или систем (исключая легкие) с оценкой 1 балл.
Умеренная (средняя)	Любая другая оценка тяжести, не включенная в категории легкой или тяжелой степени
Тяжелая	По крайней мере, 1 орган с оценкой 3 балла или оценкой поражения легкого 2 балла

2.7 Выбор модели и фармакоэкономическое моделирование

При выборе в качестве способа моделирования модели Маркова были учтены следующие факторы:

1. 1 (один) год лечения посттрансплантационного пациента с точки зрения фармакоэкономики полностью соответствует возможному горизонту моделирования согласно определению модели Маркова и является цепочкой (последовательностью) изменяющихся состояний, которую проходит случайный процесс в своем развитии с указанием временных интервалов;

2. данный вид модели удобен для хронического процесса (болезни), что актуально для пациента после ТГСК с учетом основного заболевания и потенциальных осложнений, течение которых является длительным и больше напоминает хронический затяжной патологический процесс и требует длительного и систематического лечения и наблюдения;

3. переход из одного состояния в другое (марковское состояние) - осложнения у посттрансплантационного пациента, как правило, бывают множественными, одни из них, как и лечение, могут потенцировать развитие других, возможна и реактивация осложнений - условный рецидив;

4. гибкость модели - вероятность перехода из одного состояния в другое не означает обязательность перехода и возникает с определенной частотой,

отраженной в клинических результатах в виде кумулятивных рисков развития тех или иных марковских состояний - суррогатные клинические точки, а также выхода из модели в конечное (адсорбирующее) состояние - конечные клинические точки;

5. достижение высокой степени детализации маршрута пациента за счет такого параметра как марковский цикл, который на протяжении временного горизонта в 1 год для модели будет соответствовать протокольным точкам наблюдения пациента после ТГСК.

Для формирования модели в качестве марковский состояний были выбраны следующие суррогатные клинические точки: приживление/неприживление трансплантата, рецидив основного заболевания, оРТПХ, хрРТПХ, реактивация вирусных инфекций. Используются следующие клинические результаты: кумулятивные риски приживления трансплантата - лейкоцитарного и мегакариоцитарного ростков, реактивации ЦМВ, развития оРТПХ II-IV стадии, развития хрРТПХ, рецидива онкогематологического заболевания.

В качестве адсорбирующих (конечных) состояний были выбраны следующие конечные клинические точки: трансплантационно-ассоциированная смерть, жив, жив без событий, жив без рецидива и РТПХ, смерть по иной причине, не связанной с ТГСК. Им соответствуют следующие клинические показатели: кумулятивный риск трансплантационно-ассоциированной смерти, общая и бессобытийная выживаемости, выживаемость без рецидива и РТПХ.

Подобный опыт использования в моделировании результатов кривых Каплана-Майера для разработки уравнений вероятностей перехода для использования в экономических оценках на основе моделей описан в работе Diaby V. [90]. Существенно разницей исследования зарубежных коллег было отсутствие персональных данных пациентов, тогда как в нашем исследовании мы прошли путь от подобранной когорты пациентов к фармакоэкономической модели, рассчитав клинические показатели и используя полученные данные для вероятности перехода из одного марковского состояния в другое.

На настоящий момент в Российской Федерации существует механизм погружения новых и инновационных медицинских технологий в практическое

здравоохранение, их включение в клинические рекомендации и, что более важно для данного исследования - в систему государственного финансирования. Данный институт финансируется из средств государственного бюджета страны с 2015 года и позволяет оценивать не только эффективность, безопасность и дополнительную ценность, но и клинико-экономическую приемлемость медицинской технологии.

Функционирование института клинической апробации осуществляется благодаря двум Приказам Министерства здравоохранения РФ. Один из приказов (Приказ Минздрава России от 19.05.2023 №245н) дает общую характеристику института [91], а второй (Приказ Минздрава России от 13.08.2015 №556) [92] - утверждает методические рекомендации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи. Представленные во втором приказе рекомендации полностью соотносятся с принципами проведения фармакоэкономических исследований и были использованы для расчета затрат согласно представленной модели Маркова для двух групп пациентов, которым проводилась профилактика РТПХ одним из двух методов, описанных выше.

Для расчета модели были составлены 4 экономические таблицы на основании выше обозначенных методических рекомендаций. Пример таблиц представлен в Приложении А и Б.

Для расчета потребности в лекарственных препаратах (ЛП) выведена медиана веса и площади поверхности на основании данных всех пациентов из двух групп сравнения (n=101), особенности фармакодинамики и фармакокинетики применяемых ЛП у представителей различного пола и возраста не учитывались. Медиана веса составила 35 кг, медиана площади поверхности тела была 1,1 м² на начало кондиционирования.

Для отражения объема медицинской помощи при подсчете введен коэффициент частоты применения услуг, материальных запасов в зависимости от вероятности перехода из одного марковского состояния в другое, представляемый как:

$$k_{\text{чп}} = KРез/100,$$

где $k_{\text{чп}}$ - коэффициент частоты предоставления, $K_{\text{Рез}}$ - клинический результат, показатель в %, отражающий вероятность развития события (выживаемость, кумулятивный риск) и марковского перехода (используется доля). Например, частота развития оРТПХ 3-4 стадии в группе PtCy составляла 32%, что означает, что $k_{\text{чп}}$ для госпитализации в стационар по поводу лечения тяжелой оРТПХ будет равен 0,32. Аналогично для лекарственных препаратов - частота реактивации ЦМВ в группе TCR согласно кумулятивному риску составила 55%, соответственно, $k_{\text{чп}}$ для применения ганцикловира у пациентов будет составлять 0,55.

Стоимость медицинских услуг взята из прейскуранта платных услуг Центра с вычитанием наценки медицинской организации, что фактически представляет себестоимость, в которую уже включены как прямые, так и непрямые медицинские затраты согласно КОСГУ (классификация операций сектора государственного управления).

Перечень медицинских услуг сформирован согласно международным рекомендациям посттрансплантационного наблюдения пациентов, которым была проведена ТГСК по поводу онкогематологического заболевания. Для этого использованы EBMT handbook 2019 и Fred Hutchinson Cancer Center/Seattle Cancer Care Alliance long-term follow-up program [93, 95]. Усредненная кратность применения медицинских услуг соответствует протокольным точкам наблюдения пациентов (+30, +60, +90, +120, +180, +270 для пациентов с РТПХ, +360 сутки после ТГСК), для госпитализации - количеству койко-дней, проведенных в стационаре, в том числе для проведения реабилитационных мероприятий на втором этапе, для амбулаторного наблюдения - количеству посещений (обращений) за медицинской помощью.

Количество койко-дней в стационаре, амбулаторном звене, реабилитации на 2-м этапе определено медианами пребывания пациентов на койке согласно историческим данным выборки для групп сравнения.

Расчеты затрат на ЛП, компоненты крови, иные медицинские изделия, не входящие в стоимость койко-дня пребывания в отделении выполнены следующим образом:

1. для ЛП, входящих в состав кондиционирования, профилактики РТПХ и инфекционных осложнений, наиболее часто применявшихся в данных группах пациентов выбраны МНН, лекарственные формы и дозировки со средневзвешенными ценами согласно сведениям, полученным из базы «1С-аптека» за период с 2013 по 2021 годы;

2. иные ЛП, не входящие в состав кондиционирования, профилактики РТПХ и инфекционных осложнений и не включенные в стоимость койко-дня взяты из международных и внутрицентровых алгоритмов и протоколов лечения инфекционных осложнений, болевого и эметического синдромов, иных посттрансплантационных эффектов; использованы наиболее часто применявшиеся в данных группах пациентов МНН, лекарственные формы и дозировки со средневзвешенными ценами согласно сведениям, полученным из базы «1С-аптека» за период 2013 по 2021 годы;

3. все дозы ЛП, объем иных медицинских изделий для суточного использования рассчитаны на медианный вес и площадь поверхности тела для нивелирования разницы между методиками;

4. объем заместительных гемотрансфузий определен на основании реального потребления данными пациентами и расчета медианной суммарной дозы по каждому виду компонента крови на основании базы данных отделения переливания крови Центра;

5. $k_{\text{чп}}$ ЛП, входящих в схемы кондиционирования, профилактики РТПХ равен доле пациентов, у которых данный ЛП применялся;

6. $k_{\text{чп}}$ ЛП для иных препаратов рассчитывался аналогично $k_{\text{чп}}$ медицинских услуг и продолжительности пребывания на основе рассмотрения кумулятивного риска возникновения осложнения как кумулятивного риска применения ЛП у данной группы пациентов;

7. $k_{\text{чп}}$ ЛП для препаратов, для которых не проводился расчет кумулятивных рисков применения (кумулятивных рисков возникновения осложнения), были использованы международной практики;

8. продолжительность применения ЛП при развитии осложнения соответствовала продолжительности применения ЛП согласно инструкции и рекомендациям.

Фармакоэкономическое моделирование позволит рассчитать прямые затраты. Более сложной задачей является расчет непрямых затрат. Для этого мы воспользовались данными социально-экономического исследования «Онкогематологическая помощь взрослому населению в России» [28], в котором в том числе представлена статистика по выплатам детскому населению; данные Федеральной службы государственной статистики за 2021-2022 годы [98, 99]; ст. 14, Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.04.2023) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» [100] и Постановление Правительства РФ от 11.09.2021 N 1540 (ред. от 09.08.2023) «Об утверждении Положения об особенностях порядка исчисления пособий по временной нетрудоспособности, по беременности и родам, ежемесячного пособия по уходу за ребенком гражданам, подлежащим обязательному социальному страхованию на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» [101] для расчета годовых выплат по одному случаю листка нетрудоспособности по уходу за ребенком, страдающим онкологическим заболеванием. Названные источники позволяют использовать уже готовые статистические данные для учета при подсчете затрат на оказание медицинской помощи.

2.8 Используемые методы статистики

Для фильтрации данных и формирования когорты пациентов использованы алгоритмы запатентованной базы данных ТГСК и таблицы MS Excel.

Статистический анализ выполнялся в два этапа: клинический – сентябрь 2021, фармакоэкономический – февраль-март 2022.

При анализе клинических данных их статистическая обработка проводилась в программе XLSTAT 2015 («Addinsoft», Франция). Расчет медианных значений и фармакоэкономическое моделирование проводились с помощью MS Excel.

При проведении matched pair анализа (сопоставимых пар) были использованы непараметрические U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Вилкоксона и тест Фишера. Значение $p\text{-value} > 0,05$ подтверждало отсутствие связи с подобранными группами, а также случайность отбора пациентов в когорту.

Анализ клинических данных ограничивался следующими параметрами: дата смерти пациентов, дата последнего наблюдения для живых пациентов с или без рецидива, а также с или без наличия осложнений, например, таких как РТПХ. Вероятность ОВ, БСВ, ВБРиРТПХ оценивали по методу Каплана-Майера на момент последнего наблюдения, без учета конкурирующих событий.

С использованием метода кумулятивной вероятности с учетом конкурирующих рисков, были выполнены оценки вероятности приживания/неприживания трансплантата, развития острой и хронической РТПХ, реактивации вирусных инфекций и смерти, связанной с методом лечения - ТГСК, с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При анализе вероятности смерти, ассоциированной с ТГСК, смерть от рецидива служила конкурирующим событием.

Весь период наблюдения пациентов был использован в качестве расчетного для анализа выживаемости и кумулятивных вероятностей развития осложнений, включая TRM. При оценке кумулятивной вероятности реактивации вирусных инфекций была учтена медиана иммунорекогнституции в различных группах.

Сравнение показателей выживаемости проводилось с использованием Log-Rank теста, медиан – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считались статистически значимыми при $p\text{-value} < 0,05$.

Для расчета затрат использована модель Маркова и методология расчета затрат для протоколов клинической апробации методов, результаты протестированы с помощью однофакторного детерминированного анализа чувствительности [94].

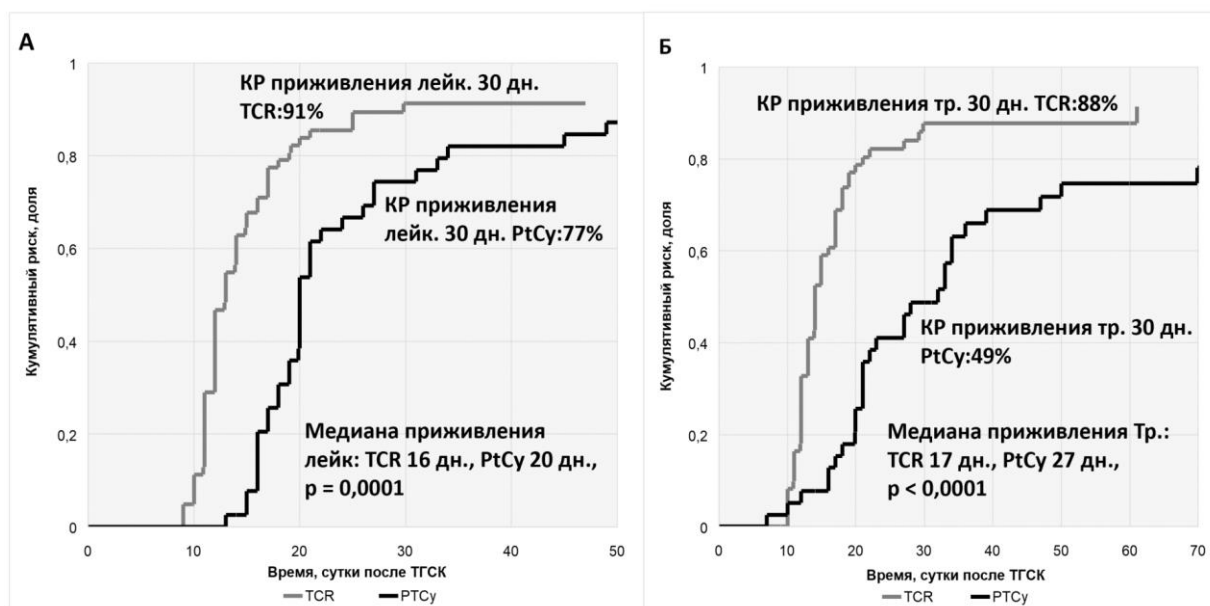
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика клинических конечных точек, используемых в фармакоэкономическом анализе

В главе 1 было отмечено, что наиболее дорогостоящим является время пребывания пациента в стационаре. В особенности это будет касаться отделения ТГСК, представляющего из себя стерильные боксы с приточно-вытяжной вентиляцией и строгим асептическим режимом. Пациент покидает специализированное отделение после приживления донорского костного мозга и при отсутствии противопоказаний к амбулаторному наблюдению, поэтому нельзя пренебрегать скоростью приживления, а также рисками неприживления трансплантата для пациента, так как оба эти показателя будут влиять на длительность пребывания на дорогостоящей койке.

Критериями приживления трансплантата являются следующие: первый из 3-х дней подряд с абсолютным числом нейтрофилов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, числом тромбоцитов без заместительных гемотрансфузий выше $20 \times 10^9/\text{л}$ и гемоглобином выше 80 г/л также без заместительных гемотрансфузий согласно EBMT handbook [95]. На Рисунке 9 отражена вероятность приживления трансплантата на 30 сутки после ТГСК в группах сравнения на основании анализа вероятности событий Каплана-Мейера, а также расчетные медианные значения приживления по росткам кроветворения. Как видно из графиков, приживление у пациентов, для которых в целях профилактики РТПХ был использован метод с использованием циклофосфида, происходит медленнее по обоим росткам, что подтверждается медианными значениями. К 30 суткам после ТГСК приживление в группе TCR лейкоцитарного ростка отмечалось у 91% (95% ДИ: 85-97) пациентов, мегакариоцитарного (тромбоцитарного) – у 88% (95% ДИ: 81-95), медиана составлял 16 и 17 дней для лейкоцитов и тромбоцитов соответственно. Однако, в группе PtCy к 30 суткам лейкоцитарный росток приживался лишь у 77% (95% ДИ: 67-91) пациентов, а мегакариоцитарный (тромбоцитарный) – у 49% (95% ДИ: 35-

67), притом и медианные значения отличались от группы TCR: 20 и 27 дней соответственно для лейкоцитов и тромбоцитов. Значение p в обоих случаях было менее 0,05 [Рисунок 9].



Примечание – TCR - TCR $\alpha\beta$ -деплеция, PtCy – посттрансплантационный циклофосфамид, Л. – лейкоциты, Тр. – тромбоциты, дн. – дни (сутки) после ТГСК.

Рисунок 9 – Показатели кумулятивного риска приживления лейкоцитарного (А) и мегакариоцитарного (Б, тромбоциты) ростков донорского кроветворения на 30 сутки после ТГСК с указанием медианных значений приживления

Далее, исходя из видимых различий в сроках приживления, была рассчитана медиана длительности пребывания на койке в отделении ТГСК для пациентов обеих групп. Для группы TCR она составила 30 койко-дней, для группы PtCy – 42 койко-дня. Полученные данные наглядно демонстрируют разницу в продолжительности госпитализации: пациенты из группы PtCy занимали стационарную койку на 12 дней (40%) дольше пациентов из группы TCR. Таким образом, есть вероятность снижения оборота койки в отделении ТГСК до 40%, что может потенциально привести к снижению количества трансплантируемых пациентов. Исправить данную ситуацию может только ротация пациентов между отделениями внутри центра.

Используя представленные выше критерии определена вероятность возникновения осложнений по методу Каплана-Майера. Кумулятивный риск реактивации ЦМВ составила для группы TCR 55% (95% ДИ: 44-69), для группы

PtCy 58% (95% ДИ: 44-76), $p=0,889$. Медиана реактивации в группе TCR была 33 (6-133) дня, в группе PtCy - 39 (10-134) дней с момента ТГСК.

Показатели кумулятивного риска трансплантационно-ассоциированной смертности были также сопоставимы: для группы TCR - 19% (95% ДИ: 11-35), для группы PtCy - 18% (95% ДИ: 9-35), $p=0,89$. Медиана развития события в группе TCR - 52 (4-1323) дня, в группе PtCy - 102 (14-395) дня. Эти значения важны относительно понимания и расчета длительности госпитализации, влияния на оборот койки и оценки проводимого лечения.

Показатели кумулятивного риска развития оРТПХ для обеих групп значительно различались. В группе TCR кумулятивный риск развития оРТПХ 2-4 стадии были ниже, чем в группе PtCy. Для группы TCR составил 21% (95% ДИ: 13-34) против 42% (95% ДИ: 30-61) в группе PtCy, $p=0,028$. При этом в группе PtCy существенный вклад внесла именно тяжелая оРТПХ 3-4 стадии: 32% (95% ДИ: 19-52) против 7% (95% ДИ: 3-19) в группе TCR, $p=0,001$. Если обратить внимание на количественные показатели, то из 16 пациентов ($n=16$) в группе PtCy у 4 пациентов отмечалась 4 стадия оРТПХ, 7 пациентов - 3 стадия оРТПХ и лишь у 4 - 2 стадия оРТПХ. Тогда как в группе TCR у подавляющего большинства пациентов ($n=9$) была 2 стадия, 3-4 стадии развились у 4 пациентов ($n=4$). Большинство пациентов в виде проявлений в обеих группах имели поражение кожи и ЖКТ (кожа: 72% - PtCy и 85% - TCR, ЖКТ: 83% - PtCy и 69% - TCR), в группе PtCy у 28% пациентов отмечалось поражение печени против 8% в группе TCR. Медиана развития оРТПХ в группе TCR составила 35 (8-89) дня после ТГСК, в группе PtCy 33 (13-78) дня.

На Рисунке 10 отражены графики по кумулятивным рискам возникновения острой РТПХ.

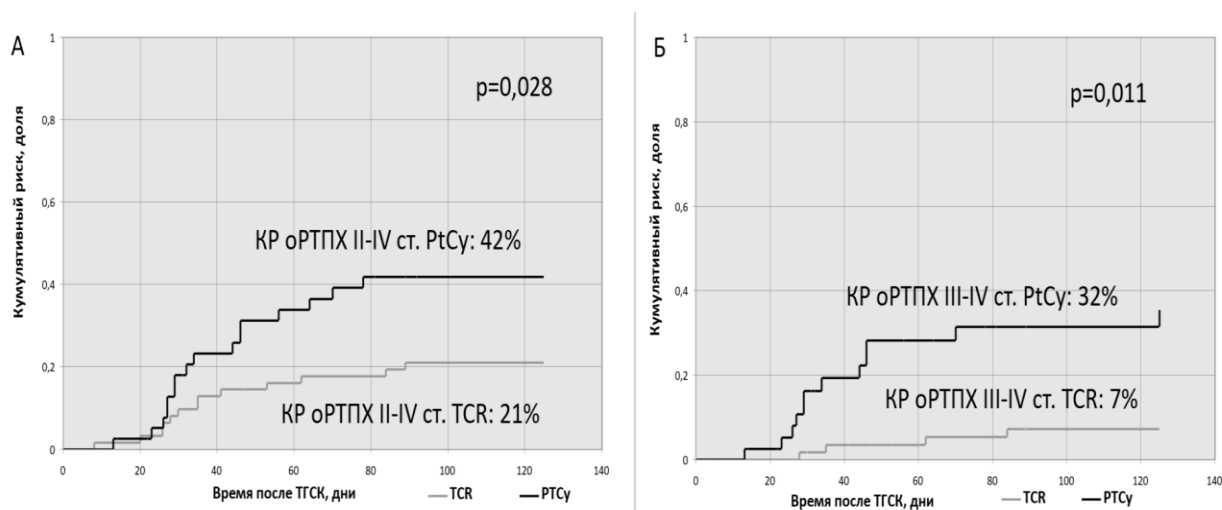


Рисунок 10 – Характеристики клинических конечных точек в двух группах TCR и PtCy: А - кумулятивный риск развития острой РТПХ II-IV, Б - кумулятивный риск развития острой тяжелой РТПХ III-IV стадии

Теоретические данные о безопасности обоих методов относительно рисков развития хрРТПХ подтверждались следующими показателями: кумулятивный риск развития хрРТПХ в группе PtCy составил 23% (95% ДИ: 13-40), а в группе TCR - 16% (95% ДИ: 9-28), $p=0,387$. Медианы развития составляли 100 (100-545) и 118 (97-564) дней соответственно. В обеих группах преобладали пациенты с легкой и умеренной тяжестью хрРТПХ: 56% ($n=5$) в группе PtCy, 70% ($n=7$) в группе TCR.

На Рисунке 11 отражены графики по кумулятивным рискам возникновения хронической РТПХ.

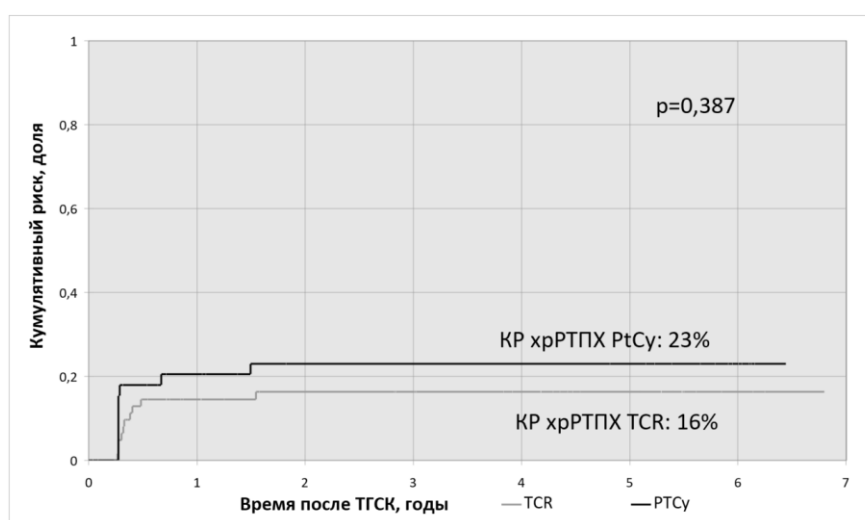


Рисунок 11 – Характеристики клинических конечных точек в двух группах TCR и PtCy: 5-летний кумулятивный риск развития хрРТПХ

ТГСК является радикальным методом излечения онкогематологических заболеваний у детей и взрослых, однако не всегда даже с помощью ТГСК удается удержать контроль над заболеванием. Неудача ТГСК выражается рецидивом основного заболевания, который имеет место быть как на ранних, так и на поздних сроках после ТГСК. Кумулятивный риск рецидива составил 31% (95% ДИ: 19-49) в группе PtСу и 23% (95% ДИ: 15-36) для группы TCR, $p=0,325$. Медиана развития рецидива составила 170 (77-641) дней в группе TCR и 121 (30-5605) день в группе PtСу.

Помимо иммуносупрессивной терапии есть еще один важный фактор, влияющий на отмену сопроводительной противомикробной терапии, которая проводится пациенту после ТГСК и включающей в себя антибактериальную, противогрибковую, противовирусную профилактику и профилактику пневмоцистной пневмонии. Этим фактором является восстановление адекватного уровня Т и В-лимфоцитов, достаточного для защиты организма от разнообразных инфекций - иммунореконституция. Соответственно, это еще один важнейший показатель, оказывающий значительное влияние на расчет стоимости затрат на лекарственную терапию пациента после ТГСК. Кумулятивные риски достижения иммунореконституции (ИРК) в течение 1 года после ТГСК составили: для группы PtСу - 54% (95% ДИ: 41-71), медиана ИРК была 192 (83-1092) день, для группы TCR - 61% (95% ДИ: 52-72), медиана ИРК - 181 (89-712) суток, $p=0,258$.

Графическое отображение кумулятивных рисков трансплантационно-ассоциированной летальности, ИРК, реактивации ЦМВ, рецидива представлено на Рисунке 12.

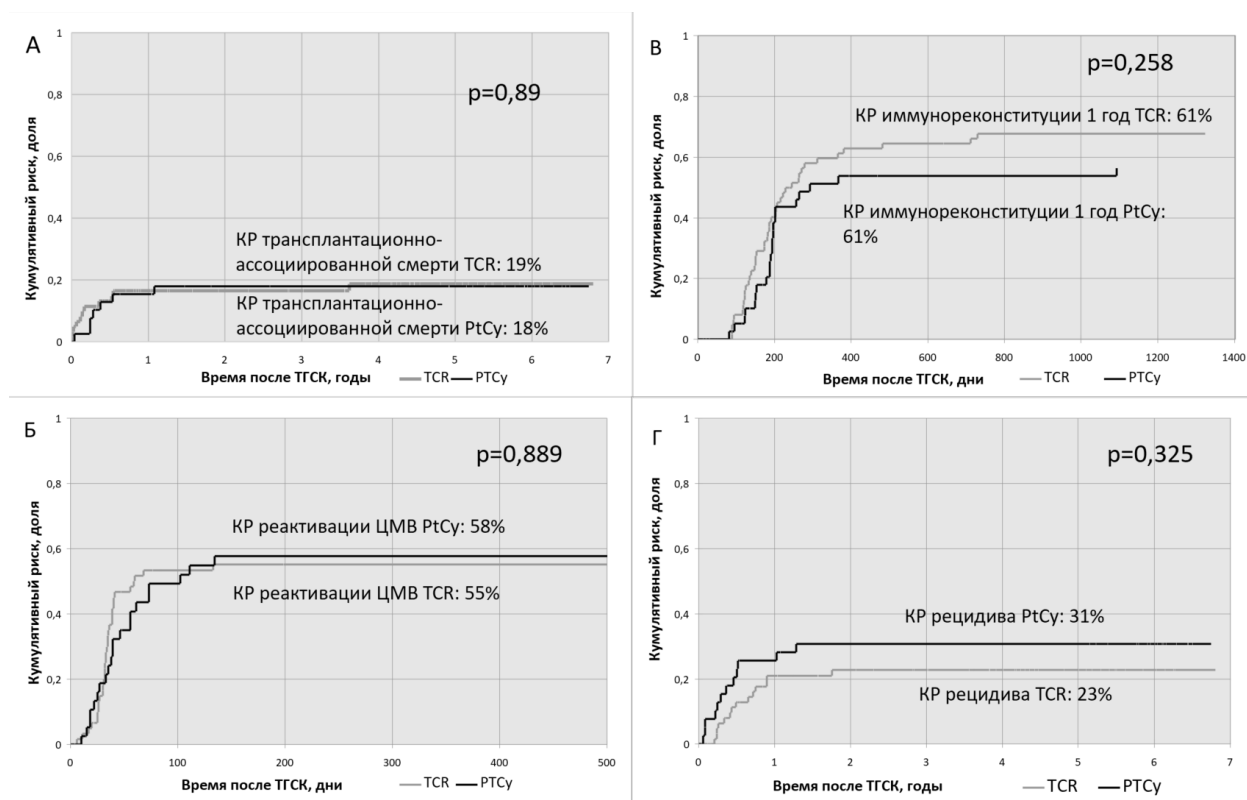


Рисунок 12 – Характеристики клинических конечных точек в двух группах TCR и PtCy: А - 5-летний кумулятивный риск трансплантационно-ассоциированной смерти, Б - кумулятивный риск реактивации ЦМВ, В - кумулятивный риск иммунореконституции на протяжении 1 года после ТГСК, Г - 5-летний кумулятивный риск рецидива

В завершении анализа определены три вида показателей выживаемости, которые будут использованы в качестве итоговых конечных точек при расчете затрат и будут использованы при ФЭМ и ФЭА. Основными показателями, отражающим клинический эффект медицинской технологии будут служить общая и бессобытийная выживаемости (ОВ и БСВ соответственно). Однако, в XXI веке при оценке технологий в здравоохранении важным является не только сохранение жизни, но и ее качество. Есть различные способы измерения качества жизни и показатели, связанные с ним, но в нашем исследовании они, к сожалению, не применялись, о чем в дальнейшем еще будет упомянуто. Учитывая, что двумя наиболее серьезными событиями, отражающимися на качестве жизни пациента, являются наличие РТПХ (как острой, так и хронической), а также рецидива основного заболевания, нами использован показатель выживаемости без рецидива и РТПХ (ВБРиРТПХ), которые выступает косвенным измерителем качества жизни

выживших после ТГСК пациентов - «идеальных» пациентов. При расчете ВБРиРТПХ учитываются реципиенты ГСК, у которых не отмечалось острой РТПХ III-IV степени (тяжелого течения), требующей системного лечения хронической РТПХ и/или рецидива основного заболевания [96,111].

На Рисунке 13 наглядно представлены показатели 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость в группе TCR составила 60% (95% ДИ: 47-72), в группе PtCy - 55% (95% ДИ: 19-49), $p=0,747$. 5-летняя бессобытийная выживаемость была сопоставима для обеих групп пациентов: для группы TCR - 52% (95% ДИ: 40-65), для группы PtCy - 50% (95% ДИ: 34-66), $p=0,805$. В показателях 5-летней ВБРиРТПХ обнаружена значительная разница вследствие более высокого кумулятивного риска развития оРТПХ в группе PtCy. Для пациентов из группы TCR показатель был равен 45% (95% ДИ: 32-58) против 31% (95% ДИ: 16-45) в группе PtCy, $p=0,021$.

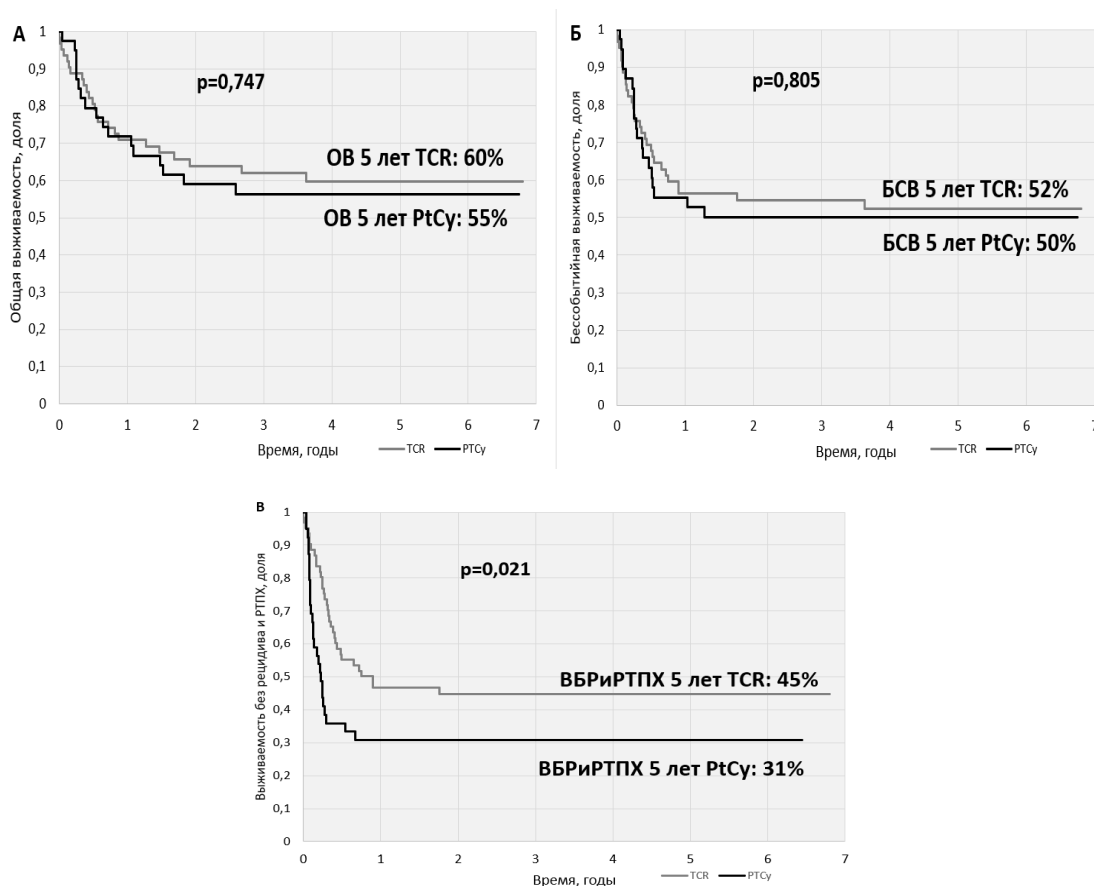


Рисунок 13 – Характеристики клинических конечных точек в двух группах TCR и PtCy: А - 5-летняя общая выживаемость, Б - 5-летняя бессобытийная выживаемость, В - 5-летняя выживаемость без рецидива и РТПХ

Кратко характеристики клинических конечных точек указаны в Таблице 13.

Таблица 13 – Характеристики важнейших клинических конечных точек в двух группах TCR и PtCy

Параметр	Результат (%)		p
	PtCy	TCR	
1	2	3	4
КР приживления лейкоцитов 30 дней	77	91	0,001
КР приживления тромбоцитов 30 дней	49	88	<0,0001
КР реактивации ЦМВ	58	55	0,889
КР трансплантационно-ассоциированной смерти	18	19	0,89
КР оРТПХ II-IV стадии	42	21	0,028
КР оРТПХ III-IV стадии	32	7	0,001
КР хрРТПХ	23	16	0,387
КР рецидива	31	23	0,325
ОВ 5 лет	55	60	0,747
БСВ 5 лет	50	52	0,805
ВБРиРТПХ	31	45	0,021

С учетом полученных клинических результатов следующим этапом был проведен расчет затрат, который подробно описан в следующем разделе.

3.2 Расчет затрат на лечение 1-го пациента в обеих группах

Основными сложностями при выборе способа расчета затрат в полученных группах были следующие:

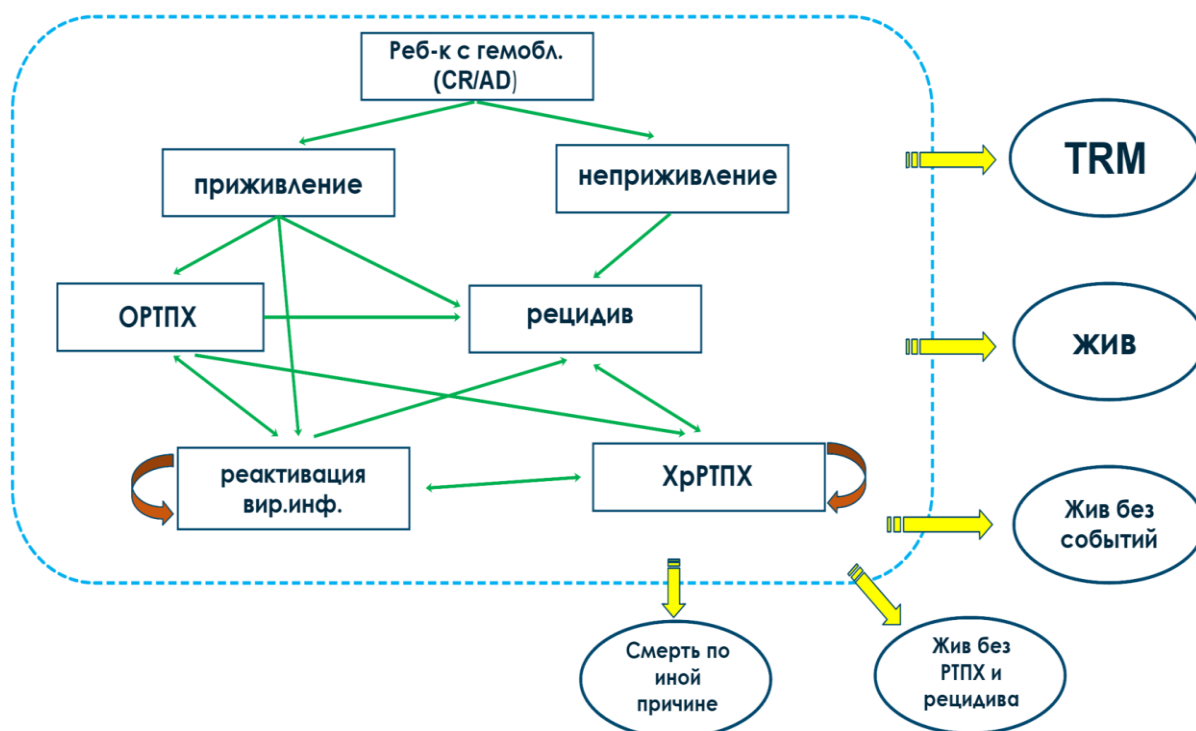
1. небольшое количество пациентов в группах, особенно группе PtCy;
2. разнообразие нозологических единиц, статусов до ТГСК, в том числе значительное количество пациентов с ЮММЛ (n=9), у которых заведомо ниже шансы на успешный исход ТГСК [97];
3. большое количество повторных ТГСК, несущее больший риск развития осложнений;

4. разнообразие режимов кондиционирования;

5. длительный период наблюдения (2013-2021 годы), что делает весьма затруднительным ретроспективный подсчет прямых затрат вследствие изменения экономических показателей: влияние индекса потребительских цен и инфляции на стоимость медицинских услуг, лекарственных препаратов и материалов [98]; невозможность учета непрямых затрат;

6. необходимость подсчета затрат на 1 год лечения пациента после ТГСК, чтобы учесть затраты на реабилитацию и катамнез, а также лекарственное обеспечение пациента после окончания стационарного этапа лечения.

Таким образом, чтобы нивелировать влияние выше описанных лимитирующих факторов при проведении ФЭА был выбран такой инструмент, как ФЭМ. Результатом которого является упрощенное описание изучаемого объекта - модели, которыми в конкретном исследовании выступили: усредненная модель пациента из группы TCR и аналогичная модель из группы PtCy [Рисунок 14].



TRM - transplant related mortality, трансплантационно-ассоциированная смерть

Рисунок 14 – Модель Маркова для пациента детского возраста, перенесшего ТГСК по поводу онкогематологического заболевания [2]

Модель была одинаковой для обоих методов профилактики РТПХ и соответственно групп пациентов, отличными будут вероятности перехода из состояния в состояние, соотносящиеся с клиническими результатами суррогатных и конечных точек, описанных выше. В зависимости от вероятностей перехода изменяется объем применения медицинских услуг и лекарственных препаратов, иных средств, используемых у пациентов после ТГСК. Горизонт моделирования 1 год.

После заполнения расчетных таблицы и расчета затрат получены прямые и непрямые медицинские затраты для обоих методов профилактики РТПХ, разбитые по 3 статьям расходов. Они представлены для метода профилактики РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфида в Таблице 14 и в общем составили 7 003 342,00 рублей за 1 год лечения, для метода TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции были равны 6 379 775,00 рублей за 1 год лечения и представлены в Таблице 15.

Таблица 14 – Общие прямые затраты на лечение усредненной модели пациента детского возраста, которому была проведена ТГСК по поводу онкогематологического заболевания с профилактикой РТПХ методом посттрансплантационного циклофосфида в течение 1 года [2]

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на 1 пациента, тыс. руб
1	2	3
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	2 112,789
2	Расходы на приобретение материальных запасов	2 636,911
3	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в оказании медицинской помощи; прочие работы, услуги и т.д.)	2 253,642

Продолжение Таблицы 14

1	2	3
3.1	из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в оказании медицинской помощи	845,116
Итого:		7 003,342

Таблица 15 – Общие прямые затраты на лечение усредненной модели пациента детского возраста, которому была проведена ТГСК по поводу онкогематологического заболевания с профилактикой РТПХ методом TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции в течение 1 года [2]

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на 1 пациента, тыс. руб
1	2	3
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	1 467,126
2	Расходы на приобретение материальных запасов	3 347,715
3	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в оказании медицинской помощи; прочие работы, услуги и т.д.)	1 564,934
3.1	из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в оказании медицинской помощи	586,850
Итого:		6 379,775

Помимо подсчета общих затрат за 1 год лечения проведены расчеты согласно выделенным двум периодам: до 30 суток после ТГСК и с 31 суток до 1 года после ТГСК [2], что было обусловлено несколькими причинами

1. важность понимания стоимости условно стационарного этапа, как самого дорогого этапа лечения (непосредственно связанного с самой ТГСК: от старта кондиционирования до приживления и выписки из стационара)

2. предположение о значительной разнице в стоимости первого этапа между двумя методами профилактики РТПХ (TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплегция дороже посттрансплантационного циклофосфида)

3. предположение о том, что за счет более высокого кумулятивного риска оРТПХ, особенно тяжелой оРТПХ, стоимость лечения пациента в группе PtCy после 30-х суток после ТГСК будет существенно выше, чем в группе TCR.

Расчеты произведены по тем же принципам со снижением кратности применения медицинских услуг и ЛП, иных изделий медицинского назначения, компонентов крови пропорционально снижению продолжительности лечения и набором ЛП, соответствующим периоду наблюдения (например, после 31 суток пациент не может получать препараты, включенные в кондиционирование) [Рисунок 15].

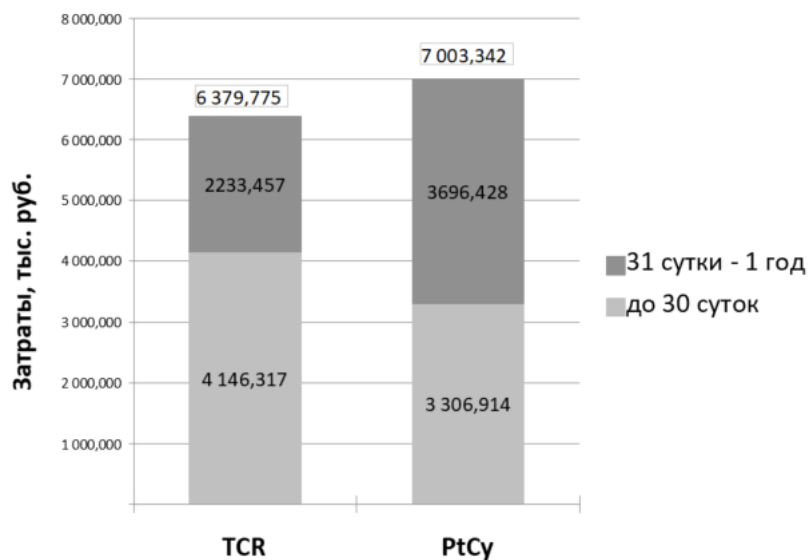


Рисунок 15 – Сравнительные объемы прямых затрат на оказание медицинской помощи усредненной модели пациента для обоих методов профилактики РТПХ по периодам [2]

Как видно из Рисунка 15, прямые затраты на 1 год лечения для усредненной модели составили 6 379,775 тыс. руб. для метода профилактики РТПХ путем проведения TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, что было меньше, чем прямые затраты на 1 год

лечения усредненной модели для метода профилактики РТПХ путем использования посттрансплантационного циклофосфамида, которые составили 7 003,342 тыс. руб. Отмечается, что первый период (до 30 дней после ТГСК) является значительно более дорогостоящим для метода TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции: 4 146,317 тыс. руб. по сравнению с 3 306,914 тыс. руб. для метода посттрансплантационного циклофосфамида. Однако, в дальнейшем происходит выравнивание стоимости за счет большего количества случаев развития острой тяжелой РТПХ для метода профилактики РТПХ путем применения посттрансплантационного циклофосфамида: 3 696,428 тыс. руб. против 2 233,457 тыс. руб. для технологии TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции в период с 31 суток до 1 года после ТГСК.

Предыдущие расчеты касались только расчета прямых затрат. Однако, как уже было озвучено ранее, немаловажное значение имеют и непрямые затраты, которые оказывают значительное социально-экономическое влияние на конкретного пациента и на общество в целом.

Прежде, чем переходить к проведению ФЭА «затраты-эффективность» необходимо оценить непрямые затраты, в том числе и в разрезе их влияния на общие затраты.

Согласно полученным статистическим данным [28, 99] средний размер назначенной социальной пенсии для детей-инвалидов в РФ в 2021 году (год окончания наблюдения за когортой) составлял 14 873,88 рублей в месяц: 14 500,30 рублей с 1 января до 31 марта 2021 года, 14 998,40 рублей с 1 апреля до 31 декабря 2021 года. Соответственно, за 1 месяц сумма непрямых затрат на выплату социальной пенсии была 14 500,30 рублей (средний размер за год с учетом индексации с 1 апреля 2021 года), за 1 год – 178 486,50 рублей (сумма средних месячных размеров с учетом индексации 1 апреля 2021 года).

Не меньшим значением обладают затраты на оплату листков нетрудоспособности законному представителю по уходу за ребенком. Для расчета данного параметра были использованы соответствующие нормативно-правовые акты [100, 101] и данные национальной статистики [102]. Средняя номинальная начисленная зарплата в 2021 году в РФ составила 57 244 рублей в месяц. В

подавляющем большинстве случаев законные представители ребенка в течение 1 года после ТГСК не выходят на работу в связи с необходимостью постоянного медицинского наблюдения и ухода за пациентом, проведение реабилитационных мероприятий, контроль анализов и иные медицинские вмешательства, в том числе лечения осложнений, поэтому условно было принято считать, что в течение 1 года законный представитель будет находиться на листке нетрудоспособности по уходу за ребенком. Необходимо отметить, что объем непрямых затрат не зависит от метода профилактики РТПХ.

В зависимости от стажа непрерывной работы в организации средний годовой объем выплат по листку нетрудоспособности в 2021 году составил: 243 900,25 рублей (150 720,41 – 343 700,25 рублей); средний месячный – 20 325,02 рублей.

Таким образом, суммируя объем месячных непрямых затрат на 1 пациента, получаем в среднем 35 198,90 рублей, объем непрямых затрат на 1 год – в среднем 422 386,75 рублей. При сравнении с данными социально-экономического исследования [28], которые были посчитаны за 2019 год, получаются сопоставимые показатели с учетом индексации социальных выплат и роста средней номинальной начисленной заработной платы в РФ за период 2019-2021 гг.: 11,9% и 19,6% соответственно.

К сожалению, оценка реальных затрат собственных средств домохозяйств и средств благотворительных фондов, применительно к детям с онкогематологическими заболеваниями, перенесшими ТГСК на всех ее этапах, представляется затруднительной, поэтому принято решение ими пренебречь. Среди использованных ЛП и иных материалов в расчете стоимости прямых затрат на усредненную модель пациента имели место в том числе ЛП и иные материалы, приобретенные за счет средств благотворителей, именно поэтому и использовалась средневзвешенная цена за период наблюдения из базы данных «1С-аптека».

Итоговые результаты оценки прямых и непрямых затрат указаны в таблице 16. На Рисунке 16 представлено сравнение затрат на оба метода профилактики РТПХ согласно усредненной модели пациента с учетом прямых и непрямых затрат, на Рисунке 17 – по периодам.

Таблица 16 – Общие прямые и непрямые затраты на терапию усредненной модели пациента детского возраста, которому была проведена ТГСК по поводу онкогематологического заболевания с профилактикой РТПХ методом TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и методом с использованием посттрансплантационного циклофосфида в течение 1 года [2]

Затраты, тыс. руб.	Метод	
	PtCy	TCR
Прямые медицинские, год	4 749,700	4 814,841
Прямые медицинские, 0-30 сутки	2 277,715	3 225,839
Прямые медицинские, 31 сутки-1 год	2 471,985	1 589,002
Прямые немедицинские, год	2 253,642	1 564,934
Прямые немедицинские, 0-30 сутки	1 029,199	920,478
Прямые немедицинские, 31 сутки-1 год	1 224,443	644,456
Непрямые, год	422,387	
Непрямые, месяц (0-30 сутки)	35,199	
Непрямые, 11 месяцев (31 сутки - 1год)	387,188	
Общие 0-30 сутки	3 342,113	4 181,516
Общие 31 сутки – 1 год	4 083,616	2 620,646
Общие 1 год	7 425,729	6 802,162

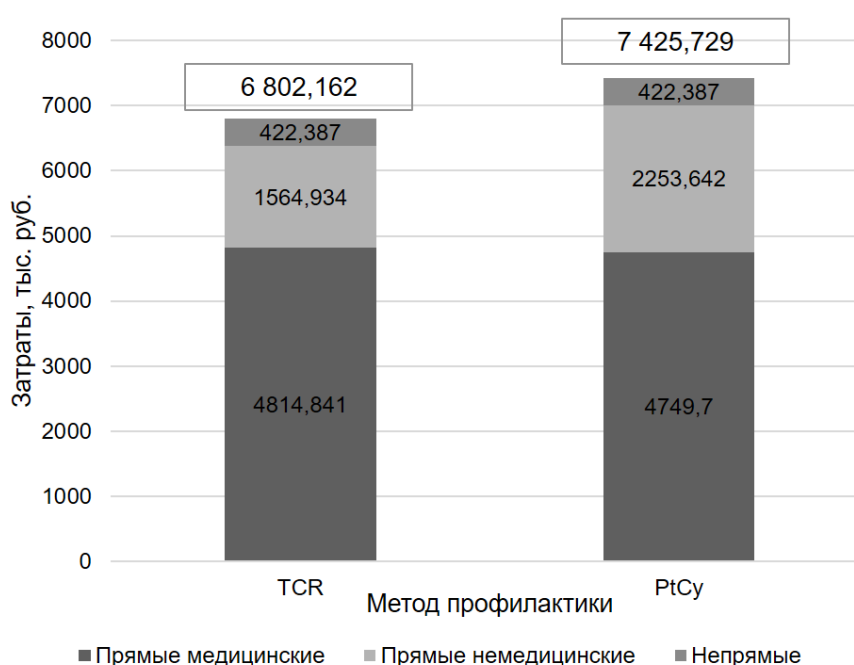


Рисунок 16 – Сравнительные объемы общих затрат на оказание медицинской помощи усредненной модели пациента для обоих методов профилактики РТПХ по типу затрат [2]

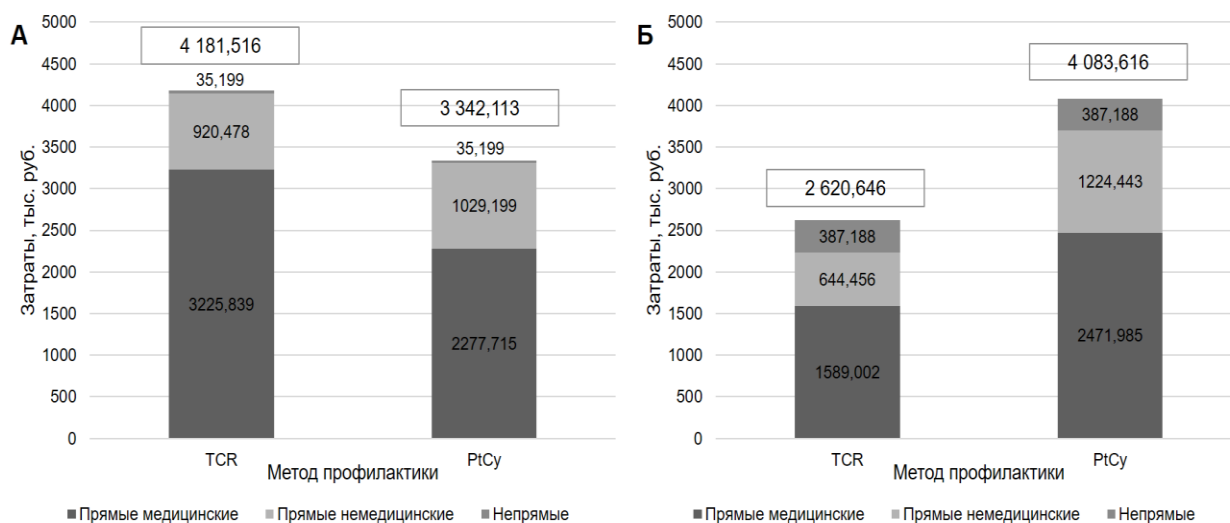


Рисунок 17 – Сравнительные объемы общих затрат на оказание медицинской помощи усредненной модели пациента для обоих методов профилактики РТПХ по типу затрат и по периодам: А – 0-30 суток после ТГСК, Б – 31 сутки – 1 год после ТГСК [2]

3.3 Результаты фармакоэкономического анализа минимизации затрат, «затраты-эффективность», дисконтирования. Анализ чувствительности. Социально-экономические эффекты полученных данных

Таким образом, исходя из расчетов, экономически более эффективным за 1 год лечения усредненной модели пациента является метод профилактики РТПХ с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, общие затраты на него составили 6 802,162 тыс. рублей по сравнению с 7 425,729 тыс. рублей на метод с использованием посттрансплантационного циклофосфамида. До 30-х суток после ТГСК более экономически эффективным был метод профилактики РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфамида, на него приходилось 3 342,113 тыс. рублей общих затрат по сравнению с 4 181,516 тыс. рублей на метод TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции. Однако, экономические преимущества метода посттрансплантационного циклофосфамида нивелируются на более поздних этапах – после 31-х суток затраты на метод TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции составили

2 620,646 тыс. рублей по сравнению с 4 083,616 тыс. рублей затрат на метод посттрансплантационного циклофосфида.

Согласно анализу «минимизации затрат» на протяжении 1 года метод профилактики РТПХ с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции дешевле метода профилактики РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфида на 650,567 тыс. руб., на протяжении 1-го этапа (до 30 суток после ТГСК) – дороже на 839,403 тыс. руб., на протяжении 2-го этапа (31 сутки – 1 год) – дешевле на 1 462,970 тыс. руб. Теоретически, учитывая клиническое и экономическое превосходство метода TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, иных доказательств его эффективности, в том числе проведения инкрементального анализа «затраты-эффективность» не требуется, однако в научных целях он выполнен.

В таблице 17 представлены результаты анализа «затраты-эффективность», в том числе с учетом ежегодного дисконтирования на период 5 лет, инкрементального анализа «затраты-эффективность», ранее опубликованные автором настоящего исследования [2]. Для анализа применялись показатели ОВ, БСВ и ВБРиРТПХ.

Таблица 17 – Клинические результаты и результаты анализа «затраты-эффективность», в том числе с учетом ежегодного дисконтирования на период 5 лет, инкрементального анализа «затраты-эффективность» [2]

Метод	Показатели	Результат за период 1 год	Результаты за период до +30 суток после ТГСК	Результат за период 31-е сутки - 1 год после ТГСК
1	2	3	4	5
TCR	ОВ 5 лет	60%		
	БСВ 5 лет	52%		
	ВБРиРТПХ 5 лет	45%		
	ОЗ	6 802 162,00	4 181 516,00	2 620 646,00
	CER ОВ	113 369,37	69 691,93	43 677,43
	CER БСВ	130 810,81	80 413,77	50 397,04

Продолжение Таблицы 17

1	2	3	4	5
TCR	CER ВБРиРТПХ	151 159,16	92 922,58	58 236,58
	ResultD 5 лет	5 781 837,70	3 554 288,60	2 227 549,10
PtCy	ОВ 5 лет	55%		
	БСВ 5 лет	50%		
	ВБРиРТПХ 5 лет	31%		
	ОЗ	7 425 729,00	3 342 113,00	4 083 616,00
	CER ОВ	135 013,25	60 765,69	74 247,56
	CER БСВ	148 514,58	66 842,26	81 672,32
	CER ВБРиРТПХ	239 539,65	107 810,10	131 729,55
	Result D 5 лет	6 311 869,65	2 840 796,05	3 471 073,60
ICER ОВ		124 713,40	167 880,60	292 594,00
ICER БСВ		311 783,50	419 701,50	731 485,00
ICER ВБРиРТПХ		44 540,50	59 957,36	104 497,86
Примечание – ОВ – общая выживаемость, БСВ – бессобытийная выживаемость, ВБРиРТПХ – выживаемость без рецидива и РТПХ, ОЗ – общие затраты на 1 пациента, рубли, ResultD - показатель «затраты – эффективность» с учетом ежегодного дисконтирования, рубли; CER - Cost-effectiveness ratio (коэффициент «затраты-эффективность»), стоимость 1% показателя эффективности, рубли; ICER - Incremental cost-effectiveness ratio (инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»), стоимость дополнительной единицы эффективности, рубли.				

Как видно из Таблицы 17, коэффициент «затраты-эффективность» за 1 год лечения более экономически эффективной технологии - TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции был равен 113 369,37 рублей за 1% ОВ, что ниже аналогичного показателя для метода профилактики с использованием посттрансплантационного циклофосфида – 135 013,25 рублей за 1% ОВ. По БСВ и ВБРиРТПХ коэффициент «затраты-эффективность» для TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции также был ниже и составил 130 810,81 рублей и 151 159,16 рублей за 1%. Тогда как для

посттрансплантационного циклофосфамида СЕР БСВ и ВБРиРТПХ был равен 148 514,58 рублей и 239 539,65 рублей. Хотелось бы подчеркнуть значимость коэффициента "затраты-эффективность" для ВБРиРТПХ, поскольку в данном случае разница в 1% показателя эффективности оказалась наибольшей. Технология профилактики РТПХ методом посттрансплантационного циклофосфамида была дороже на 88 380,49 рублей за 1% эффективности. За период времени до +30 суток после ТГСК TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция незначительно уступает по экономической эффективности относительно коэффициента «затраты-эффективность» для 1% ОВ и БСВ: 69 691,93 рублей и 80 413,77 рублей против 60 765,69 рублей и 66 842,26 рублей соответственно, но при этом 1% эффективности для ВБРиРТПХ метода посттрансплантационного циклофосфамида обходился дороже: 107 810,10 рублей против 92 922,58 рублей для TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

В рамках анализа произведен расчет 5-летней стоимости обоих методов с учетом ежегодного дисконтирования (взят рекомендуемый ВОЗ показатель в 3%) [66]. Через 5 лет стоимость затрат на терапию усредненной модели пациента при тех же условиях составит для метода TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции – 5 781 837,70 рублей, для метода посттрансплантационного циклофосфамида – 6 311 869,65 рублей. Ограничением для данного метода является отсутствие учета инфляционных рисков, окончание или отзыв патента на ЛП (приводит к наполнению рынка более дешевыми биосимулярами или генериками), девальвация национальной валюты (разница курса валют может привести как к удешевлению, так и удорожанию ЛП, иных медицинских изделий, субстанции и материалов, из которых ЛП и медицинские изделия производятся).

Помимо этого, проведен инкрементальный анализ, позволивший определить стоимость дополнительной единицы эффективности каждого из показателей эффективности для экономически менее эффективного метода. Для показателя ОВ – 1% дополнительной эффективности за 1 год для PtCy обошелся бы в 124 713,40 рублей, для БСВ – 311 783,50 рублей, для ВБРиРТПХ – 44 540,50 рублей. Хотелось бы обратить внимание, что на 1-м этапе (первые 30 суток) экономически более эффективной технологией являлась технология PtCy, показатели 1%

дополнительной эффективности за этот период рассчитаны для менее экономически эффективного на тот момент времени – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

Проведен однофакторный детерминированный анализ чувствительности по следующим показателям относительно CER по каждому виду выживаемости: одновременное изменение стоимости прямых расходов на 10% и непрямым затрат на 7%, изменение показателя общей, бессобытийной выживаемости, выживаемости без рецидива и РТПХ на 10%, изменение численности пациентов на 10%, изменение доли повторных ТГСК на 10%. Результаты представлены для обоих методов в Рисунках 18, 19.

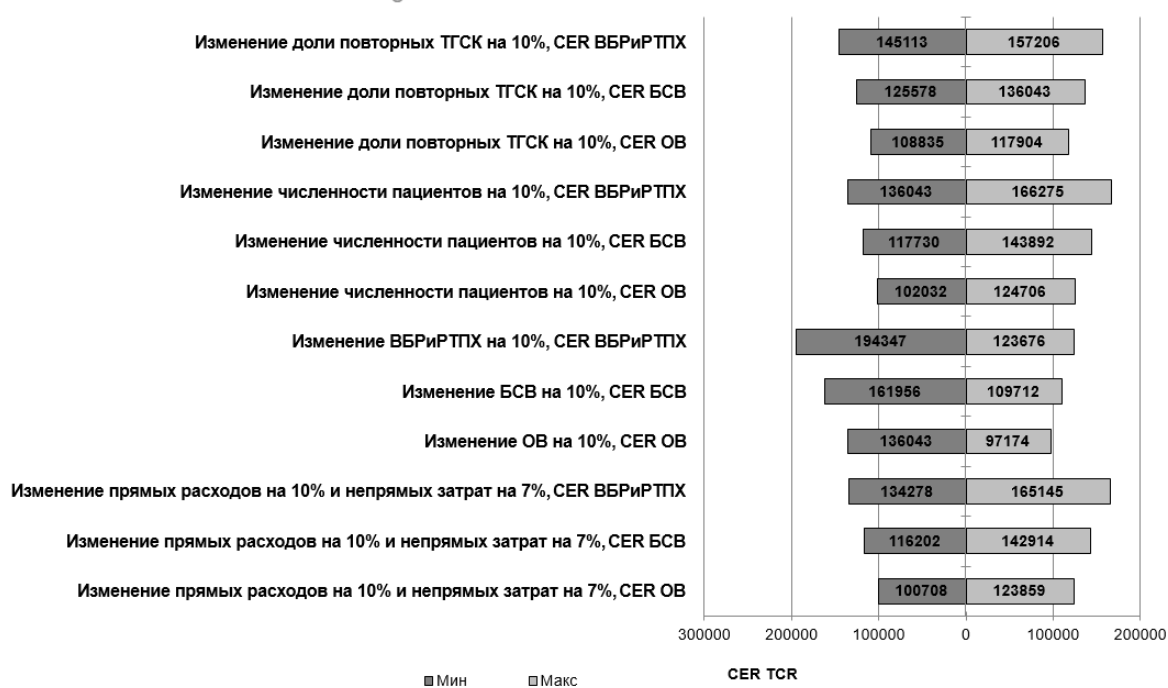


Рисунок 18 – Результаты однофакторного детерминированного анализа чувствительности для метода TCR

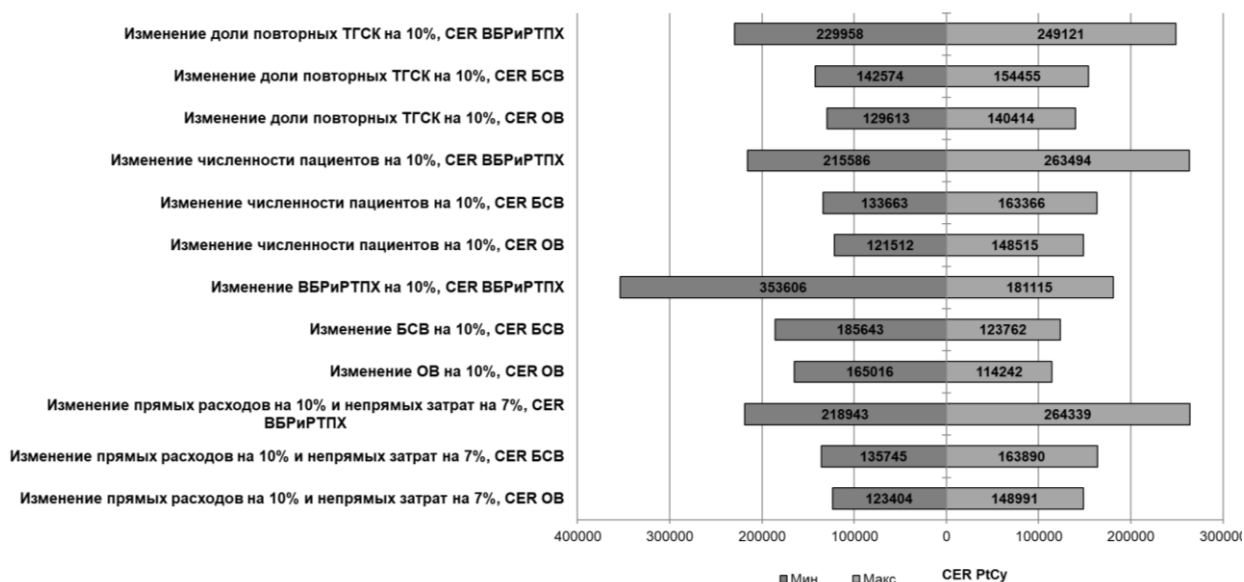


Рисунок 19 – Результаты однофакторного детерминированного анализа чувствительности для метода PtCy

Из анализа чувствительности наглядно видно, что затраты на 1% единицы эффективности метода TCR превосходят затраты на 1% эффективности метода PtCy только при снижении показателей общей и бессобытийной выживаемости на 10%. В остальных случаях при анализе чувствительности метод TCR остается экономически более эффективным. При анализе чувствительности метода PtCy в случае любого выше указанного изменения метод остается более затратным и экономически менее эффективным.

Переходя к социально-экономическим эффектам, стоит отметить, что каждый из методов имеет определенные производимое им влияние. Так, метод профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфида характеризуется следующим:

а) метод является достаточно простым в применении, менее наукоемким, чем TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция, не требует наличия высококвалифицированного персонала и специализированного оборудования, что дает широкие возможности для его масштабирования и трансляции в региональные центры ТГСК;

б) длительная госпитализация в стационар дает потенциальные риски снижения оборота койки и снижения объемов ТГСК в медицинской организации при отсутствии четкой маршрутизации;

в) снижение объемов ТГСК в условиях дисбаланса в РФ между проводимыми объемами ТГСК и реальной потребности будет еще больше снижать доступность данного вида медицинской помощи [28];

г) низкая доступность ТГСК приведет к проведению процедуры в неоптимальный срок, что еще больше будет повышать затраты на лечение пациента [24];

д) по прямым затратам первый период лечения (до 30-х суток после ТГСК) соответствует стоимости квоты ВМП на аллогенную ТГСК [28];

е) второй период лечения с наибольшей вероятностью по затратам не будет покрыт соответствующими источниками финансирования оказания медицинской помощи, что будет создавать дополнительную нагрузку, как на имеющиеся источники, так и благотворительные организации, либо домохозяйство [28];

ж) снижение качества жизни (косвенными показателями являются КР оРТПХ 3-4, КР хрРТПХ и ВБриРТПХ) потенциально может приводить к возрастанию прямых и непрямых затрат в последующие годы лечения пациента за счет потребности в лечении осложнений, реабилитации, высоком риске развития отдаленных осложнений перенесенного лечения [28].

з) снижение качества жизни, как и снижение клинических результатов в свою очередь потенциально приводит к снижению уровня дополнительного ВВП, который наиболее высок именно в педиатрической практике.

Метод профилактики РТПХ с помощью TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции имеет следующие производимые социально-экономические эффекты:

а) при налаженной маршрутизации в медицинской организации, низких рисках развития тяжелых осложнений и соответственно снижении потребности в длительном стационарном лечении позволяет значительно увеличить объемы ТГСК, что имеет важное социальное-экономическое значение в виде повышения доступности ТГСК как вида лечения [28];

б) метод является наукоемким, требует наличия как специализированного оборудования, так и высококвалифицированного персонала;

в) выше сказанное приводит к удорожанию первого периода лечения пациента, затраты на который не могут быть обеспечены стоимостью квоты на ТГСК [28];

г) второй период лечения и потенциально последующие годы являются менее затратными за счет сохраняющегося высокого качества жизни и незначительного количества осложнений и с большей вероятностью затраты на них будут покрыты существующими источниками финансирования [28];

д) более высокое качества жизни, удовлетворительные клинические результаты в свою очередь потенциально приводят к увеличению уровня дополнительного ВВП по сравнению с альтернативным методом профилактики РТПХ [28].

3.4 Краткие итоги главы

1. Метод случайных чисел с последующим использованием теста совпадающих пар позволяет подобрать и подтвердить случайность формирования групп сравнения медицинских технологий.

2. Расчет и анализ клинических эффектов позволяет провести адекватную для конкретного сравнения периодизацию этапов оказания медицинской помощи и лечения пациентов после ТГСК.

3. По клинической эффективности методы были сопоставимы, кроме значительной разницы в КР приживления на 30-е сутки после ТГСК, КР оРТПХ 2-4 ст., КР оРТПХ 3-4 ст, ВБРиРТПХ. Различия в них обладали наибольшей статистической достоверностью ($p < 0,05$).

4. Клинические результаты используются в качестве суррогатных и конечных (адсорбирующее состояние) клинических точек при построении модели Маркова.

5. Модель Маркова является методикой выбора при проведении ФЭА наукоемких и высокотехнологичных методов лечения, что подтверждено настоящей работой относительно ТГСК.

6. Скорость приживления трансплантата и острая РТПХ были ключевыми факторами в разнице прямых медицинских затрат между двумя методами профилактики РТПХ.

7. Более экономически эффективным за 1 год лечения является метод профилактики РТПХ с использованием TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции. Данный метод вызывает целый ряд позитивных социально-экономических эффектов в виде увеличения объемов ТГСК, снижения продолжительности госпитализации в стационар, снижении затрат на лечение РТПХ и реабилитацию. Однако, первый этап метода менее экономически эффективен, чем метод с использованием посттрансплантационного циклофосфида и требует дополнительных затрат, так как не может быть покрыт существующими источниками финансирования оказания медицинской помощи.

8. Метод профилактики РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфида является более простой медицинской технологией и не требует дополнительных, сверх имеющихся источников финансирования оказания медицинской помощи на первом этапе (до 30-х суток после ТГСК), что позволяет методу быть экономически более эффективным в этом периоде лечения. Однако, более высокие риски развития РТПХ, более медленное приживление (по сравнению с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией) приводит к более высоким затратам на втором этапе (31 сутки – 1 год), что делает метод менее экономически эффективным в рамках 1 года лечения. Важным социально-экономическим эффектом является риск снижения объемов ТГСК за счет более длительного стационарного этапа и потребность в длительном лечении РТПХ и реабилитации, что также потенциально не обеспечено имеющимися источниками финансирования оказания медицинской помощи.

9. Проведенный однофакторный детерминированный анализ чувствительности показал, что метод профилактики РТПХ с помощью TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции становится экономически менее эффективным метода профилактики РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфида при снижении показателей общей и бессобытийной выживаемости на 10%. В

остальных случаях при анализе чувствительности обеих технологий метод TCR остается экономически более эффективным.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для критической оценки фармакоэкономических работ, в которых выполнялась оценка ФЭА «затраты-эффективность», в 2003 году Chiou C.F. et al. создана специальная рейтинговая шкала – QHES [103]. В короткий промежуток времени новшество в оценке экономических работ в здравоохранении апробировали и другие ученые [104-106]. Исследованиями надлежащего качества согласно QHES рейтингу становятся работы с общей оценкой 75 и выше баллов, среднего качества - 50-75 баллов, 25-50 баллов - сомнительного, менее 24 баллов - ненадлежащего качества.

Уточняющую модификацию шкалы QHES [107] мы применили к настоящему исследованию и, согласно 3 измерениям, получили следующий средний результат: 74 балла (ДИ: 71-77). Данная оценка позволила нам критически посмотреть на проведенную работу и лучше осмыслить причины, по которым данная работа не получила более высокий рейтинг и описать их, чтобы учесть при планировании следующих исследований.

Ранее в настоящем исследовании мы уже обращали внимание на проблемы при формировании когорты, которые невозможно было обойти, так как изначально исследуемой группой были пациенты, которым проводилась профилактика РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида. Данная группа пациентов была ограничена редким использованием технологии на базе медицинской организации, отсутствием четких критериев включения пациентов в группу, что ограничивает экстраполяцию полученных клинических и фармакоэкономических данных на другие трансплантационные центры. По этой причине подбор когорты пациентов с альтернативной методикой профилактики РТПХ - TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция, проводился, отталкиваясь от характеристик группы PtCy. Экстраполяция данных ограничивается также небольшой суммарной выборкой в 101 пациента: 39 в группе PtCy и 62 в группе TCR.

В итоге после подборки и формирования когорты обе группы характеризовались: разнообразием онкогематологической патологии и статусов

основного заболевания; большой долей повторных ТГСК, исходы которых были учтены в ФЭА; высокой долей пациентов, страдающих ЮММЛ с заранее высоким риском неблагоприятного исхода ТГСК. Не менее важное лимитирующее значение имела лекарственная терапия до ТГСК: применение серотерапии у ряда пациентов, миелоаблативного режима кондиционирования, что могло негативно повлиять на риск возникновения РТПХ и скорость приживления именно в группе PtCy [48]. Как уже было неоднократно замечено ранее [7] и продемонстрировано в настоящей работе, именно контроль РТПХ является ключом к снижению стоимости ТГСК. Нельзя полностью исключить, что применение более классических [15,19] подходов к технологии профилактики РТПХ посттрансплантационным циклофосфамидом, позволило бы получить лучшие клинические результаты и снизить стоимость случая.

Серьезным клиническим ограничением исследования также служит большая доля повторных ТГСК, тогда как для чистоты исследования желательно учитывать отдельно расходы на первые и повторные ТГСК вследствие более высоких рисков развития разнообразных осложнений у пациентов после повторных вмешательств.

При построении модели Маркова в качестве марковских состояний были использованы наиболее часто встречающиеся осложнения и события, которые с определенной вероятностью могут происходить с пациентом. И тут есть две проблемы, ограничивающие полученную модель.

Первым таким ограничением служит возможность пребывания пациента в нескольких состояниях одновременно. Например, РТПХ не исключает рецидив основного заболевания, а иммуносупрессивная терапия в лечении РТПХ способствует возникновению ЦМВ-виремии.

Во-вторых, невозможно учесть всех осложнения, которые могут развиваться у пациента в виду отсутствия четких диагностических критериев или постоянного мониторинга. Например, сложно оценить гипофункцию трансплантата и ее влияние на другие осложнения, либо вторичность ее возникновения на фоне лечения и профилактики РТПХ и вирусных инфекций. Помимо этого, нами учитывалась реактивация только ЦМВ-инфекции, однако, не так часто, но

встречаются реактивации других вирусных инфекций: аденовирусной, ЭБВ, герпеса типа 6 типа и т.д. Тактика лечения этих инфекций значительно более агрессивная. Бактериальный и грибковые инфекции учитывались в том случае, если приводили к трансплантационно-ассоциированной смерти, в иных случаях их влияние на модель не рассматривалось, а при расчете использованы усредненные данные по использованию противогрибковых препаратов и антибиотиков.

В-третьих, достоверной значимостью обладают те клинические результаты, в которых $p \leq 0,05$. В нашем случае $p \leq 0,05$ отмечался только для показателей кумулятивного риска развития ОРТПХ, КР приживления, ВБРиОРТПХ. Однако, для модели были использованы все полученные нами данные.

Как было показано в исследовании Diaby V. et al. [90] в случае отсутствия индивидуальных данных о пациентах возможно их восстановление с помощью математической реконструкции на основании кривых Каплана-Майера. Полученные результаты использовались для вероятностей перехода из одного марковского состояния в другое. В настоящей работе для построения кривых использовались обезличенные данные пациентов, что упрощало моделирование. Однако, способ, описанный в статье Diaby V. et al. [90], может быть также использован для сопоставления данных на предмет поиска неточностей и ошибок, допущенных при сборе, что было бы актуальным с учетом $p \geq 0,05$ в большинстве сравниваемых клинических показателей. В настоящей работе опыт коллег использован не был, что не лишает смысла, выбранный способ моделирования оценки вероятностей перехода.

При расчете затрат использовались рекомендации для формирования расходов в рамках подготовки и реализации протоколов клинической апробации. Объективизация частоты использования проводилась за счет специально предусмотренного коэффициента, коррелирующего с клиническими результатами ТГСК. Соответственно, затраты сильно зависят от выборки пациентов и их клинических результатов и могут сильно варьировать в случае изменения одного или нескольких параметров. Именно поэтому случай расчета затрат именуется усредненным. Более того, в расчетах учитывалась стоимость медицинских услуг в

конкретной медицинской организации и ее экстраполяция на другие медицинские организации и регионы достаточно затруднительна при отсутствии каких-либо выравнивающих коэффициентов при расчете затрат. Аналогичная ситуация сложилась и с лекарственными препаратами, иными медицинскими изделиями. Для расчетов были использованы те из них, которые приняты в практике именно данной медицинской организации. Более объективным было бы мультицентровое исследование, которое позволило бы увидеть региональную разницу и влияние на затраты в зависимости от медицинской организации, выделить дополнительные факторы, либо подтвердить имеющиеся, воздействующие на итоговые результаты, рассчитать стоимость затрат на препараты и медицинские изделия исходя из каких-то усредненных значений цен, так как разница в стоимости оригинального препарата и биоаналога или дженерика может отличаться несколько раз.

Более эффективным с точки зрения оценки качества жизни вместо показателя ВБРИРТПХ, который лишь косвенно отражает данный параметр, было бы лучшим использовать показатели года жизни с поправкой на качество (QALY, сокр. от quality-adjusted life year) и года жизни, скорректированный по нетрудоспособности (DALY, сокр. от disability-adjusted life year). Однако, к сожалению, при планировании исследования данные, необходимые для расчета выше означенных показателей, не учитывались. Данные показатели более актуальны с точки зрения оценки производимых технологией социально-экономических эффектов.

Еще одним лимитирующим фактором при планировании исследования, как стало четко видно из оценки QNES, стал факт отсутствия декларации перспектив последующих исследований на основании настоящей работы. И только в ходе ее проведения стала очевидной социально-экономическая значимость исследования. Фактически полученные данные и результаты могут использоваться для дальнейшего сравнения различных сложных многокомпонентных медицинских технологий в онкогематологии, позволяя выбирать наиболее оптимальные из них по результатам ФЭА для внедрения в практическое здравоохранение или коррекции имеющихся источников финансирования оказания медицинской помощи. Так, например, однозначным стал факт, что средств, заложенных в квоту ВМП по ТГСК

недостаточно для технологии TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, несмотря на ее явные клинические и фармакоэкономические преимущества.

В рамках настоящего исследования были выявлены факторы, ограничивающие ФЭА в детской практике вообще, и в частности при лечении тяжелых заболеваний, таких как онкогематологические.

Одной из основных проблем является характеристики веса и роста пациентов, влияющие на дозу ЛП и возрастающие до взрослых дозировок в подростковом возрасте, что делает необходимым производить расчет на усредненную модель пациента, основанную на медиане роста и веса пациентов, попавших в когорту для исследования. Соответственно, при повышении медианы расход ЛП и иных материалов, необходимых для оказания медицинской помощи, будут возрастать и расходы на нее.

Немаловажными факторами также являются: обилие парентеральных форм, отсутствие детских форм и дозировок ЛП, минимально эффективной дозы, особенно для препаратов «off-label», которые широко применяются в онкогематологии. Теоретически все выше названное повышает расход ЛП, однако в ряде случаев, не вдаваясь в систему учета и списания медикаментов, также не рассчитанную на особенности детского возраста, позволяет делить первичную и вторичную упаковки ЛП на нескольких пациентов, что может и снижать затраты. Это фактически делает невозможным расчет ЛП и материалов по законченным случаям и требует проведения ФЭМ, максимально учитывающие нюансы, возникающие при оказании медицинской помощи детям.

Помочь в улучшении ситуации с рациональным использованием ЛП может терапевтический мониторинг концентрации лекарственных препаратов, активно внедряемый в клинической медицине, это позволит активней внедрять в практику биоаналоги и дженерики, титруя эффективную дозу в зависимости от индивидуальной реакции организма и определяя концентрацию лекарственного вещества, значительно сократить расходы и упростить подсчет по индивидуальному потреблению ЛП.

Пациент с онкогематологической патологией – сложный пациент, к которому в рамках одной медицинской технологии применяется большое разнообразие видов воздействия от диагностического до реабилитационного, включая лечение. Полипрагмазия, гипердиагностика нередко следуют параллельно, особенно в детской практике, когда ребенок и его законный представитель не всегда могут четко предъявить и объективно сформировать пул жалоб. Соответственно, у таких пациентов в рамках моделирования сложно предусмотреть и запланировать все виды диагностики и лечения, особенно, выполненные импульсивно, например, по дежурству, а также необходимые для этого ресурсы. Поэтому усредненная модель при всей своей не идеальности все же будет отражать потребности усредненного – стандартизированного пациента, что крайне важно для оценки технологий в здравоохранении и для планирования финансовых ресурсов в условиях их ограниченности.

Нацеленность современного здравоохранения на сохранение не просто жизни, а высокого ее качества вносит изменения в подходы к ее качественной оценки. К сожалению, но оценить качество жизни ребенка значительно сложнее, чем у взрослого. Существующие опросники являются достаточно субъективными, в них участвуют как сами дети, так и их родители, не всегда удается объективно оценить, как само качество жизни, так и влияние тех или иных параметров. Соответственно, показатель QALY также может необъективно отражать качество жизни ребенка, потому что не совсем прозрачны будут диагностические критерии качества. Дети не относятся к трудоспособному населению, поэтому и применение DALY также будет лимитировано.

В заключении, говоря о спасенной детской жизни, в российском обществе принято оказывать медицинскую помощь детям при сохранении даже призрачной надежды на выздоровление, несвоевременно принимаются решения об инкурабельности пациента, что, к сожалению, делает «терапию спасения» необъективно затратной и усложняет проведение ФЭА в этих случаях.

Таким образом, уместными будут соответствующие выводы:

1. К факторам, лимитирующим исследование относительно клинической составляющей, относятся: нозологическое разнообразие, в том числе высокая доля пациентов с ЮММЛ, разнообразие статусов, высокая доля повторных ТГСК, разные подходы к кондиционированию, применение серотерапии. Данные факторы могли оказать существенное влияние на клинические результаты и увеличить затраты в группе PtCy по сравнению с группой TCR.

2. Лимитирующими факторами относительно выбранного метода ФЭМ были: возможность пребывания пациента в нескольких марковских состояниях одновременно; невозможность учета всех потенциальных к развитию осложнений и методов их диагностики и лечения при формировании усредненной модели; высокая достоверность клинических результатов только для кумулятивного риска развития оРТПХ, КР приживления, ВБриРТПХ; маленькая когорта для исследования; сложность экстраполяции данных одного центра на другие медицинские организации и регионы вследствие разницы в условиях оказания медицинской помощи и применяемых ЛП и иных материальных запасов, необходимых для оказания медицинской помощи пациентам; использование для оценки качества жизни пациентов ВБриРТПХ вместо QALY, DALY.

3. Основной сложностью при проведении и важным лимитирующим фактором данного исследования стал детский возраст пациентов в связи с разнообразием и изменением по мере взросления массо-ростовых характеристик, соответственно, сложностью усреднения доз лекарственных препаратов и количества иных материальных запасов, отсутствие детских форм и дозировок ЛП, использование «off-label» ЛП, необъективности ряда применяемых методов диагностики и лечения, в том числе «терапии спасения».

4. Несмотря на определенные выявленные ограничивающие к применению методики расчетов и анализа факторы, в целом, работа соответствует критериям QHES как среднего и надлежащего качества в зависимости от типа применявшегося опросника (74 балла (71-77)).

4.1 Итоги выполнения диссертационной работы

В настоящее время для профилактики РТПХ при проведении ТГСК наиболее часто применяются два метода: обработка трансплантата – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплегция и введение высоких доз посттрансплантационного циклофосфида (иногда также называют *in vivo* деплецией). Обе превентивные платформы при оценке большинства показателей их клинической эффективности демонстрируют одинаково высокую эффективность. Однако лимитирующим фактором относительно платформы PtCy согласно данным настоящего исследования являлись показатели более высокого риска развития острой клинически значимой РТПХ 2-4 ст., в том числе тяжелой РТПХ 3-4 ст., что отразилось на ключевом для косвенной оценки качества жизни пациентов после окончания лечения показателе выживаемости без РТПХ и рецидива (ВБРиРТПХ) [2].

Фармакоэкономическое моделирование является удобным и эффективным методом оценки затрат. В нашем исследовании он позволил рассчитать затраты на годовую терапию усредненной модели пациента, перенесшего ТГСК с применением обоих методов профилактики РТПХ, определить их структуру, провести периодизацию этапов, сравнить полученные результаты двух методов, использовать результаты для проведения фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность», инкрементального анализа «затраты-эффективность», в том числе с учетом ежегодного дисконтирования в 3% на 5-летний период [2].

На наш взгляд, контроль РТПХ и скорость приживления трансплантата являются ключами к снижению затрат на терапию пациентов, что подтверждается и международными данными. Именно показатели кумулятивного риска развития оРТПХ 2-4 стадии, особенно тяжелой оРТПХ 3-4 стадии, ВБРиРТПХ, кумулятивного риска приживления на 30-е сутки и медиана приживления обоих ростков оказали наиболее сильное влияние на рост прямых расходов и соответственно общих затрат на терапию пациентов в группе PtCy по сравнению с группой TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплегции за период 1 года лечения. При этом инициальные

затраты 1-го этапа лечения в группе PtCy были ниже, чем в группе TCR вследствие простоты и дешевизны самой технологии [2].

Таким образом, исследование наглядно продемонстрировало, что платформа TCRa/b/CD19-деплеции является клинико-экономически более эффективной, чем платформа деплеции *in vivo* с использованием высоких доз посттрансплантационного циклофосфида вследствие более высоких показателей клинической эффективности и более низких общих затратах на курацию пациентов в течение 1 года после ТГСК [2].

4.2 Перспективы дальнейшего развития темы исследования

Фармакоэкономические исследования в современной России и мире будут представлять все больший и больший интерес в связи с постоянным ростом затрат на здравоохранение за счет появления новых высокочрезвычайно затратных технологий и необходимости их внедрения в рутинную практику. К сожалению, но, согласно экономической теории, ресурсы всегда представляются ограниченными [108], что делает актуальным вопрос оценки технологий здравоохранения на предмет затраты/эффективность, влияния на бюджет и т.д. с целью внедрения не только наилучших практик с клинической точки зрения, но и снижающих финансовые затраты при оказании медицинской помощи. Оптимально, технология должна обладать более высокой эффективностью и низкой стоимостью по сравнению с существующими аналогами, либо иметь потенциал к существенному снижению стоимости при внедрении в систему здравоохранения.

Настоящая работа позволяет расширить применение имеющихся в арсенале методов для оценки сложных, многокомпонентных, наукоемких и высокочрезвычайно затратных технологий, применяемых в области онкогематологии, онкологии. В дальнейшем полученные результаты могут применяться при формировании новых подходов к многофакторной оценке технологий, расчета затрат на них и прогнозирования дальнейших результатов – клинических и экономических, что позволит создавать адекватное финансово-экономическое

обоснование внедряемым технологиям и использоваться при расчете затрат для создания адекватных по стоимости источников финансирования оказания медицинской помощи. Работа оценивает технологию полноценно и всеобъемлюще, комплексно, не разбивая ее на отдельные части, как это обычно делается при внедрении новых лекарственных препаратов, что позволяет в будущем перенести данный опыт и на другие многокомпонентные методы лечения, профилактики и реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Стоимость затрат на ведение пациента в течение 1 года при проведении ТГСК с профилактикой РТПХ с использованием высокотехнологичного лекарственного препарата – БМКП TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции составила 6 802,162 тыс. рублей, из них прямые затраты были равны 6 379,775 тыс. рублей: медицинские – 4 814,841 тыс. рублей, немедицинские – 1 564,934 тыс. рублей. Стоимость затрат на ведение пациента в течение 1 года при проведении ТГСК с профилактикой РТПХ методом деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида составила 7 425,729 тыс. рублей, из них прямые затраты были равны 7 003,342 тыс. рублей: медицинские – 4 749,700 тыс. рублей, немедицинские – 2 253,642 тыс. рублей. Непрямые затраты для обоих методов составляли 422,387 тыс. рублей.

2. При изучении структуры затрат выявлены следующие закономерности: сопоставимость прямых медицинских затрат, высокая доля прямых немедицинских затрат в группе деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида в связи с более длительным приживлением и высоким кумулятивным риском развития РТПХ 2-4 стадии, что приводит к более длительному пребыванию пациента на стационарном этапе, более высокой потребности в амбулаторных обращениях и длительной реабилитации.

3. На основе полученных фармакоэкономических данных произведена периодизация затрат: затраты 1-го этапа – от начала кондиционирования до +30 суток после ТГСК, затраты 2-го этапа – от 31 суток после ТГСК до 1 года. Установлено, что общие затраты 1-го этапа были ниже для технологии деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфамида на 839,403 тыс. рублей на 1 пациента, однако, на 2-м этапе применение высокотехнологичного лекарственного препарата – БМКП TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции сопряжено со снижением затрат на 1 462,970 тыс. рублей, что и предопределило более низкие общие затраты технологии.

4. Более затратно-эффективным на отрезке 1 года лечения является высокотехнологичный метод профилактики РТПХ – БМКП TCR $\alpha\beta$ /CD19-

деплегия: CER ОВ для группы TCR составил 113 369,37 рублей за 1% по сравнению с 135 013,25 рублей для группы PtCu. CER БСВ для TCR - 130 810,81 рублей за 1% по сравнению с 148 514,58 рублей для PtCu. CER ВБРиРТПХ для TCR - 151 159,16 рублей за 1% по сравнению с 239 539,65 рублей для PtCu. ICER ОВ для менее фармакоэкономически эффективной технологии – PtCu составил 124 713,40 рублей, ICER БСВ – 311 783,50 рублей, ICER ВБРиРТПХ – 44 540,50 рублей. Высокотехнологичный ЛП для профилактики ТГСК демонстрирует значительную экономическую устойчивость при проведении анализа чувствительности и становится менее экономически эффективным лишь при снижении ОВ и БСВ на 10%.

5. Спрогнозированы социально-экономические последствия применения двух методов профилактики РТПХ: рассчитанные общие затраты на обе технологии с учетом ежегодного дисконтирования в 3% (по рекомендации ВОЗ) на горизонте 5 лет для TCR составят 5 781,838 тыс. рублей, для PtCu – 6 311,870 тыс. рублей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При расчете затрат на многокомпонентные технологии, таких как ТГСК, необходимо учитывать ожидаемые клинические результаты, основываясь на ретроспективном наблюдении применения технологии или проводя проспективное исследование. Клинические показатели используются в качестве суррогатных и конечных клинических точек и используются при расчетах затрат на материальные запасы в виде коэффициентов частоты предоставления медицинских услуг и лекарственных препаратов.

2. При формировании списка используемых материальных запасов (лекарственных средств, перевязочного материала и т.д.) стоит учитывать стандартные терапевтические схемы, рекомендуемые существующими клиническими рекомендациями, международными руководствами по лечению, закреплённой документально текущей практикой центра ТГСК, что позволит создать усреднённую фармакоэкономическую модель.

3. Учет непрямых затрат может не проводиться при отсутствии цели демонстрации социально-экономических эффектов, производимых медицинской технологией.

4. Выбор способа моделирования, горизонта моделирования определяется исключительно целями и задачами исследователя и входными данными для расчёта затрат.

5. Метод фармакоэкономического моделирования является предпочтительным вследствие своей гибкости и прогнозирования дальнейших эффектов по сравнению с усреднением прямого расчета затрат на технологию по законченным случаям.

6. Фармакоэкономические исследования на основании фармакоэкономического моделирования необходимо использовать в финансово-экономических обоснованиях для регулирующих органов, подкрепляя клиническую эффективность используемых технологий здравоохранения.

7. Метод профилактики РТПХ путем проведения деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфида является менее наукоемким и соответствует стоимости квоты ВМП на ТГСК в отличие от метода TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

8. Более длительная госпитализация вследствие более позднего (отсроченного) приживления и повышенных рисков развития оРТПХ потенциально может приводить к снижению оборота койки и объемов ТГСК, что может решаться только четкой маршрутизацией пациентов. Соответственно методика PtCy повышает риски снижения доступности медицинской помощи, проведению ТГСК в неоптимальные сроки и может приводить к увеличению прямых затрат.

9. Непрямые затраты могут расти на отрезке больше 1 года в случае сохранения потребности в длительном уходе за ребенком законного представителя и роста трат федерального и регионального бюджетов на социальную поддержку таких семей через оплату листков нетрудоспособности и обеспечения ЛП и иными медицинскими изделиями.

10. Дополнительный ВВП с высокой долей вероятности и вследствие полученных клинических результатов будет выше при применении метода профилактики РТПХ с помощью TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции за счет сохранения более высокого качества жизни, на что косвенно указывает показатель ВБРиРТПХ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМПР – аналитическая модель принятия решений

англ. – английский

АТГ – антитимоцитарный глобулин

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВБРиРТПХ – выживаемость без рецидива и РТПХ

ВВП – внутренний валовый продукт

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

Гр – Грей

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

Д – донор

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Ж – женский

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

изд. – издание

ИЛ – интерлейкин

ИРК – иммунореконституция

испр. – исправленное

кг – килограммы

КМ – костный мозг

КОСГУ – классификация операций сектора государственного управления

КР – кумулятивный риск

КРез – клинический результат

КФГ – клиничко-фармакологическая группа

ЛП – лекарственный препарат

ЛХ – лимфома Ходжкина

М – Москва

м² – метр квадратный

мг – миллиграммы

М_е - медиана

МДС – миелодиспластический синдром

МКБ-10 – Международная классификация болезней 1-го пересмотра

Млн – миллион

Млрд – миллиард

ММФ – микофенолата мофетил

МНН – международное непатентованное название

МО – медицинская организация

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МРВ – модель распределенной (разделенной) выживаемости

Муж. – мужской

НЭК – независимый этический комитет

ОВ – общая выживаемость

ОЗ – общие затраты

ОЛ – острый лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, В и Т- клеточный

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина»

пер. – перевод

ПСКК – периферические стволовые клетки

Р – реципиент

ред. - редакция

РНК – рибоксинуклеиновая кислота

РТПО – реакция «трансплантат против опухоли» (РТПЛ («против лейкоза»), GVL (graft versus leukemia)

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

РФ – Российская Федерация

Соавт. – соавторы

США – Соединенные Штаты Америки

т.д. – так далее

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТОТ – тотальное облучение тела

Тыс. – тысяча (тысяч)

ФЗ – Федеральный закон

ФЭА – фармакоэкономический анализ

ФЭМ – фармакоэкономическое моделирование

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз

хрРТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

ЦМВ – цитомегаловирус

ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

AD – advantage disease, отсутствие ремиссии у пациента с гемобластозом

ВМТ – bone marrow transplantation, трансплантация костного мозга

CD – cluster of differentiation, cluster designation – номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека

Су – циклофосфамид

DALY – disability-adjusted life year, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности

ЕВМТ – European Society of bone marrow transplantation

GCP – good clinical practice, надлежащая клиническая практика

GETH – Grupo Español de Trasplante Hematológico y Terapia Celular, Испанская группа по ТГСК и клеточной терапии

GETMON – Grupo Español de Trasplante de Médula osea en niños, Испанская группа по ТКМ у детей

Harlo – haploidentical, гаплоидентичный донор

HLA – human leukocyte antigens, человеческие лейкоцитарные антигены, или система тканевой совместимости человека

HSC – hematopoietic stem cells, гемопоэтические стволовые клетки

IgG – иммуноглобулин G

in vitro – процесс происходящий вне живого организма («в стекле»)

in vivo – процесс, происходящий внутри живого организма

KIR – Killer cell immunoglobulin-like receptor, мембранный белок семейства иммуноглобулино-подобных рецепторов, представленных на естественных киллерах

MAGIC – Mount Sinai Acute GVHD International Consortium, алгоритм оценки оРТПХ

MHC – major histocompatibility complex, главный комплекс тканевой совместимости

MUD – match unrelated donor, неродственный совместимый донор

Off-label – препараты, принимаемые вне зарегистрированного в стране назначения (по возрасту или нозологии)

PtCy, РТСy – post-transplant cyclophosphamide, посттрансплантационный циклофосфамид; группа пациентов, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с профилактикой реакции «трансплантат» против хозяина» с его использованием

PTLD – post-transplant lymphoproliferative disease, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ)

QALY – quality-adjusted life year, год жизни с поправкой на качество

QHES – quality of health economic analyses, шкала оценки качества экономических исследований в здравоохранении

ResultD – результат анализа дисконтирования

TCD – T-cell depletion, деплеция Т-лимфоцитов

TCR – T-cell receptor, Т-клеточный рецептор; группа пациентов, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с профилактикой реакции «трансплантат» против хозяина» с использованием технологии TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции

TRM – transplant related mortality, смерть, ассоциированная с ТГСК

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хамаганова, Е. Г. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток /Е. Г. Хамаганова, Л. А. Кузьмина //Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64. – №. 2. – С. 175-187.
2. Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами: опыт одного центра / А. Б. Абросимов, Д. С. Блинов, Е. В. Блинова, М. А. Масчан // Acta Medica Eurasica. – 2023. – №. 1. – С. 1-10.
3. Costs of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States: a study using a large national private claims database / N. S. Majhail, L. W. Mau, E. M. Denzen, T. J. Arneson // Bone marrow transplantation. – 2013. – Vol. 48. – №. 2. – P. 294-300.
4. Preussler, J. M. Costs and cost-effectiveness of hematopoietic cell transplantation / J. M. Preussler, E. M. Denzen, N. S. Majhail // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 18. – №. 11. – P. 1620-1628.
5. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany / L. Mayerhoff, M. Lehne, L. Hickstein, [et al.] // Journal of comparative effectiveness research. – 2019. – Vol. 8. – №. 2. – P. 121-131.
6. The cost of hematopoietic stem-cell transplantation in the United States / M. S. Broder, T. P. Quock, E. Chang, [et al.] // American health & drug benefits. – 2017. – Vol. 10. – №. 7. – P. 366.
7. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens / A. M. Saito, C. Cutler, R. J. Soiffer, [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2008. – Vol. 14. – №. 2. – P. 197-207.
8. Healthcare utilization and financial impact of acute-graft-versus host disease among children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation / A. Ricci, Z. Jin, L. Broglie, [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 55. – №. 2. – P. 384-392.

9. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia / M. A. Maschan, L. N. Shelikhova, M. A. Ilushina, [et al.] // Bone marrow transplantation. – 2016. – Vol. 51. – №. 5. – P. 668-674.

10. Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\alpha\beta$ TCell-Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in Childhood Leukemia / L. N. Shelikhova, S. Glushkova, R. Nikolaev, [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2021. – Vol. 27. – №. 4. – P. 330. e1-330. e9.

11. Outcome of $\alpha\beta$ T cell-depleted transplantation in children with high-risk acute myeloid leukemia, grafted in remission / M. A. Maschan, L. N. Shelikhova, M. A. Ilushina, [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 55. – №. 1. – P. 256-259.

12. Transplantation in the onco-hematology field: focus on the manipulation of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells / N. Daniele, M. C. Scerpa, M. Caniglia, [et al.] // Pathology-Research and Practice. – 2012. – Vol. 208. – №. 2. – P. 67-73.

13. Lang, P. Haploidentical SCT in children: an update and future perspectives / P. Lang, R. Handgretinger // Bone Marrow Transplantation. – 2008. – Vol. 42. – №. 2. – P. S54-S59.

14. Tracking T-cell immune reconstitution after TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted hematopoietic cells transplantation in children / I. V. Zvyagin, I. Z. Mamedov, O. V. Tatarinova, [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – №. 5. – P. 1145-1153.

15. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH) / A. Pérez-Martínez, C. Ferreras, A. Pascual, [et al.] // American Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 95. – №. 1. – P. 28-37.

16. Bashey, A. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-

identical sibling donor / A. Bashey, S. R. Solomon // Bone marrow transplantation. – 2014. – Vol. 49. – №. 8. – P. 999-1008.

17. Государственный реестр предельных отпускных цен: сайт : некоммерч. интернет-версия. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 25.07.2023).

18. Российская Федерация. Правительство РФ. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи : Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 16.10.2019) // КонсультантПлюс. ВерсияПроф : офиц. сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 13.06.2023)

19. T-cell-Replete versus ex vivo T-cell-Depleted haploidentical haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia and other haematological malignancies / K. Kleinschmidt, L. Meng, A. Yanir, [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Vol. 9. – P. 794541.

20. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in children with high-risk leukemia using a reduced-intensity conditioning regimen and peripheral blood as the stem cell source / Á. M. Trujillo, A. J. Karduss, G. Suarez, [et al.]// Transplantation and Cellular Therapy. – 2021. – Vol. 27. – №. 5. – P. 427. e1-427. e7.

21. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults / H. J. Symons, M. Zahurak, Y. Cao, [et al.]// Blood Advances. – 2020. – Vol. 4. – №. 16. – P. 3913-3925.

22. Post-transplantation cyclophosphamide: from HLA-haploidentical to matched-related and matched-unrelated donor blood and marrow transplantation / L. Williams, F. Cirrone, K. Cole // Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 636.

23. Luznik, L. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation / L. Luznik, P. V. O'Donnell, E. J. Fuchs // *Seminars in oncology*. – WB Saunders, 2012. – Vol. 39. – №. 6. – P. 683-693.
24. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia / S. O. Ciurea, M.-J. Zhang, A. A. Bacigalupo, [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2015. – Vol. 126. – №. 8. – P. 1033-1040.
25. Скворцова, Ю.В. Реакция трансплантат против хозяина при аллогенных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей: встречаемость, клиническая структура, результат профилактики и терапия: специальность 14.00.29 «Гематология и переливание крови», специальность 14.00.09 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Скворцова Юлия Валериевна ; НИИ детской гематологии. – М., 2004 - 157 с.
26. Tiercy, J. M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? / J. M. Tiercy // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101. – №. 6. – P. 680.
27. Кучер, М. А. Роль и оптимизация трансфузиологической тактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкологических и гематологических больных: специальность: 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кучер Максим Анатольевич ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – СПб. – 2018. – С. 278.
28. Онкогематологическая помощь взрослому населению в России: социально-экономическое исследование / ФСТ, 2021. Данные в коммуникативных формате PDF. URL: <https://tinkovfund.org/research> (дата обращения 21.06.2023). Режим доступа: свободный.

29. Stringaris, K. The importance of natural killer cell killer immunoglobulin-like receptor-mismatch in transplant outcomes / K. Stringaris, A. J. Barrett // *Current Opinion in Hematology*. – 2017. – Vol. 24. – №. 6. – P. 489-495.
30. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia / R. L. Powles, H. E. M. Kay, H. M. Clink, [et al.] // *The Lancet*. – 1983. – Vol. 321. – №. 8325. – P. 612-615.
31. Luznik, L. High dose cyclophosphamide for GVHD prevention / L. Luznik, R. J. Jones, E. J. Fuchs // *Current opinion in hematology*. – 2010. – Vol. 17. – №. 6. – P. 493.
32. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide / L. Luznik, P. V. O'Donnell, H. J. Symons, [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2008. – Vol. 14. – №. 6. – P. 641-650.
33. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies / O. González-Llano, E. E. González-López, A. C. Ramírez-Cázares, [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2016. – Vol. 63. – №. 11. – P. 2033-2037.
34. Expansi3n/Datosmacro.com: Информационно-справочная система по макроэкономическим показателям стран мира: некоммерч. интернет-версия. – URL: <https://datosmacro.expansion.com/paises/mexico> (дата обращения: 26.06.2023).
35. Pediatric unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide and reduced intensity, TBI-free conditioning regimens in salvage transplantations / E. Wawrzyniak-Dzierzek, K. Gajek, A. Slezak, [et al.] // *Advances in Clinical & Experimental Medicine*. – 2019. – Vol. 28. – №. 9.
36. T-cell depletion of allogeneic bone marrow using anti- $\alpha\beta$ TCR monoclonal antibody: Prevention of graft-versus-host disease without affecting engraftment potential in rats / M. Neipp, B. G. Exner, D. Maru, [et al.] // *Experimental hematology*. – 1999. – Vol. 27. – №. 5. – P. 860-867.

37. The role of $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ -T-cells in allogeneic donor marrow on engraftment, chimerism, and graft-versus-host disease / Y. Huang, D. E. Cramer, M. B. Ray, [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 72. – №. 12. – P. 1907-1914.
38. Human $\gamma\delta$ T cells from G-CSF-mobilized donors retain strong tumoricidal activity and produce immunomodulatory cytokines after clinical-scale isolation / M. Otto, R. C. Barfield, R. Iyengar, [et al.] // *Journal of Immunotherapy*. – 2005. – Vol. 28. – №. 1. – P. 73-78.
39. Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased $\gamma\delta$ T cells after partially mismatched related donor bone marrow transplantation / K. T. Godder, P. J. Henslee-Downey, J. Mehta, [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2007. – Vol. 39. – №. 12. – P. 751-757.
40. Increased frequency of TCR gamma delta+ T cells in disease-free survivors following T cell-depleted, partially mismatched, related donor bone marrow transplantation for leukemia / L. S. Lamb Jr, P. J. Henslee-Downey, R. S. Parrish, [et al.] // *Journal of hematotherapy*. – 1996. – Vol. 5. – №. 5. – P. 503-509.
41. A large-scale method for the selective depletion of $\alpha\beta$ T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation / S. Chaleff, M. Otto, R. C. Barfield, [et al.] // *Cytotherapy*. – 2007. – Vol. 9. – №. 8. – P. 746-754.
42. Бурмейстер, Г.-Р. Наглядная иммунология/ Г.-Р. Бурмейстер, А. Пецутто; пер. с англ. – 3-е изд., испр. – М: Бином. Лаборатория знаний, 2014. – 320 с.: ил. – ISBN 978-5-99-631731-8 - Текст: непосредственный.
43. TCR $\alpha\beta$ +/ $CD19$ + cell depletion in haploidentical hematopoietic allogeneic stem cell transplantation: a review of current data / K. Sahasrabudhe, M. Otto, P. Hematti, V. Kenkre // *Leukemia & lymphoma*. – 2019. – Vol. 60. – №. 3. – P. 598-609.
44. Results of a multicenter phase I/II trial of TCR $\alpha\beta$ and CD19-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for adult and pediatric patients / W. A. Bethge, M. Eyrich, S. Mielke, [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2022. – Vol. 57. – №. 3. – P. 423-430.
45. Благов, С. Л. Инфузии Т-лимфоцитов памяти в низких дозах у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции

αβ Т-лимфоцитов: специальность: 3.1.28 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Благов Сергей Львович ; ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России – М., 2021 - 135 с.

46. Khera N. Economics of hematopoietic cell transplantation/ N. Khera, S. B. Zeliadt, S. J. Lee // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2012. – Vol. 120. – №. 8. – P. 1545-1551.

47. Costs of pediatric allogeneic hematopoietic-cell transplantation / N. S. Majhail, J. M. Mothukuri, M. L. MacMillan, [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2010. – Vol. 54. – №. 1. – P. 138-143.

48. Outpatient-based bone marrow transplantation for hematologic malignancies: cost saving or cost shifting? / J. D. Rizzo, G. B. Vogelsang, S. Krumm, [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 1999. – Vol. 17. – №. 9. – P. 2811-2811.

49. Lower costs associated with hematopoietic cell transplantation using reduced intensity vs high-dose regimens for hematological malignancy / A. M. Saito, D. Zahrieh, C. Cutler, [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2007. – Vol. 40. – №. 3. – P. 209-217.

50. The costs and cost-effectiveness of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia / Y. F. Lin, D. R. Lairson, W. Chan, [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2010. – Vol. 16. – №. 9. – P. 1272-1281.

51. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic diseases: clinical outcomes, quality of life, and costs / S. J. Lee, D. Zahrieh, E. P. Alyea, [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2002. – Vol. 100. – №. 8. – P. 2697-2702.

52. Predicting costs of stem-cell transplantation / S. J. Lee, N. Klar, J. C. Weeks, J. H. Antin // *Journal of clinical oncology*. – 2000. – Vol. 18. – №. 1. – P. 64-64.

53. Svahn, B. M. Treatment costs and survival in patients with grades III-IV acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

during three decades / B. M. Svahn, O. Ringdén, M. Remberger // *Transplantation*. – 2006. – Vol. 81. – №. 11. – P. 1600-1603.

54. Costs of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / B. M. Svahn, O. Alvin, O. Ringdén, [et al.] // *Transplantation*. – 2006. – Vol. 82. – №. 2. – P. 147-153.

55. Economic analysis of a randomized clinical trial to compare filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor-cell transplantation and autologous bone marrow transplantation in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma / T. J. Smith, B. E. Hillner, N. Schmitz, [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – Vol. 15. – №. 1. – P. 5-10.

56. Economic analysis of unrelated allogeneic bone marrow transplantation: results from the randomized clinical trial of T-cell depletion vs unmanipulated grafts for the prevention of graft-versus-host disease / G. De Lissovoy, D. Hurd, S. Carter, [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2005. – Vol. 36. – №. 6. – P. 539-546.

57. National health spending in 2007: slower drug spending contributes to lowest rate of overall growth since 1998 / M. Hartman, A. Martin, P. McDonnell, A. Catlin // *Health Affairs*. – 2009. – Vol. 28. – №. 1. – P. 246-261.

58. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: results from a prospective, multicenter, French study / H. Espérou, A. Brunot, F. Roudot-Thoraval, [et al.] // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77. – №. 12. – P. 1854-1858.

59. Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia / C. Cordonnier, S. Maury, H. Esperou, [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2005. – Vol. 36. – №. 7. – P. 649-654.

60. Costs of hematopoietic cell transplantation: comparison of umbilical cord blood and matched related donor transplantation and the impact of posttransplant complications / N. S. Majhail, J. M. Mothukuri, C. G. Brunstein, D. J. Weisdorf // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2009. – Vol. 15. – №. 5. – P. 564-573.

61. Hematopoietic stem cell transplants for chronic myeloid leukemia in Europe—impact of cost considerations / A. Gratwohl, H. Baldomero, A. Schwendener, [et al.] // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21. – №. 3. – P. 383-386.

62. Ruiz-Delgado, G. J. A Mexican way to cope with stem cell grafting / G. J. Ruiz-Delgado, G. J. Ruiz-Argüelles // *Hematology*. – 2012. – Vol. 17. – №. sup1. – P. s195-s197.
63. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations / A. Laupacis, D. Feeny, A. S. Detsky, P. X. Tugwell // *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. – 1992. – Vol. 146. – №. 4. – P. 473.
64. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020 / A. B. Mariotto, K. R. Yabroff, Y. Shao, [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2011. – Vol. 103. – №. 2. – P. 117-128.
65. Administrative claims data for economic analyses in hematopoietic cell transplantation: challenges and opportunities / J. M. Preussler, L.-W. Mau, N. S. Majhail, C. L. Meyer, [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 22. – №. 10. – P. 1738-1746.
66. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономика: Учебное пособие / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик. – Ростов н/Д: Феникс, 2018. – 237, [1] с.: ил. - (Высшее медицинское образование). – ISBN 978-5-222-30342-9 – Текст: непосредственный.
67. Использование фармакоэкономического моделирования при экономической оценке новых лекарственных препаратов / И. С. Крысанов, В. Ю. Ермакова, А. В. Заборовский, К. Г. Гуревич // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2017. – №. 1. – С. 78-83.
68. Российская Федерация. Правительство РФ. Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи : Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) // КонсультантПлюс. ВерсияПроф. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ (дата обращения: 24.07.2023)
69. Clinical trajectories, healthcare resource use, and costs of long-term hematopoietic stem cell transplantation survivors: a latent class analysis / J. Zhou, E. A.

Nutescu, J. Han, G. S. Calip // *Journal of Cancer Survivorship*. – 2020. – Vol. 14. – P. 294-304.

70. Куликов, А. Ю. Методология моделирования в фармакоэкономике / А. Ю. Куликов, Т. Т. Нгуен, А. В. Тихомирова // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2011. – Т. 4. – №. 4. – С. 8-17.

71. Крысанов, И. С. Основные принципы моделирования «Перехода состояний» в клинико-экономическом анализе И. С. Крысанов, Н. Д. Бунтян // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2013. – №. 1. – С. 54-56.

72. Крысанов, И. С. Введение в фармакоэкономическое моделирование / И. С. Крысанов // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2008. – №. 1. – С. 7-9.

73. Ягудина, Р. И. Моделирование выживаемости в фармакоэкономических исследованиях: модель Маркова и модель разделённой выживаемости / Р. И. Ягудина, В. В. Бабий // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2017. – Т. 5. – №. 2. – С. 13-17.

74. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling / C. Williams, J. D. Lewsey, D. F. Mackay, A. H. Briggs, [et al.] // *Medical Decision Making*. – 2017. – Vol. 37. – №. 4. – P. 427-439.

75. Hoyle, M. W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies / M. W. Hoyle, W. Henley // *BMC medical research methodology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 1-14.

76. Роль фармакоэкономических исследований в управлении качеством лекарственной помощи: Коллективная научная монография / Е. В. Алакаева, И. В. Гаммель, Д. Е. Баранов [и др.]. – Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2015. – С. 162

77. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа "затраты-эффективность" / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, И. В. Сороковиков // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2014. – Т. 2. – №. 2. – С. 23-27.

78. Ягудина, Р. И. Основы фармакоэкономического анализа / Р. И. Ягудина, Р. С. Скулкова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2011. – №. 2. – С. 56-59.

79. WMA declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects, 2022. Финляндия, Хельсинки. Данные в формате PDF. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (дата обращения: 20.07.2023). Режим доступа: свободный.

80. Бюллетень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации / Высшая аттестационная комиссия Министерства образования Российской Федерации. – М., 2002. – № 3 (сентябрь). – 48 с.

81. E6(R2) Good clinical practice: integrated addendum to ICH E6(R1), 2018. США, Сильвер-Спринг. Данные в формате PDF. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1> (дата обращения 17.05.2023). Режим доступа: свободный.

82. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика : нац. стандарт Российской Федерации : утвержден и введен в действие приказом Федер. агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст : введен впервые : дата введения 01.04.2006. // Федер. агентство по техническому регулированию и метрологии : офиц. сайт. URL: https://www.gost.ru/portal/gost/home/standarts/catalognational?portal:componentId=3503536e-2ac1-4753-8ed1-09a92fee02de&portal:isSecure=false&portal:portletMode=view&navigationalstate=JBPNS_r00ABXc6AAZhY3Rpb24AAAABABBBjb25jcmV0ZURvY3VtZW50AAZkb2NfaWQAAAABAUAxMTEwOAAHX19FT0ZfXw** (дата обращения: 23.05.2023)

83. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон N 61-ФЗ : [принят Государственной Думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года] // КонсультантПлюс.

ВерсияПроф. : URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения 02.09.2023).

84. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении правил надлежащей клинической практики : приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 200н // КонсультантПлюс. ВерсияПроф : URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764 (дата обращения 02.09.2023).

85. Справочник лекарственных средств «Видаль» : сайт: некоммерч. интернет-версия. – URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 27.08.2023)

86. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review / M. K. Mateos, T. A. O'Brien, C. Oswald, [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2013. – Vol. 60. – №. 9. – P. 1520-1527.

87. Lee, S. J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease / S. J. Lee // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2017. – Vol. 129. – №. 1. – P. 30-37.

88. EBMT– NIH– CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment / H. M. Schoemans, S. J. Lee, J. L. Ferrara, [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2018. – Vol. 53. – №. 11. – P. 1401-1415.

89. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report / M. H. Jagasia, H. T. Greinix, M. Arora, [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – №. 3. – P. 389-401. e1.

90. Diaby, V. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial / V. Diaby, G. Adunlin, A. J. Montero // *Pharmacoeconomics*. – 2014. – Vol. 32. – P. 101-108.

91. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов

профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.05.2023 № 245н // Российская газета: офиц. сайт. URL: <https://rg.ru/documents/2023/06/15/minzdrav-prikaz245-site-dok.html> (дата обращения: 15.07.2023).

92. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации : приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 августа 2015 г. №556 // Министерство здравоохранения РФ : офиц. сайт. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9369-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-13-avgusta-2015-g-556-ob-utverzhdanii-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-raschetu-finansovyh-zatrat-na-okazanie-meditinskoy-pomoschi-po-kazhdomu-protokolu-klinicheskoy-aprobatsii-metodov-profilaktiki-diagnostiki-lecheniya-i-reabilitatsii> (дата обращения: 15.07.2023).

93. Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians: рекомендации для врачей / Fred Hutchinson Cancer Center, 2023. Данные в коммуникативном формате PDF. URL: https://www.fredhutch.org/content/dam/www/research/patient-treatment-and-support/ltfu/LTFU_HSCT_guidelines_physicians.pdf (дата обращения 01.09.2023). Режим доступа: свободный.

94. Ягудина, Р. И. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях/ Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, И. В. Новиков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Т. 3. – №. 4. – С. 8-12.

95. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies: 7 ed. / E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger ; Cham, Switzerland:

Springer Nature Switzerland AG, 2019. – 702 p. – ISBN 978-3-030-02277-8. – Текст: непосредственный.

96. GRFS and CRFS in alternative donor hematopoietic cell transplantation for pediatric patients with acute leukemia / R. S. Mehta, S. G. Holtan, T. Wang, [et al.] // Blood Advances. – 2019. – Vol. 3. – №. 9. – P. 1441-1449.

97. Mayerhofer, C. Current treatment of juvenile myelomonocytic leukemia / C. Mayerhofer, C. M. Niemeyer, C. Flotho // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – №. 14. – P. 3084.

98. Индексы потребительских цен на товары и услуги по Российской Федерации, федеральным округам и субъектам Российской Федерации (с 1992 г.) : база данных / Росстат, 2023. Данные в коммуникативных форматах xls, doc. URL:<https://rosstat.gov.ru/statistics/price> (дата обращения: 12.08.2023). Режим доступа: свободный.

99. Меры социальной поддержки детей-инвалидов : база данных / Росстат, 2023. Данные в коммуникативных форматах xls, doc. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (дата обращения: 12.08.2023). Режим доступа: свободный.

100. Российская Федерация. Законы. Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством : Федеральный закон N 255-ФЗ : [принят Государственной Думой 20 декабря 2006 года : одобрен Советом Федерации 27 декабря 2006 года] // КонсультантПлюс. ВерсияПроф. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/ (дата обращения: 03.08.2023).

101. Российская Федерация. Правительство РФ. Об утверждении Положения об особенностях порядка исчисления пособий по временной нетрудоспособности, по беременности и родам, ежемесячного пособия по уходу за ребенком гражданам, подлежащим обязательному социальному страхованию на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством : Постановление Правительства РФ от 11.09.2021 N 1540 // КонсультантПлюс. ВерсияПроф. URL:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395389/ (дата обращения 03.08.2023).

102. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991-2023 гг. : база данных / Росстат, 2023. Данные в коммуникативных форматах xls, doc. URL: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries (дата обращения: 12.08.2023). Режим доступа: свободный.

103. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies / C. F. Chiou, J. W. Hay, J. F. Wallace, [et al.] // *Medical care.* – 2003. – P. 32-44.

104. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES / J. J. Ofman, S. D. Sullivan, P. J. Neumann, [et al.] // *Journal of Managed Care Pharmacy.* – 2003. – Vol. 9. – №. 1. – P. 53-61.

105. Shaya, F. T. Summary quality scores for pharmacoeconomic studies: balancing validity with need /F. T. Shaya, C. A. Lyles // *Journal of Managed Care Pharmacy.* – 2003. – Vol. 9. – №. 1. – P. 87-88.

106. Motheral, B. R. Assessing the value of the quality of health economic studies (QHES) / B. R. Motheral // *Journal of Managed Care Pharmacy.* – 2003. – Vol. 9. – №. 1. – P. 86-87.

107. Review of Pharmacoeconomic Studies in Russian Cancer Research: An Outside View / S. Djalalov, D. Djalalova, M. Krahn, N. Matveev, [et al.] // *Value in health regional issues.* – 2019. – Vol. 19. – P. 138-144.

108. Смит, Адам. Исследование о природе и причинах богатства народов; [пер. с англ. П. Клюкина]/ А. Смит; – Москва: Эксмо, 2020. – 1056 с.; ISBN 978-5-17-114199-9. – Текст : непосредственный.

109. Клинические случаи клиники факультетской терапии им. С. П. Боткина: многогранность ревматологической патологии / Д. С. Аганов, М. П. Блохин, А. Р. Белогуров [и др.] ; Под редакцией И. С. Свинцицкой, В. В. Тыренко. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2023. – 207 с. – ISBN 978-5-699-84994-9. – Текст: непосредственный.

110. Алгоритм ведения онкогематологических пациентов при проведении гемотрансфузий / Ю. В. Шатохин, Э. Е. Кудинова, Е. В. Рябикина [и др.] // Главный врач Юга России. – 2018. – №. 2 (60). – С. 56-61.

111. Моисеев, И. С. Совершенствование методов профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина»: специальность : 14.01.21 «Гематология и переливание крови»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Моисеев Иван Сергеевич ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – СПб. - 2019.- 47 С.

112. DiMaggio, E. Acute graft-versus-host disease: Emerging insights and updates into detection, prevention, and treatment / E. DiMaggio // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. – 2020. – Vol. 40. – №. 8. – P. 788-807.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Расчет трудозатрат для расчёта оплаты труда работникам, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи

Основной персонал/Занятость	Время на 1 день, 1 осмотр, 1 процедуру , 1 манипуляцию в день (минут)	Количество осмотров, процедур , манипуляций на курс лечения и дней лечения	Время (час.) на курс лечения - __ дней
1	2	3	4
ВРАЧИ			
Врач-онколог (лечащий) - в день по нормативам на 1 пролеченного - 80 минут; за 14 дней - 1 120 минут.			
Врач-онколог (дежурный) - в день на 1 пролеченного - 30 минут; за 14 дней - 420 минут.			
ИТОГО			
Заведующий отделением - обход и консультация - по 20 минут (2 раза в неделю); обсуждение лечения - по 3 минуты (ежедневно); за 14 дней - 420 минут.			
Консилиум, обход, консультация, обсуждение лечения главного врача или заместителя директора - по 21 минуте (1 раз в неделю)			
ИТОГО			0,0
Средний медицинский персонал			
Медицинская сестра постовая норматив - в день - 80 минут; за 14 дней - 1 120 минут.			

Продолжение Таблицы А.1

1	2	3	4
Медицинская сестра процедурная - в день - 14,5 минут; за 14 дней - 203 минуты.			
Медицинская сестра - анестезистка (при биопсии) - 60 минут (1 раз в 14 дней)			
ИТОГО			0,00
Лаборант патологоанатомической лаборатории (проведение анализов) - 120 минут (за 14 дней)			
Лаборант бактериологической лаборатории, лаборант клинико- диагностической лаборатории, лаборант лаборатории цитогенетики (проведение анализов) - 460 минут (за 14 дней)			
Рентген - лаборант - 60 минут (за 14 дней)			
Лаборант (проведение компьютерной томографии; магнитно -резонансной терапии) - 60 минут (за 14 дней)			
ИТОГО			0,0
Основной персонал ИТОГО			
Примечание – в таблице необходимо указать занятость всех работников (время (час.) на курс лечения, количество осмотров, процедур, манипуляций на курс лечения и дней лечения.			

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Расчет данных стоимости лечения 1 (одного) пациента

Лабораторные, инструментальные исследования и манипуляции												
№ п/п	Наименование		Усредненная частота предоставления		Усредненная кратность применения		Стоимость единицы (руб.)		Стоимость (руб.)			
1	...											
Лечение пациента												
№ п/п	Наименование		Усредненная частота предоставления		Усредненная кратность применения		Стоимость единицы (руб.)		Стоимость (руб.)			
1	...											
Применение компонентов крови												
№ п/п	Наименование препарата		Единица измерения		Суточная доза		Прод-ть применения		Медианная суммарная доза		Стоимость за ед. (руб.)	Стоимость (руб.)
1	...											
Применение лекарственных препаратов, медицинских изделий, не входящих в стоимость койко-дня												
№ п/п	Наименование	Лек. форма	Единица измерения	Сут. доза	Прод-ть Применения	Сум. доза	Втор. упак.	Кол-во втор. упак.	Усред. частота предоставления	Усредненн ая кратность	Стоимос ть 1 ед. втор. упак. (руб.)	Стоимо сть (руб.)
1	...											