

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

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Блинов Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Омельяновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» апреля 2024 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является предпочтительным и потенциально излечивающим методом лечения многих гематологических заболеваний высокого риска [Хамаганова Е.Г., Кузьмина Л.А., 2019]. Однако, это узкоспециализированная, ресурсоемкая и дорогостоящая медицинская технология, сутью которой является введение в организм человека биомедицинского клеточного продукта (БМКП) – высокотехнологичного лекарственного препарата – после специальной подготовки.

Несмотря на то, что данный вид лечения по сравнению с другими является достаточно редким, ТГСК входила в десятку процедур с самым высоким ростом больничных расходов с 2004 г. по 2007 г. в США [Абросимов А.Б. и др., 2023], а общенациональные расходы на госпитализацию по поводу данной операции увеличились с 694 млн долларов США до 1,3 млрд долларов США за этот период времени [Majhail N. S. et al., 2013].

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 непрямых расходов при подсчете, включения в расчет предтрансплантационного этапа, подразумевающего под собой дорогостоящее обследование, стоимость лечения осложнений ТГСК [Majhail N. S. et al., 2013; Preussler J. M., Denzen E. M., Majhail N. S., 2012]. 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 [Majhail N. S. et al., 2013; Preussler J. M., Denzen E. M., Majhail N. S., 2012; Mayerhoff L. et al., 2019]. Медианной в настоящий момент считается стоимость в 289 283 долларов США для миелоаблативного режима кондиционирования и 100 дней госпитализации [Broder M. S. et al., 2017]. Известно также, что стоимость прямых расходов больше в педиатрической практике по сравнению со взрослой [Majhail N. S. et al., 2013]. К сожалению, отечественных публикаций по заявленной теме диссертационного исследования не найдено.

Говоря об осложнениях ТГСК, каждое из которых согласно А.М. Saito и соавт. [Saito A. M. et al., 2008] 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. [Ricci A. et al., 2020], 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. Стоимость лечения пациентов с острой РТПХ доходила до 200 тыс. долларов США, не говоря уже о том, что качество жизни и выживаемость таких пациентов были значительно ниже [Ricci A. et al., 2020]. 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 [Majhail N. S. et al., 2013; Saito A. M. et al., 2008]. 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 гемобластомами. 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 [Maschan M. et al., 2016; Shelikhova L. et al., 2021; Maschan M. et al., 2020]. Несмотря на то, что деплеция $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов является относительно новым методом *ex vivo* обработки трансплантата для снижения риска развития РТПХ, в России на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в рамках педиатрической практики данный вариант на протяжении долгих лет являлся базовым профилактическим относительно РТПХ методом, существенно расширившим возможности использования гаплоидентичных доноров [Maschan M. et al., 2016; Shelikhova L. et al., 2021; Maschan M. et al., 2020]. Кроме эффективности в отношении профилактики РТПХ, TCR $\alpha\beta$ -деплеция обеспечивает более быстрое приживление трансплантата и достаточный эффект «трансплантат против лейкоза» [Абросимов А.Б. и др., 2023; Maschan M. et al., 2016; Maschan M. et al., 2020; Daniele N. et al., 2012; Lang P., Handgretinger R., 2008]. Одним из существенных лимитирующих факторов использования данного метода является более поздняя иммунореконституция, высокая частота реактивации вирусных инфекций, в том числе цитомегаловирусной (ЦМВ) виремии [Абросимов А.Б. и др., 2023; Daniele N. et al., 2012; Lang P., Handgretinger R., 2008; Zvyagin I. V. et al., 2017; Pérez-Martínez A. et al., 2020]. В качестве альтернативного метода во взрослой практике [Bashey A., Solomon S. R., 2014], а в последние годы и в педиатрической [Pérez-Martínez A. et al., 2020; Kleinschmidt K. et al., 2021; Trujillo Á. M.

et al., 2021; Symons H. J. et al., 2020] всё шире применяется *in vivo* деплеция с использованием высоких доз циклофосфида (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 [Абросимов А.Б. и до., 2023; Williams L. et al., 2020]. Сочетание данного метода профилактики РТПХ с кондиционированием со сниженной интенсивностью, согласно международным данным, дает чуть более медленное приживление трансплантата, умеренную частоту клинически значимой РТПХ и высокую противоопухолевую активность [Абросимов А.Б. и др., 2023; Bashey A., Solomon S. R., 2014; Williams L. et al., 2020; Luznik L., O'Donnell P. V., Fuchs E. J. , 2012; Ciurea S. O. et al., 2015]. 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 [Bashey A., Solomon S. R., 2014].

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 [Абросимов А.Б. и др., 2023].

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 циклофосфида) 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 циклофосфида.
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 циклофосфида.
4. Сравнить фармакоэкономическую эффективность двух методов профилактики РТПХ – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфида.
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.

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: кумулятивные риски развития трансплантационно-ассоциированной летальности, рецидива, острой РТПХ II-IV степени, острой РТПХ III-IV степени, хронической РТПХ, приживления трансплантата и его медианные срок, медианные сроки иммунореконституции, кумулятивные риски реактивации вирусных инфекций и их медианные сроки; истинные конечные точки: общая, бессобытийная выживаемость и выживаемость без рецидива и РТПХ на основании анализа выживаемости 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 фармакоэкономической 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: TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосамида. 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 запатентованной автором программы для ЭВМ, собранные за период с мая 2013 по январь 2021 гг в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 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, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов 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 циклофосфида 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 циклофосфида 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 циклофосфида обусловлен увеличением прямых затрат за счет более частого развития острой клинически значимой РТПХ.

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 задачи 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в полном соответствии с этическими и деонтологическими принципами, изложенным в Хельсинкской Декларации и решении экспертного совета Высшей аттестационной комиссии (ВАК) по медицине, стандартом надлежащей клинической практики (Good clinical practice – GCP), Федеральным законом от 12 апреля 2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Фармакоэкономическое исследование проведено на когорте пациентов численностью 101 ребенок, обладавшей следующими характеристиками: медиана наблюдения 3,6 года, медиана 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.

Для подборки сопоставимых групп был использован метод случайных чисел из ретроспективного пула пациентов, которым была проведена ТГСК в период времени с мая 2013 по январь 2021 года таким образом, чтобы на конец периода 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. Сравнительная характеристика пациентов в полученных группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов в группах методов профилактики РТПХ, $\alpha=0,05$

Параметр	PtCy			TCR			P
	n	Медиана	Диапазон	n	Медиана	Диапазон	
1	2	3	4	5	6	7	8
Период наблюдения	май 2013 – январь 2021						
1	2	3	4	5	6	7	8
Количество пациентов	39			62			
Наблюдение выживших, гг		5,1	0-6,7		3,6	0-6,8	
Возраст пациента, годы		8,5	2-18		7,3	0-20	0,964
Возраст донора		36	16-51		33,5	3-50	0,048
Параметр	PtCy (n=39)			TCR (n=62)			P
	n	%		n	%		
Мужской пол	27			34			0,329
Женский пол	12			28			
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							
Harlo	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	

Дальнейший дизайн исследования включал несколько последовательных этапов. На первом этапе была выполнена проверка полученных данных и выполнен тест совместимых пар

(matched pair analysis). По результатам выполнения этапа была подтверждена случайность сформированных групп в полученной когорте (рисунок 1). На втором этапе произведен расчет показателей клинической эффективности. Точками, ограничивающими анализ клинических данных, были: дата смерти пациентов, дата последнего наблюдения для живых пациентов с/без рецидива, с/без наличием осложнений ТГСК.

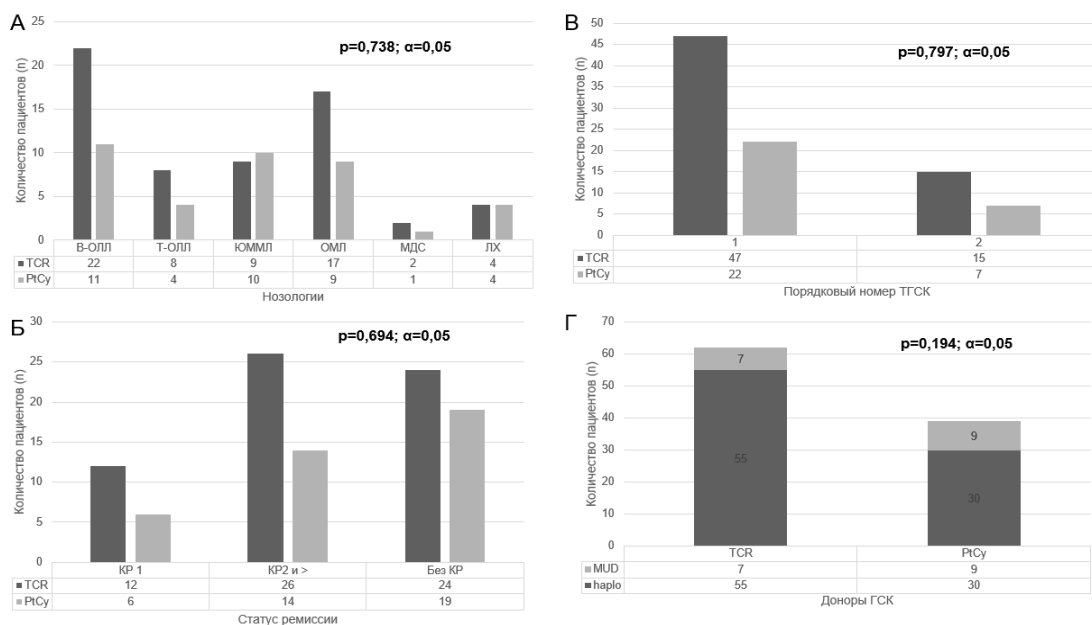


Рисунок 1 – Результаты теста Фишера, U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Вилкоксона при проведении теста совпадающих пар в подобранных группах пациентов: А. Нозологические единицы; Б. Статус заболевания до ТГСК; В. Порядковый номер ТГСК

Вероятность ОВ, БСВ, ВБРиРТПХ оценивали по методу Каплана-Майера на момент последнего наблюдения, без учета конкурирующих событий. Оценка вероятности приживления/неприживления трансплантата, развития острой и хронической РТПХ, реактивации вирусных инфекций, ассоциированной с ТГСК смерти, проводились с помощью метода кумулятивной вероятности с учетом конкурирующих рисков с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При анализе вероятности смерти, ассоциированной с ТГСК, смерть от рецидива служила конкурирующим событием. Расчетным периодом для анализа выживаемости и кумулятивных вероятностей развития осложнений, в том числе смерти, ассоциированной с ТГСК, являлся весь срок наблюдения за пациентами. При оценке кумулятивной вероятности реактивации вирусных инфекций ограничивался медианой иммунорекогнитуции по группам.

Третий этап включал построение фармакоэкономической модели Маркова с последующим проведением фармакоэкономического анализа. Для формирования модели в качестве марковских состояний были выбраны следующие суррогатные клинические точки: приживление/неприживление трансплантата, рецидив основного заболевания, оРТПХ, хрРТПХ,

реактивация вирусных инфекций. Использованы 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.

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 подобранных группах, а также случайность отбора пациентов в когорту.

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 прямых затрат использована модель Маркова и методология расчета затрат для протоколов клинической апробации методов, результаты протестированы с помощью однофакторного детерминированного анализа чувствительности [Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Новиков И. В., 2010]. Для расчета непрямых затрат использованы доступные статистические данные по Российской Федерации.

Результаты исследования

Клинические результаты, выступающие в качестве конечных точек, в двух группах были сопоставимы по большинству показателей и представлены в таблице 2. Значительная разница была достоверно получена в скорости приживления трансплантата: медиана приживления в группе PtCy – для лейкоцитов составила 20 дней, для тромбоцитов – 27 дней, в группе TCR – для лейкоцитов 16 дней, для тромбоцитов – 17 дней, $p < 0,05$ в обоих случаях. Также достоверно значимыми были различия в результатах кумулятивного риска развития оРТПХ и зависимом от развития данного осложнения показателя ВБРиРТПХ, что продемонстрировано на рисунке 2.

Таблица 2 – Характеристика конечных точек в исследуемых группах

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
1	2	3	4
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

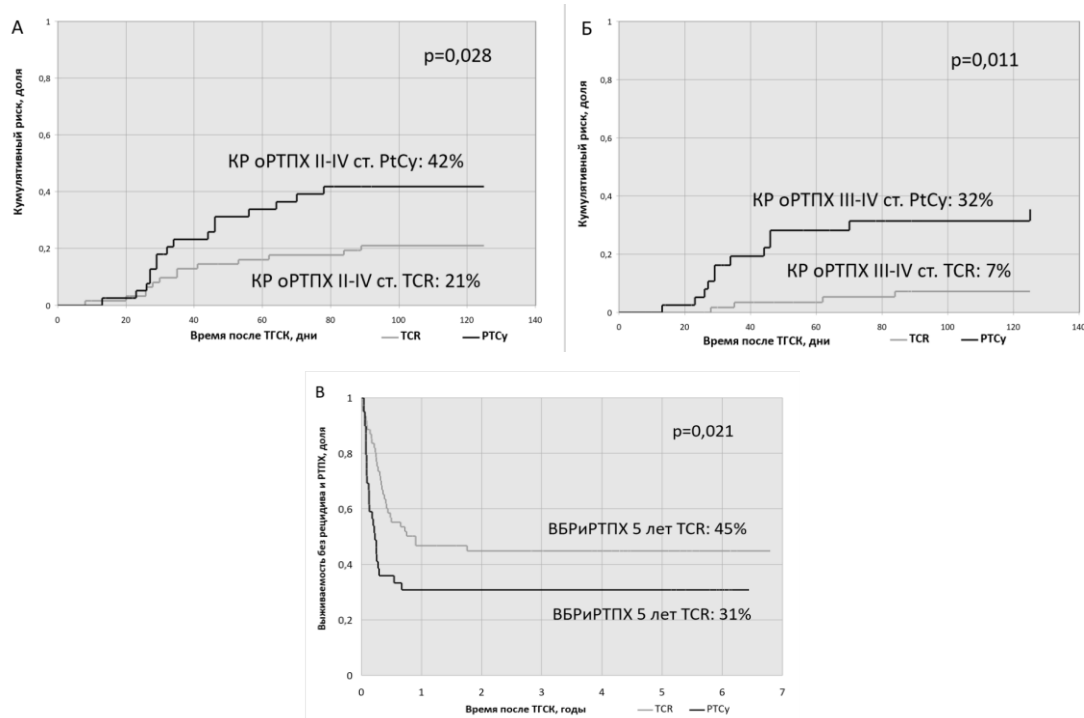


Рисунок 2 – Характеристика конечных точек в двух группах TCR и PtCy: А - кумулятивный риск развития острой РТПХ II-IV, Б - кумулятивный риск развития острой тяжелой РТПХ III-IV стадии, В - 5-летняя выживаемость без рецидива и РТПХ

Модель Маркова 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

(рисунок 3). В зависимости от вероятностей перехода изменяется объем применения медицинских услуг и лекарственных препаратов, иных средств, используемых у пациентов после ТГСК. Горизонт моделирования 1 год.

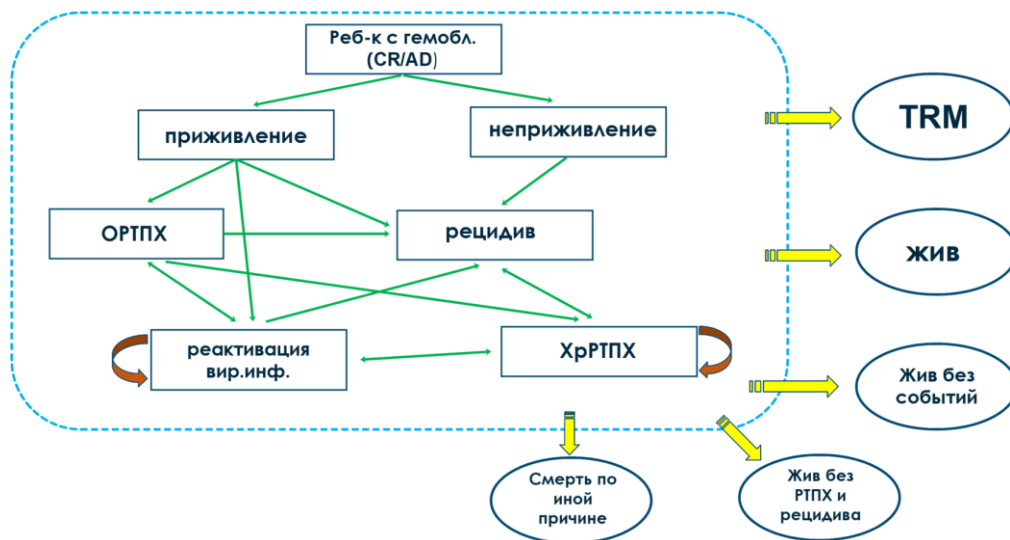


Рисунок 3 – Модель Маркова для пациента детского возраста, перенесшего ТГСК по поводу онкогематологического заболевания

Прямые затраты для метода профилактики РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфида 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. Также произведен расчет по периодам: в первый период (до 30 суток после ТГСК) значительно более дорогой по прямым затратам была технология TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции: 4 146,317 тыс. руб. против 3 306,914 тыс. руб. для технологии посттрансплантационного циклофосфида. Однако, в дальнейшем происходило выравнивание стоимости прямых затрат за счет большего количества случаев развития острой тяжелой РТПХ для метода профилактики РТПХ путем применения посттрансплантационного циклофосфида: 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, что в итоге сделало на отрезке 1 года более экономически выгодным метод TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

Непрямые затраты были сопоставимы и составили 422,387 тыс. рублей за 1 год лечения и рассчитаны на основании статистических данных в области социальной политики в Российской Федерации (Росстат). Оценка реальных затрат собственных средств домохозяйств и средств благотворительных фондов, применительно к детям с онкогематологическими заболеваниями, перенесшими ТГСК на всех ее этапах, не проводилась.

Для анализа «минимизации затрат», «затраты-эффективность», в том числе с учетом ежегодного дисконтирования на период 5 лет, инкрементального анализа «затраты-эффективность» применены показатели ОВ, БСВ и ВВРиРТПХ (таблица 3).

Таблица 3 – Клинические результаты и результаты анализа «затраты-эффективность», в том числе с учетом ежегодного дисконтирования на период 5 лет, инкрементального анализа «затраты-эффективность»

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
TCR	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
	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	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

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.

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 циклофосфида CER БСВ и ВБРИРТПХ был равен 148 514,58 рублей и 239 539,65 рублей. Особенно хотелось бы выделить показатель коэффициента «затраты-эффективность» для ВБРИРТПХ, так как в этом случае разница 1% эффективности была максимальной. Технология профилактики РТПХ методом посттрансплантационного циклофосфида была дороже на 88 380,49 рублей за 1% эффективности. Обращает на себя внимание, что в период 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 циклофосфида 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%) [Ягудина Р.И., 2018]. 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 циклофосфида – 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 непрямых 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% (рисунки 4, 5).

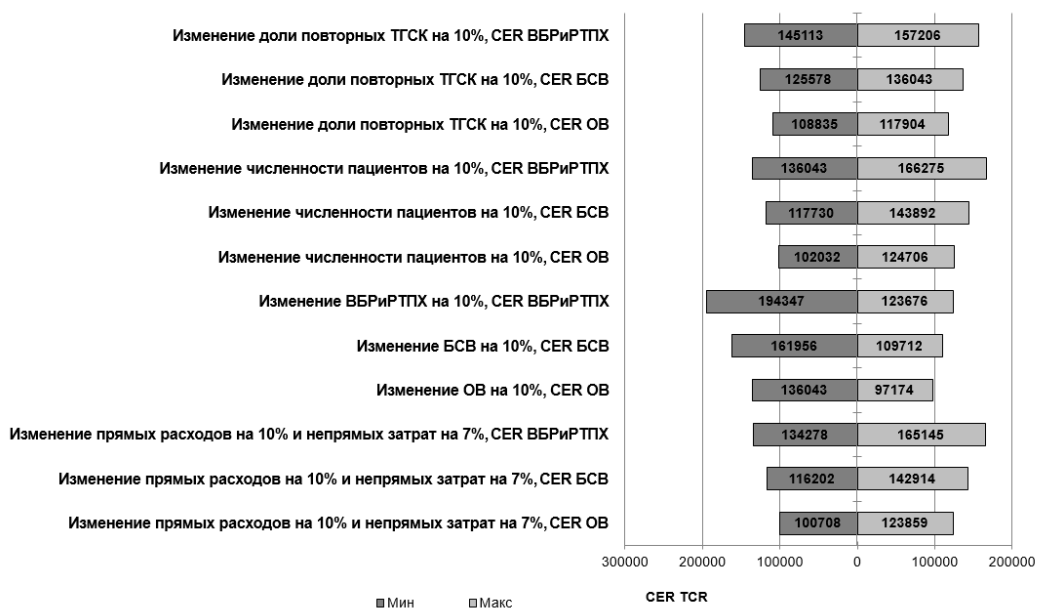


Рисунок 4 – Однофакторный детерминированный анализ чувствительности для метода TCR

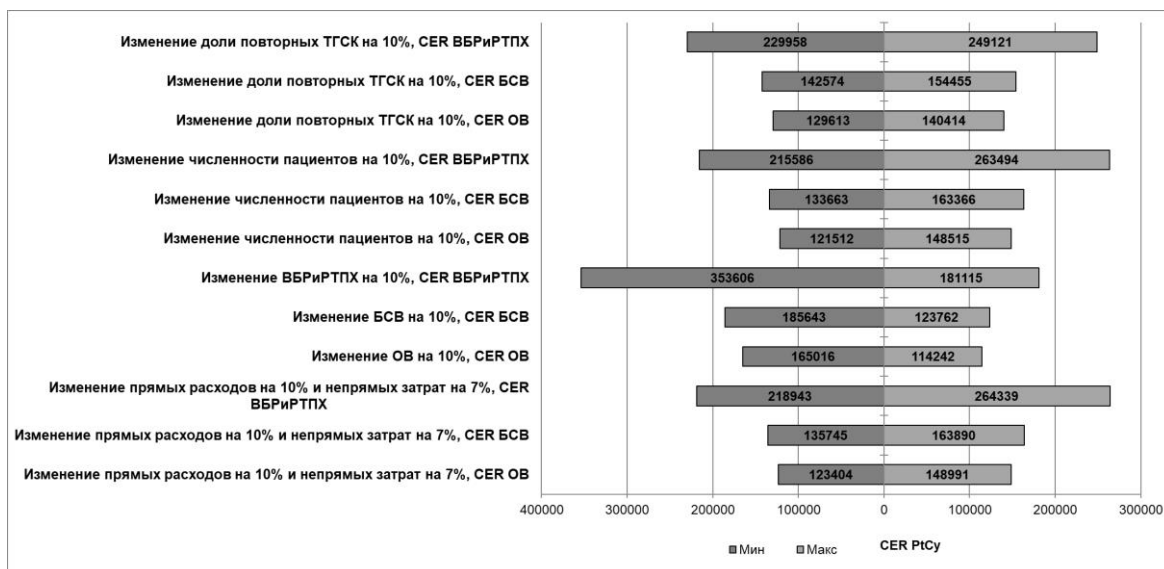


Рисунок 5 – Однофакторный детерминированный анализ чувствительности для метода PtCy

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного диссертационного исследования

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.

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 TCRa/b/CD19-деплеции 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.

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 затрат на терапию пациентов в течение 1 года после ТГСК.

Перспективы дальнейшей разработки темы

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 высокочрезвычайных технологий и необходимости их внедрения в рутинную практику. К сожалению, но, согласно экономической теории, ресурсы всегда представляются ограниченными [Смит, Адам. 2020], 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 экономическое бремя при оказании медицинской помощи. Технология в идеальном сценарии должна быть лучше и дешевле существующих, либо иметь перспективы значительного удешевления при внедрении в систему оказания медицинской помощи.

Настоящая работа позволяет расширить применение имеющихся в арсенале методов для оценки сложных, многокомпонентных, наукоемких и высокочрезвычайных технологий, применяемых в области онкогематологии, онкологии. В дальнейшем ее результаты могут быть использованы для формирования 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 циклофосфида 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 циклофосфида 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 циклофосфида 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-деплеция: CER ОВ для группы TCR составил 113 369,37 рублей за 1% по сравнению с 135 013,25 рублей для группы PtCy. CER БСВ для TCR - 130 810,81 рублей за 1% по сравнению с 148 514,58 рублей для PtCy. CER ВБРиРТПХ для TCR - 151 159,16 рублей за 1% по сравнению с 239 539,65 рублей для PtCy. ICER ОВ для менее фармакоэкономически эффективной технологии – PtCy 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 PtCy – 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 PtCu 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Abrosimov A.B.** Improvement of GvHD-control among pediatric leukemia patients after TCR alpha beta+/CD19+-depletion of transplant from matched unrelated and haploidentical family donors: a single-center retrospective analysis of two GVHD-prophylaxis regimens / Z.B. Shekhovtsova, L. N. Shelikhova, D. N. Balashov, E. E. Kurnikova, I.O. Muzalevsky, A. S. Kazachenok, J. V. Skvortsova, M. A. Ilushina, I. P. Shipitsina, D. A. Shasheleva, R. D. Khismatullina, A. B. Abrosimov // In Bone marrow transplantation. 2016. № 51. P. 371-372.
2. **Abrosimov A.B.** Post-transplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematologic malignancies transplanted from haploidentical and matched unrelated donors/ L. N. Shelikhova, Z. B. Shekhovtsova, J. V. Skvortsova, I. O. Muzalevsky, A. S. Kazachenok, M. A. Ilushina, I. P. Shipitsina, D. A. Shasheleva, R. D. Khismatullina, S. L. Blagov, A. B. Abrosimov // In Bone marrow transplantation. 2016. № 51. P. 460.
3. **Abrosimov A.B.** Posttransplant lymphoproliferative disorder in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience and literature review/ Y.V. Skvortsova, D.N. Balashov, L.N. Shelikhova, E.V. Skorobogatova, Y.A. Krivolapov, I.P. Shipitsina,

E.I. Gutovskaya, D.D. Bajdildina, I.I. Kalinina, U.N. Petrova, S.N. Kozlovskaya, M.A. Maschan, D.M. Konovalov, D.S. Abramov, G.V. Tereshenko, A.G. Rumyantsev, E.V. Samochatova, G.A. Novichkova, A.A. Maschan, A.B. Abrosimov // **Cellular therapy and transplantation**. Vol. 6. №2 (19). 2017. P. 8-25. [Scopus]

4. **Abrosimov A.B.** Post-transplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis (GvHD) in pediatric patients with acute lymphoid leukemia (ALL) transplanted from haploidentical and matched unrelated donors/ L. N. Shelikhova, Z. B. Shekhovtsova, J. V. Starichkova, D. N. Balashov, E. E. Kurnikova, M. A. Ilyushina, I. P. Shipitsina, D. A. Shasheleva, R. D. Khismatullina, E. I. Gutovskaya, S. L. Blagov, A. A. Bogoyavlenskaya, M. A. Alyabieva, S. A. Radygina, S. N. Kozlovskaya, K. V. Mitnikov, N. V. Myakova, D. V. Litvinov, G. A. Novichkova, M. A. Maschan, A. A. Maschan, A. B. Abrosimov // *In Bone marrow transplantation*. 2017. № 52. P. 374.

5. **Abrosimov A. B.** Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T lymphocyte and CD19 cell depletion in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using the immune-ablative conditioning and «peritransplant» therapy with eculizumab/ D.A. Shasheleva, A.A. Maschan, L.N. Shelikhova, U.N. Petrova, M.A. Ilyushina, Z.B. Shekhovtsova, S.L. Blagov, E.I. Gutovskaya, E.E. Kurnikova, O.I. Illarionova, E.V. Boyakova, G.A. Novichkova, M.A. Maschan, A.B. Abrosimov // **Cellular Therapy and Transplantation**. 2018. T. 7. №. 3. P. 111-114. [Scopus]

6. **Abrosimov A. B.** Infusion of memory T cell (CD45RA-depleted) DLI improves CMV-specific immune response early after $\alpha\beta$ T cell-depleted HSCT: First results of a prospective randomized trial / Z. B. Shekhovtsova, M. A. Dunaykina, L. N. Shelikhova, D. N. Balashov, E. E. Kurnikova, Y. O. Muzalevsky, A. S. Kazachenok, E. Y. Osipova, V. V. Kiseleva, D. E. Pershin, D. A. Shasheleva, A. B. Abrosimov // *In bone marrow transplantation*. 2019. № 54. P. 40-41.

7. **Абросимов А.Б.** Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами: опыт одного центра/ Д.С. Блинов, Е.В. Блинова, М.А. Масчан, А.Б. Абросимов // **Acta Medica Eurasica**. 2023. № 1. P. 1-10.

8. **Абросимов А.Б.** Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами: опыт одного центра/ Д.С. Блинов, Е.В. Блинова, Масчан М.А., А.Б. Абросимов // *Материалы международной научно-практической конференции «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии», посвященный 30-летию онкогематологической службы в РК*. 2023. № 1. P. 9-11.

9. **Абросимов А.Б.** Опыт применения фармакоэкономического моделирования для расчета затрат на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с гемобластозами / Д.С. Блинов, Е.В. Блинова, М.А. Масчан, А.Б. Абросимов // *Материалы Всероссийского*

конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023. № 22 (2). С. 15-16.

Свидетельство о регистрации

Абросимов А.Б. Управление клиническими данными трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (Moscow CDM HSCT) ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России / Р.О. Никонов, Ю.В. Старичкова, Ж.Б. Шеховцова, М.А. Илюшина, М.А. Масчан, А.А. Масчан, А.Б. Абросимов // **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616430** РФ. Пр.ЭВМ. Заявл.10.04.15. Оpubл. 20.07.15. Бюл.№12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТГ – антимоцитарный иммуноглобулин	CER – cost-effectiveness ratio, пер. с англ. «коэффициент затраты-эффективность»
БМКП – биологический медицинский клеточный препарат	GCP – good clinical practice, пер. с англ. «надлежащая клиническая практика»
БСВ – бессобытийная выживаемость	Haplo – haploidentical donor, пер. с англ. «гаплоидентичный донор»
ВАК – Высшая аттестационная комиссия	ICER – incremental cost-effectiveness ratio, пер. с англ. «инкрементальный коэффициент затраты-эффективность»
ВБpиРТПХ – выживаемость без рецидива и РТПХ	MUD – match unrelated donor, пер. с англ. «совместимый неродственный донор»
ВВП – валовой внутренний продукт	PtCy - post-transplant cyclophosphamide, посттрансплантационный циклофосфамид; группа пациентов, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с профилактикой реакции «трансплантат» против хозяина» с его использованием
Д - донор	Result D - результат анализа дисконтирования
КР – кумулятивный риск	TCR - группа пациентов, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с профилактикой реакции «трансплантат» против хозяина» с использованием технологии TCRαβ/CD19-деплеции
ЛП – лекарственный препарат	TRM - transplant related mortality, пер. с англ. «смерть, ассоциированная с ТГСК»
ЛХ – лимфома Ходжкина	
МДС – миелодиспластический синдром	
ОВ – общая выживаемость	
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз	
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз	
oРТПХ – острая РТПХ	
Р - реципиент	
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»	
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	
ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз	
хрРТПХ – хроническая РТПХ	
ЦМВ - цитомегаловирус	
ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	
CD – cluster of differentiation, пер. с англ. «кластер дифференцировки»	