



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-089.843-06-085.2:33

И. С. Моисеев*, Т. Л. Галанкин, А. А. Доценко, Е. А. Бурмина, Ю. Г. Федюкова,
Е. И. Дарская, А. В. Козлов, Т. А. Быкова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ФАРМАКОЭКОНОМИКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ОДНОЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Резюме

Введение. Стероид-рефрактерная реакция «трансплантат против хозяина» (срРТПХ) — одно самых тяжелых и жизнеугрожающих осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. На сегодняшний день нет стандартов лечения этого осложнения, кроме того, в РФ отсутствуют данные о фармакоэкономике различных методов. **Цель** — сравнение эффективности и стоимости лечения острой и хронической срРТПХ, а также при использовании различных подходов в терапии.

Материал и методы. В исследование включены 12 пациентов, получавших терапию Руксолитинибом по поводу срРТПХ, и 24 пациента сопоставимого исторического контроля, получивших Этанерцепт по поводу острой срРТПХ и экстракорпоральный фотоферез по поводу хронической.

Результаты исследования. Выявлено, что 6 месяцев терапии острой РТПХ связаны с достоверно более высокими затратами, чем лечение хронической ($4,138 \pm 2,672$ против $1,862 \pm 1,122$ тыс. р., $p = 0,004$). Основными факторами, повышавшими стоимость лечения, были осложнения, связанные с развитием бактериальных инфекций ($p = 0,022$), оппортунистических вирусных инфекций ($p < 0,001$), тяжесть РТПХ на момент начала лечения ($p = 0,013$) и наличие поражения желудочно-кишечного тракта ($p = 0,006$). В исследовании не было получено различий между Руксолитинибом и историческим контролем в годичной выживаемости без неудач лечения как для острой (50 и 67 %, $p = 0,9$), так и для хронической РТПХ (87,5 и 87,5 %, $p = 1,0$) соответственно, однако общий ответ в группе Руксолитиниба наступал раньше (100 против 71 %, $p = 0,035$, в анализе через 28 дней и 12 недель лечения острой и хронической срРТПХ соответственно). Отмечено повышение стоимости 6 месяцев терапии в группе Руксолитиниба в среднем на 1534 тыс. р. при острой РТПХ и 541 тыс. р. при хронической РТПХ, что, однако, может быть связано с большим количеством предшествующих линий терапии.

Выводы. Выявлено, что лечение острой срРТПХ требует существенно больших экономических затрат, чем хронической. Размер выборки в данном исследовании не позволяет делать выводы об эффективности различных методов лечения. Требуется дальнейшие исследования для определения оптимального варианта терапии срРТПХ.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», стероид-резистентность, фармакоэкономика

Моисеев И. С., Галанкин Т. Л., Доценко А. А., Бурмина Е. А., Федюкова Ю. Г., Дарская Е. И., Козлов А. В., Быкова Т. А., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В. Фармакоэкономика различных методов лечения стероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина»: анализ результатов лечения в одноцентровом исследовании. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25 (1): 35–44. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-35-44.

* **Автор для связи:** Иван Сергеевич Моисеев, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: moisiv@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 616-089.843-06-085.2:33

I. S. Moiseev*, T. L. Galankin, A. A. Dotsenko, E. A. Burmina, Y. G. Fedukova,
E. I. Darskaya, A. V. Kozlov, T. A. Bikova, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasyev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» St. Petersburg, Russia

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS FOR THE TREATMENT OF STEROID-REFRACTORY GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE: SINGLE-CENTER STUDY

Abstract

Introduction. Steroid-refractory graft-versus-host disease (srGVHD) is one of the most severe and life-threatening complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Currently, there is no standard treatment for this complication. In addition, there is no data on the pharmacoeconomics of various methods in the Russian Federation. **The objective** is to compare the effectiveness and cost of treatment of acute and chronic srGVHD, as well as the use of different approaches in therapy.

Material and methods. We have conducted a pilot study in 12 srGVHD patients treated with ruxolitinib and in 24 patients of well-matched historical control, who treated with etanercept for the acute srGVHD and with extracorporeal photopheresis for chronic srGVHD.

Results. The 6-month therapy of acute GVHD was associated with significantly higher cost than therapy of chronic GVHD (4.138 ± 2.672 vs 1.862 ± 1.122 thd. rub., $p = 0.004$). The major factors driving up the costs were bacterial infections ($p = 0.022$), opportunistic viral infections ($p < 0.001$), severity of GVHD at the start of a therapy ($p = 0.013$) and GI involvement ($p = 0.006$). There was no difference in 1-year failure-free survival in acute (50 % vs 67 %, $p = 0.9$) and chronic GVHD (87.5 % vs 87.5 %, $p = 1.0$) between ruxolitinib and the control group, although the overall response was faster in ruxolitinib group (100 % vs 71 %, $p = 0.035$, when assessed at 28 days in acute and 12 weeks in chronic srGVHD). The mean 6-month overall costs in the ruxolitinib were higher compared to the control group (1534 thd. rub. higher for acute and 541 thd. rub. higher for chronic GVHD), however this might be attributed to higher number of previous lines in the ruxolitinib group.

Conclusions. It is revealed that the treatment of acute srGVHD requires significantly higher economic costs than chronic srGVHD. The power of this study does not allow to draw conclusions regarding the efficacy of different methods. Further studies are required to determine the optimal therapy of srGVHD.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease; steroid-refractory, pharmacoeconomics

Moiseev I. S., Galankin T. L., Dotsenko A. A., Burmina E. A., Fedukova Y. G., Darskaya E. I., Kozlov A. V., Bikova T. A., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V. Pharmacoeconomic analysis of different methods for the treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease: single-center study. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(1):35–44. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-35-44.

* **Corresponding author:** Ivan S. Moiseev, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: moisiv@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — эффективный метод лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний кроветворной системы [1]. На сегодняшний день в мире выполнено более 1 млн трансплантаций. Тем не менее показания для использования этого метода относительно узкие — злокачественные новообразования кроветворной ткани высокого риска с низким эффектом от стандартной терапии и наследственные заболевания, не имеющие альтернативных подходов лечения. Это связано с высоким риском проведения аллоТГСК и значимой летальностью, связанной с процедурой. Основной причиной трансплантационной летальности является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). РТПХ в зависимости от сроков возникновения и клинических проявлений подразделяется на острую и хроническую [2].

Несмотря на последние успехи в совершенствовании протоколов профилактики РТПХ [3, 4], это осложнение приводит к морбидности и летальности у значимой части пациентов. Стандартным методом лечения первой линии как острой, так и хронической РТПХ остается назначение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), тем не менее около половины пациентов резистентны к такой терапии. Причем прогноз пациентов, не ответивших на первую линию, крайне неблагоприятный, с летальностью около 80 % [5] при острой РТПХ и около 20 % при хронической [6]. Для лечения стероид-рефрактерной РТПХ (срРТПХ) применяются различные иммуносупрессивные лекарственные средства и методики, включая антицитотоксическую терапию, мезенхимные стволовые клетки, экстракорпоральный фотоферез и т. д., однако ни один из

методов не дает преимуществ в отношении выживаемости пациентов [7]. Поэтому на первый план в лечении срРТПХ выходит стоимость лечения.

В Европе и США был проведен ряд фармакоэкономических исследований в области аллоТГСК [8], однако в Российской Федерации такие научные данные отсутствуют, причем различия в стоимости могут быть значительными из-за высокой стоимости госпитализации и услуг и более низкой стоимости лекарственных средств в развитых странах. Учитывая, что аллогенная трансплантация в России — быстро развивающаяся область медицины и все больше пациентов получают данный вид терапии [9], реалистичная оценка стоимости лечения таких осложнений, как срРТПХ, крайне необходима для планирования расходов в системе здравоохранения и выбора оптимального метода лечения.

В небольшом ретроспективном исследовании мы оценили эффективность наиболее перспективного на сегодняшний день метода лечения острой и хронической РТПХ — использование ингибитора янус-киназного сигнального пути (Руксолитиниб) и терапию из стандартных операционных процедур (СОП) НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой (стандартной терапии, СТ): антагонисты туморнекротического фактора (ТНФ) для острой и экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) для хронической РТПХ. В исследовании выполнено сравнение клинико-экономической эффективности применения Руксолитиниба и стандартной терапии при острой и хронической РТПХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика групп. Оценки эффективности и стоимости лечения выполнены по результатам

ретроспективного исследования 12 тестовых пациентов, получивших терапию Руксолитинибом по поводу срРТПХ (4 с острой РТПХ, 8 с хронической), и 24 контрольных пациентов (8 с острой и 16 с хронической РТПХ), получивших стандартную терапию антагонистом ТНФ Этанерцептом по поводу острой РТПХ или ЭКФ по поводу хронической РТПХ. Тестовые и контрольные пациенты были подобраны по стадии заболевания в момент выполнения трансплантации, типу донора, профилактике РТПХ, возрасту, варианту и тяжести РТПХ (табл. 1). Соотношение 1:2 соблюдено для осуществления парного анализа.

Все пациенты получали терапию в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой в 2012 – 2016 гг. и подписали информированное согласие на использование персональных данных в научных целях. Критериями стероид-рефрактерной РТПХ были отсутствие ответа на 2 мг/кг Метилпреднизолона в течение 7 дней при острой РТПХ и 1 мг/кг в течение 14 дней при хронической РТПХ, либо обострение РТПХ на фоне снижения дозы ГКС. Обращает на себя внимание, что пациенты в группе Руксолитиниба имели большее количество предшествующих линий терапии ($p=0,03$), т. е. имели более рефрактерное течение РТПХ. В остальном группы были сопоставимы по клиническим характеристикам.

Среди пациентов острой РТПХ 83 % имели 3–4 стадию заболевания, и только двое – 2-ю, представленную РТПХ кожи 3-й степени. У 92 % из них отмечалось поражение кишечника и у 50 % – печени. У 79 % пациентов с хронической РТПХ отмечалась тяжелая степень заболевания по критериям NIH, причем 92 % из них имели мультиорганное поражение, и у 42 % отмечалось вовлече-

ние легких. РТПХ перед началом лечения детально охарактеризована на рис. 1; 2.

Клинические определения. Использовались критерии острой и хронической срРТПХ EBMT/ELN 2014 г. [10]. Для оценки степени тяжести острой и хронической РТПХ использовалась критерии Consensus Conference 1994 г. и Национального института здоровья США (NIH) 2005 г. соответственно [11, 12]. Ответ у пациентов с острой РТПХ оценивался по уменьшению клинических проявлений на День + 28 (точка 1), День + 56 (точка 2). Частичным ответом острой РТПХ считалось снижение степени тяжести одного из органов-мишеней хотя бы на одну стадию. Полным ответом считалось достижение 0-й степени тяжести по всем вовлеченным органам и системам [13]. Для оценки ответа хронической РТПХ использовалось рестадирирование по шкале NIH на 12-й (точка 1) и 24-й (точка 2) неделе терапии. Частичным ответом считалось уменьшение, по крайней мере, на 1 суммы баллов органных поражений хронической РТПХ. Полным ответом считалось отсутствие клинических проявлений РТПХ (нулевая сумма баллов) [14]. Общий ответ учитывал пациентов с критериями частичного или полного ответа. Дополнительные критериями ответа считались отсутствие зависимости от ГКС во временных точках 1, 2 и через 6 месяцев от начала терапии. В качестве интегративного показателя эффективности лечения использовался параметр годичной выживаемости без неудач лечения, где за событие принимались смерть, рецидив основного заболевания и необходимость другой терапии по поводу РТПХ. Общая выживаемость, летальность и выживаемость без неудач лечения рассчитывались от момента начала терапии срРТПХ до смерти

Таблица 1

Характеристика пациентов и трансплантаций

Table 1

Characteristics of patients and transplantations

Характеристика	Острая РТПХ, Руксолитиниб	Хроническая РТПХ, Руксолитиниб	Острая РТПХ, стандартная терапия (Этанерцепт)	Хроническая РТПХ, стандартная терапия (ЭКФ)	p
Заболевание: острые лейкозы другие	2/4 2/4	6/8 2/8	7/8 1/8	14/16 2/16	0,31
Трансплантация в активном заболевании	1/4	2/8	5/8	2/16	0,68
Возраст, лет, среднее \pm SD	12 \pm 7	18 (3 – 42)	13 \pm 7	18 (4 – 42)	0,96
Донор: родственный неродственный гаплоидентичный	0/4 1/4 3/4	1/8 5/8 2/8	0/8 3/8 5/8	4/16 12/16 0/16	0,39
Количество предшествующих линий терапии, медиана (диапазон)	3 (1 – 5)	4 (2 – 5)	1 (1 – 1)	2 (1 – 4)	0,03
РТПХ: первично резистентная рецидив	4/4	5/8 3/8	8/8	11/16 5/16	0,78

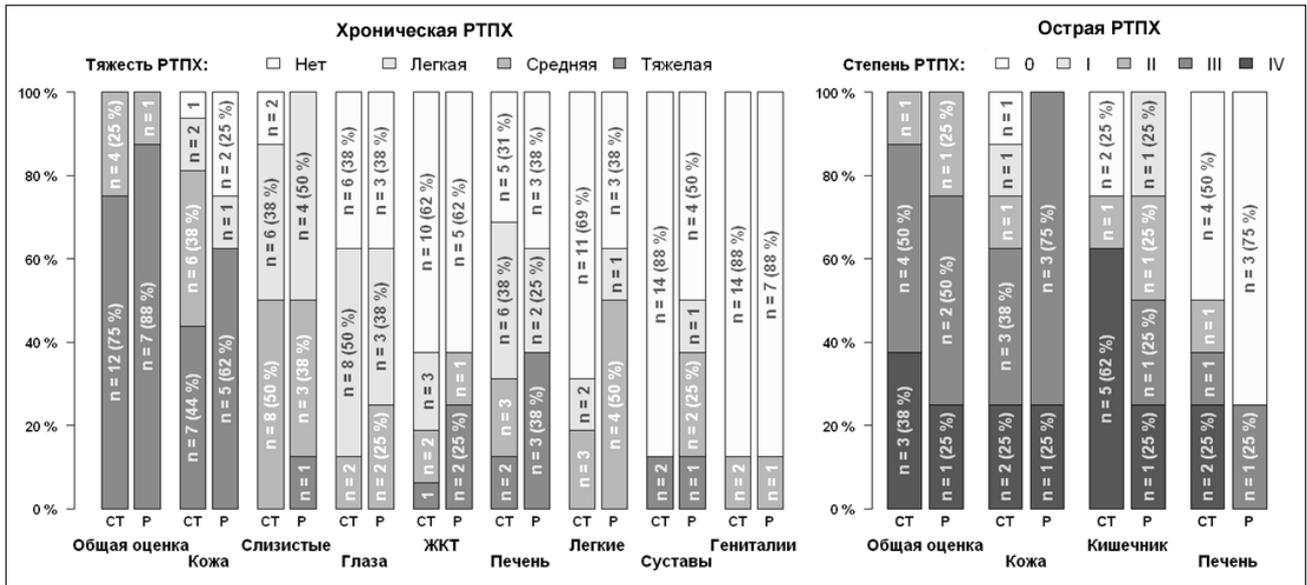


Рис. 1. Клиническая оценка степени тяжести при острой и хронической РТПХ в исследуемых группах. Стадирование острой РТПХ — по Glucksberg; стадирование хронической РТПХ — по NIH (2005). Статистические различия между исследуемыми группами не выявлены: СТ — стандартная терапия в соответствии с СОП НИИДОГиТ; Р — Руксолитиниб
 Fig. 1. Clinical evaluation of acute and chronic GVHD severity. Staging of acute GVHD — based on Glucksberg et al. Staging of chronic GVHD — based on NIH (2005) consensus. No statistical differences between study groups were found ($p>0.05$).
 CT = conventional therapy based on SOP of R. M. Gorbacheva Institute, P = Ruxolitinib

пациента или до 6 месяцев. Бактериальным, грибковым или вирусным осложнением РТПХ считался эпизод инфекции, требовавший системного лечения в интервале 6 месяцев.

Методика расчета стоимости лечения. В исследовании оценивались только прямые расходы. Для оценки расходов использовались истории бо-

лезни пациентов, листы назначений, амбулаторные карты. Выполнен подсчет всех внутривенных и пероральных препаратов, включая инфузионную терапию и те препараты, которые пациенты получали амбулаторно, всех лабораторных исследований, инструментальных методов обследования и манипуляций, выполненных пациентам в период

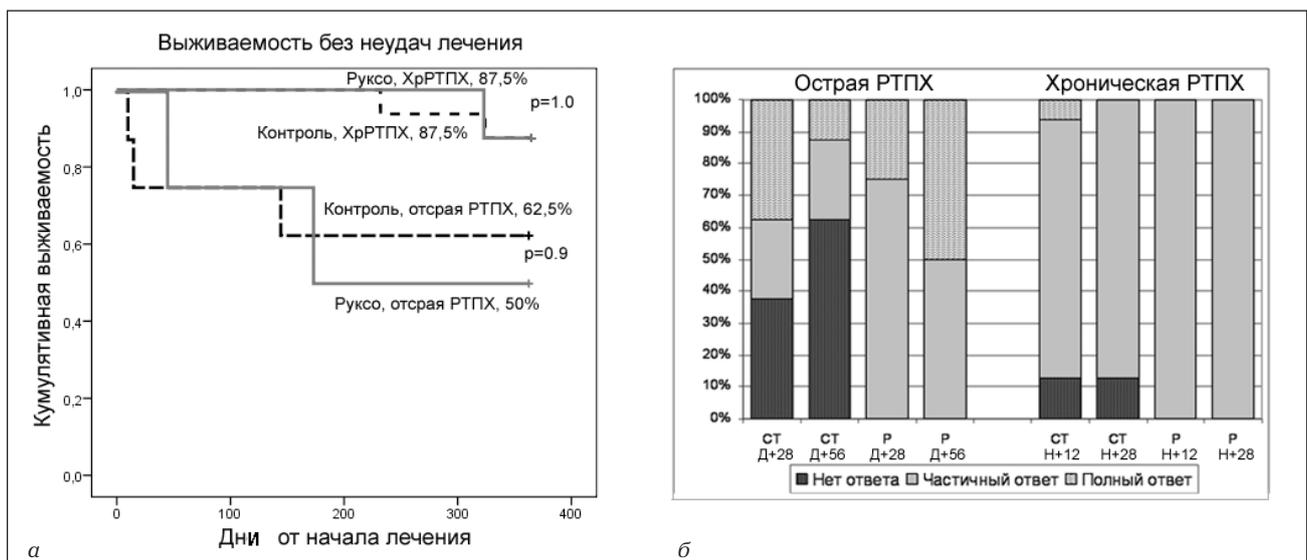


Рис. 2. Выживаемость без неудач лечения при острой и хронической РТПХ (а); ответ на терапию (б). Отмечается достоверно лучший общий ответ при РТПХ в группе Руксолитиниба (100 против 71 %, $p=0,035$). Все остальные результаты сравнения статистически недостоверны ($p>0,05$)

Fig. 2. Comparison of efficacy between ruxolitinib and conventional therapy in the treatment of srGVHD. A. Failure-free survival. B. Response to therapy. CT = conventional therapy (etanercept for acute GVHD, ECP for chronic), P = Ruxolitinib. Better overall response is observed in the ruxolitinib group at the first response evaluation point (100 % vs 71 %, $p=0.035$). All other comparisons are non-significant ($p>0.05$)

6 месяцев от начала терапии в группе контроля или руксолитиниба. Также выполнен подсчет койко-дней в стационаре и дневном стационаре отдельно для каждого пациента. Временной интервал в 6 месяцев выбран с учетом того, что общая выживаемость на 6 месяцев имеет значимую связь с долгосрочными результатами лечения, такими как выживаемость и свобода от иммуносупрессивной терапии [7]. Выполнен только подсчет реальных затрат на лечение пациентов, статистические и логические допущения в отношении расходов не учитывались [15]. Для определения цен лекарственных средств использовалась закупочная стоимость аптеки ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за 2017 г. Стоимость исследуемых методов лечения срРТПХ была следующей: Руксолитиниб 5 мг № 56 – 167,022 р., Руксолитиниб 15 мг № 56 – 269,262 р., Этанерцепт 25 мг – 6749 р., экстракорпоральный фотоферез, 1 сеанс, – 34,700 р. Для определения стоимости госпитализации, исследований и услуг был использован реестр стоимости услуг ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за 2017 г.

Для сравнения двух методов лечения РТПХ использовался анализ минимизации затрат (АМЗ). Анализ чувствительности выполнен в виде вероятностного моделирования Монте-Карло с расчетом доверительных 95 %-х интервалов [16, 17].

Разница в стоимости оценки лечения $\pm 10\%$ считалась экономически не значимой в соответствии с Постановлением № 871 Правительства РФ [18].

Статистический анализ. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана – Майера и лог-ранг-тест. Влияние различных факторов на стоимость лечения оценивалось однофакторной линейной регрессией. Многофакторный анализ не проводился из-за маленького размера выборки. Расчеты выполнялись в пакете статистических программ «SPSS v17».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический ответ на терапию. При анализе результатов лечения всех пациентов с острой РТПХ общий ответ на День + 28 и День + 56 составил 58 и 75 % соответственно, а полный ответ – 8 и 42 % (рис. 2, б). Четверти пациентам удалось отменить ГКС к Дню + 28, и 58 % – к Дню + 56 терапии. Через 6 месяцев 4 из 12 пациентов были живы и не нуждались в иммуносупрессии. 6-месячная летальность от осложнений составила 50 %.

Общий ответ всех пациентов с хронической РТПХ на 12-й и 24-й неделе терапии составил 92 % для обеих точек. Через 12 недель не выявлено полных ответов на терапию, однако через 24 недели у 1 из 24 пациентов был достигнут полный ответ. Медиана снижения суммы баллов хронической РТПХ составила – 2 и – 4,5 через 12 и 24 недели соответственно, что свидетельствует об углублении ответа

при продолжении терапии. Через 12 недель 38 % пациентов, а через 24 недели – 92 % пациентов не нуждались в ГКС. Пациентов с хронической РТПХ, которым удалось отменить все иммуносупрессивные лекарственные средства в течение 6 месяцев, не было.

При сравнении всех пациентов, получавших Руксолитиниб, и всех пациентов, получавших общепринятую терапию, в объединенной временной точке 1 (День + 28 для острой и 12 недель для хронической РТПХ) общий ответ был значимо выше при использовании Руксолитиниба (100 против 71 %, $p=0,035$), хотя в объединенной временной точке 2 (День + 56 для острой и 24 недели для хронической РТПХ) различия уже были незначимыми (100 против 79 %, $p=0,15$). Частота отмены ГКС была одинакова в точке 1 (50 против 50 %, $p=1,0$) и точке 2 (92 против 63 %, $p=0,066$). Годичная выживаемость без неудач лечения составила 87,5 % для обоих методов лечения ($p=1,0$) при острой РТПХ и 50 % против 67,5 % ($p=0,9$) для Руксолитиниба и стандартной терапии, соответственно, при хронической (рис. 2, а).

Размер выборки в данном исследовании не позволяет сделать статистически обоснованное заключение о терапевтической эквивалентности Руксолитиниба и стандартной терапии, кроме того, отсутствуют литературные данные, содержащие информацию о таком сравнении, однако для целей выполнения исследования принято допущение о равной эффективности этих методов лечения.

Фармакоэкономика лечения срРТПХ. Средняя стоимость лечения пациента с острой РТПХ составила 5161 тыс. р. при использовании Руксолитиниба и 3527 тыс. р. при использовании общепринятой терапии (табл. 2). Таким образом, при лечении острой РТПХ Руксолитинибом необходимо затратить дополнительные 1534 тыс. р., что составляет + 43 % от стоимости общепринятой терапии. Вероятность того, что терапия острой РТПХ с помощью Руксолитиниба превышает стоимость общепринятой терапии на 10 % и больше, составляет 0,85 (85 %).

Средняя стоимость одного дня лечения пациента с острой РТПХ составила 42 тыс. р. для Руксолитиниба и 14 тыс. р. для общепринятой терапии (табл. 1). Таким образом, стоимость 1 дня терапии Руксолитинибом была почти в 3 раза выше. Вероятность того, что стоимость 1 дня терапии острой РТПХ с помощью Руксолитиниба превышает стоимость 1 дня общепринятой терапии на 10 % и больше, составляет 0,90 (90 %) (рис. 3).

Средняя стоимость лечения пациента с хронической РТПХ составила 2222 тыс. р. при использовании Руксолитиниба и 1681 тыс. р. при использовании общепринятой терапии (табл. 2). Таким образом, стратегия лечения Руксолитинибом требовала дополнительно 541 тыс. р., что составляет

Таблица 2

Расходы на лечение и длительность госпитализации отдельно для острой и хронической срРТПХ

Table 2

Вид лечения, тип РТПХ	Тип РТПХ	Количество пациентов	Среднее число дней терапии (95 % ДИ)*	Полная стоимость лечения пациента, р.		Цена за 1 койко-день, р.	
				среднее (95 % ДИ)	Дополнительные затраты на Руксолитиниб	среднее (95 % ДИ)	Дополнительные затраты на Руксолитиниб
Руксолитиниб	Острая	4	122 (56; 159)	5 160 685 (4 781 252; 5 482 150)	+ 1 534 031 (+ 43 %); Р. Дороже = 85 %**; Р. Дешевле = 4 %***	42 388 (32 651; 86 207)	+ 28 018 (+ 195 %); Р. Дороже = 90 %**; Р. Дешевле = 6 %***
Общеприятная терапия (Этанарцепт)		8	252 (68; 508)	3 626 654 (1 828 820; 5 896 953)		14 370 (4828; 54 419)	
Руксолитиниб	Хроническая	8	251 (190; 306)	2 222 354 (1 443 977; 3 164 765)	+ 541 133 (+ 32 %); Р. Дороже = 76 %**; Р. Дешевле = 8 %***	8863 (4548; 16 076)	+ 6532 (+ 280 %); Р. Дороже = 100 %**; Р. Дешевле = 0 %***
Общеприятная терапия (ЭЖФ)		16	721 (480; 1029)	1 681 221 (1 230 963; 2 147 429)		2331 (1457; 3649)	

* — здесь и далее все дни терапии, для которых рассчитывалась общая стоимость лечения; от начала лечения до 6 месяцев или до смерти пациента, произошедшей в этот период; ** — вероятность того, что стратегия лечения Руксолитинибом (Р.) превышает стоимость общеприятной терапии на 10 % и более, рассчитана методом бутстрапа с 1000 повторений; *** — вероятность того, что стратегия лечения Руксолитинибом (Р.) дешевле общеприятной терапии на 10 % и более, рассчитана методом бутстрапа с 1000 повторений.

Таблица 3

Расходы на лечение и длительность госпитализации при объединении острой и хронической срРТПХ

Table 3

Вид лечения, тип РТПХ	Тип РТПХ	Количество пациентов	Среднее число койко-дней на пациента (95 % ДИ)	Полная стоимость лечения пациента, р.		Цена за 1 койко-день, р.	
				среднее (95 % ДИ)	Дополнительные затраты на Руксолитиниб	среднее (95 % ДИ)	Дополнительные затраты на Руксолитиниб
Руксолитиниб	Острая — 25 %, хроническая — 75 %	12	208 (150; 261)	3 201 797 (2 292 263; 4 221 747)	+ 872 099 (+ 37 %); Р. Дороже = 84 %**; Р. Дешевле = 5 %***	15 412 (8854; 26 343)	+ 11 288 (+ 174 %); Р. Дороже = 100 %**; Р. Дешевле = 0 %***
Общеприятная терапия (Этанарцепт)		24	565 (359; 818)	2 329 698 (1 623 428; 3 275 736)		4124 (2342; 7423)	

+ 32 % от стоимости общепринятой терапии. Вероятность того, что терапия хронической РТПХ с помощью Руксолитиниба превышает стоимость общепринятой терапии на 10 % и больше, составляет 0,76 (76 %).

Средняя стоимость одного дня лечения пациента с хронической РТПХ составила 9 тыс. р. для Руксолитиниба и 2 тыс. р. для стандартной терапии (табл. 2). Вероятность того, что стоимость 1 дня терапии хронической РТПХ с помощью Руксолитиниба превышает стоимость 1 дня общепринятой терапии на 10 % и больше, составляет 1,00 (100 %).

Кроме этого, был выполнен объединенный анализ стоимости лечения острой и хронической РТПХ (табл. 3) в пропорции 1:2. В таком случае средняя стоимость лечения пациента Руксолитинибом составила 3 202 тыс. р., общепринятой терапией – 2 330 тыс. р. Средняя стоимость одного дня лечения Руксолитинибом составила 15 тыс. р., а общепринятой терапией – 4 тыс. р. Общая структура затрат на 1 пациента и на 1 пациента в день показана на рис. 4.

Непосредственная стоимость ИСТ в группе острой и хронической РТПХ составила 485 тыс. р. против 947 тыс. р. соответственно, $p=0,008$. При этом в стоимости лечения острой РТПХ структура затрат была следующей: непосредственно иммуносупрессивная терапия (ИСТ) – $16,1 \pm 17,0$ %, антибактериальная терапия – $4,5 \pm 3,3$ %, противовирусная терапия – $6,2 \pm 2,8$ %, противогрибковая терапия – $16,6 \pm 11,2$ %, прочая сопроводительная терапия (лекарственные средства, не относящиеся к другим разделам, инфузионная терапия и манипуляции) – $18,5 \pm 18,5$ %, лабораторная и инструментальная диагностика – $21,8 \pm 11,2$ %, койко-день – $16,3 \pm 9,9$ %. Структура затрат при хронической РТПХ: ИСТ – $56,5 \pm 21,2$ %, антибактериальная терапия – $1,3 \pm 1,4$ %, противовирусная терапия – $4,9 \pm 9,0$ %, противогрибковая терапия – $11,7 \pm 17,3$ %, прочая сопроводительная терапия – $5,3 \pm 4,9$ %, лабораторная и инструментальная диагностика – $10,9 \pm 6,3$ %, койко-день – $9,4 \pm 6,4$ %. Выявлено, что при острой РТПХ расходы больше, чем при хронической, за счет антибактериальной ($p=0,001$), сопроводительной терапии ($p=0,01$) и лабораторно-инструментальной диагностики ($p=0,001$).

Выявлено, что основными факторами, повышающими стоимость лечения, были бактериальные инфекции (95 % ДИ 81 – 977 тыс. р., $p=0,022$), оппортунистические вирусные инфекции (95 % ДИ

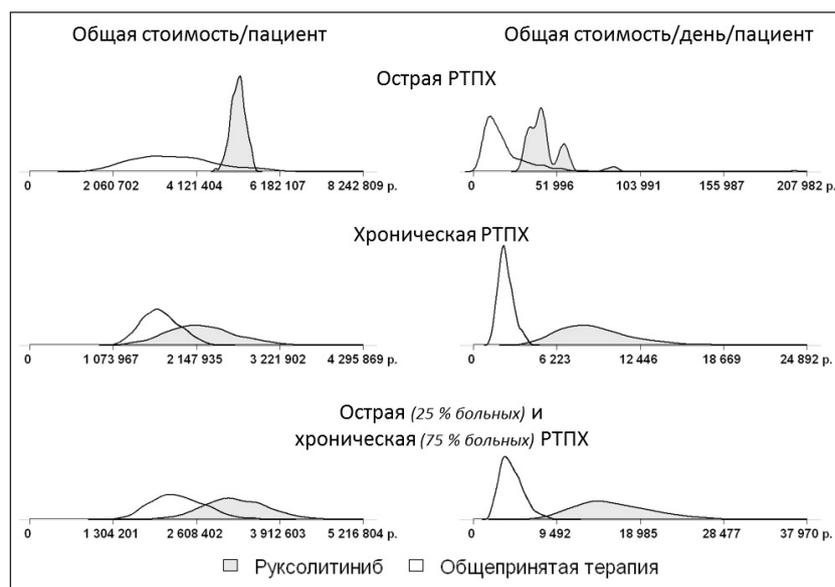


Рис. 3. Плотности вероятности распределения средних стоимостей лечения руксолитинибом и общепринятой терапией, оцененные методом бутстрапа
Fig. 3. The densities of probability distributions of mean costs for ruxolitinib and conventional therapy, evaluated by bootstrap

797 – 1,999 тыс. р., $p<0,001$), тяжесть РТПХ на момент начала лечения (95 % ДИ 350 – 2,714 тыс. р., $p=0,013$) и наличие поражения желудочно-кишечного тракта (95 % ДИ 169 – 951 тыс. р., $p=0,006$). Количество предшествующих линий иммуносупрессивной терапии ($p=0,81$), наличие инвазивного микоза ($p=0,36$) и тип стероид-резистентности (рефрактерный или рецидивирующий, $p=0,08$) значительно на стоимость лечения не влияли.

Как видно из рис. 4, при лечении острой РТПХ на иммунотерапию приходилось лишь 8 % (общепринятая терапия) и 16 % (Руксолитиниб) стоимости лечения. При лечении хронической РТПХ доля иммунотерапии в общей структуре затрат оказывалась гораздо значительнее – 43 и 62 % для общепринятой терапии и Руксолитиниба соответственно.

Если исходить из стоимости лечения 1 пациента, можно обратить внимание на то, что использование Руксолитиниба практически не уменьшало совокупной стоимости сопутствующих иммунотерапии расходов (госпитализация, диагностика, сопутствующая терапия антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и другими лекарствами).

Но если анализировать структуру затрат за 1 день лечения (рис. 4), то выясняется, что, помимо того, что сам Руксолитиниб стоил дороже, чем общепринятая терапия, он еще и увеличивал совокупную стоимость сопутствующих расходов.

При сравнении стоимости лечения сРТПХ Руксолитинибом и классическими методами, такими как Этанерцепт и ЭКФ, выявлено повышение стоимости терапии при использовании Руксолитиниба

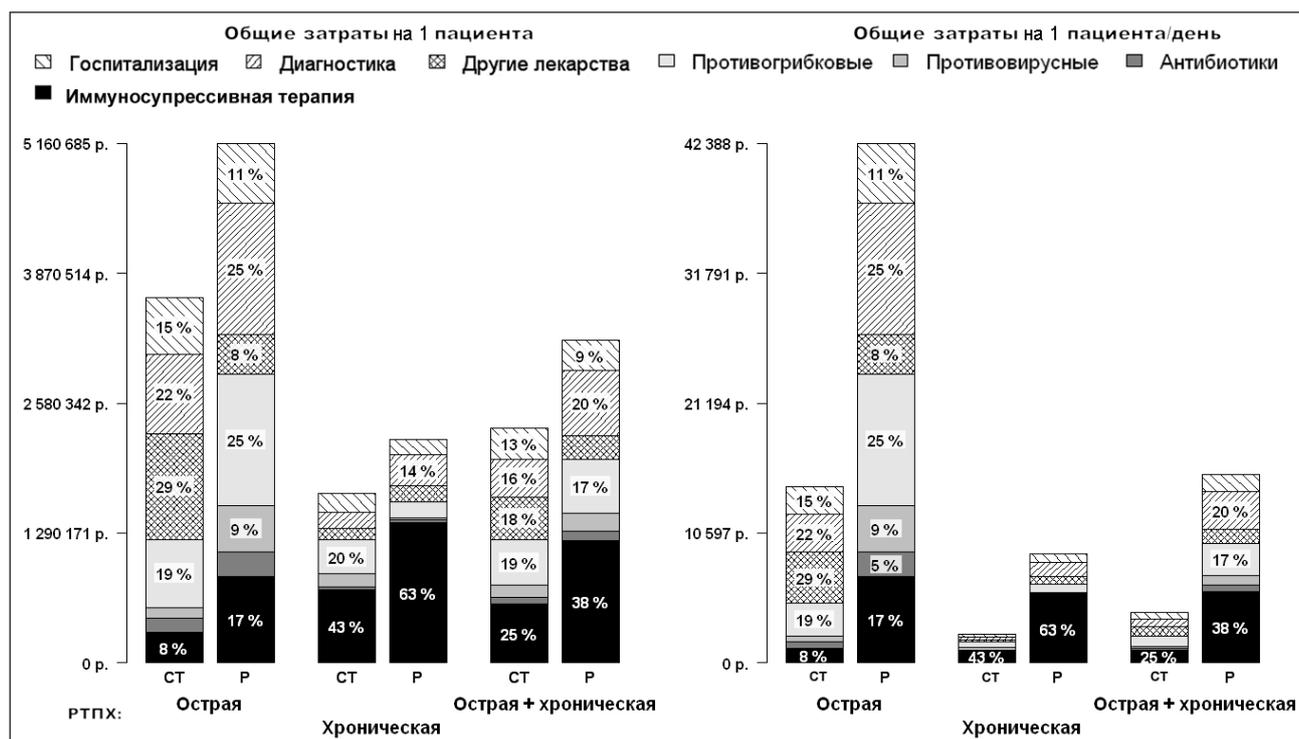


Рис. 4. Структура затрат на лечение 1 пациента и на 1 день терапии: СТ – стандартная терапия (Этанерцепт для острой РТПХ, экстракорпоральный фотоферез для хронической); Р – Руксолитиниб
 Fig. 4. The structure of medical costs for 1 patient and 1 days of therapy: СТ=conventional therapy, P=Ruxolitinib

(на 1534 тыс. р. при острой РТПХ и 541 тыс. р. при хронической РТПХ) (рис. 2, б). Причем основным фактором, повышающим стоимость терапии, была непосредственно стоимость иммуносупрессивной терапии (на 362 тыс. р. при острой и на 663 тыс. р. при хронической). Повышенная стоимость лечения отмечалась при вовлечении кожи, желудочно-кишечного тракта и печени при РТПХ.

В этом пилотном исследовании мы впервые оценили фармакоэкономику лечения острой и хронической срРТПХ. Полученные данные представляют интерес не только для Российской Федерации, так как работ в этой области крайне мало и исследователи преимущественно фокусировались на стоимости любых, в том числе и гормональных, форм. Тем не менее очевидно, что стоимость лечения этого осложнения в РФ несколько ниже, так как для острой РТПХ, с учетом чувствительных форм, приводятся цифры в 28 – 55 тыс. долларов [19, 20], а для хронической распространенной РТПХ – 56 тыс. долларов за 2 года [21]. Не вызывает сомнения, что требуется дальнейшая работа по оценке стоимости лечения различных форм этого тяжелого осложнения аллоТГСК.

Одной из возможных слабых сторон нашего исследования может быть короткий период наблюдения, особенно при хронической РТПХ. Отсутствие полных ответов на момент окончания анализа говорит о необходимости продолжения терапии до года и дольше в этой группе, что подтверждается

долгосрочными наблюдениями. По данным S. Kos et al., медиана до отмены ГКС при хронической РТПХ составляет около 3 лет [6], хотя внедрение таких новых методов, как ингибиторы янус-киназы, оставляет надежду на сокращение этого срока по сравнению с монотерапией Преднизолоном. С другой стороны, при острой РТПХ 6-месячное наблюдение в данном исследовании оказалось достаточным, так как большинство пациентов к этому моменту либо достигли полного ответа, либо осложнения привели к летальному исходу [7].

Нами показано, что факторами, повышающими стоимость лечения срРТПХ, являются вирусные и бактериальные инфекции, что соответствует данным более ранних исследований [22, 23]. Тем не менее, на основании проведенного анализа литературы, не было найдено сообщений о значимом влиянии наличия РТПХ кишечника и тяжести РТПХ на суммарные затраты. Полученные данные можно объяснить необходимостью проведения длительного парентерального питания и введения большинства лекарственных средств внутривенно, что и является причиной повышения расходов на лечение.

В пилотном исследовании мы также сравнили фармакоэкономику наиболее перспективного метода лечения срРТПХ, ингибитора янус-киназы Руксолитиниба, и терапии в соответствии со стандартными операционными процедурами интитута, которая была представлена Этанерцептом, ингиби-

тором ТНФ при острой РТПХ и ЭКФ — при хронической. Выявлено повышение стоимости лечения Руксолитинибом как острой, так и хронической РТПХ, причем преимущественно за счет увеличения стоимости непосредственно самой ИСТ, тем не менее необходимо отметить, что это исследование нерандомизированное, с крайне ограниченным размером выборки, и пациенты в группе Руксолитиниба получили больше линий предшествующей иммуносупрессивной терапии, были более резистентными к лечению и, следовательно, имели большее количество осложнений. Поэтому изначально ожидалась более высокая стоимость лечения в группе Руксолитиниба. Полученные результаты эффективности сравниваемых методов в целом соответствуют литературным данным [7, 22, 23].

Вопрос об эффективности Руксолитиниба остается открытым, так как данное исследование не имело достаточной силы для выявления различий в эффективности. В настоящий момент начато многоцентровое исследование III фазы для сравнения Руксолитиниба с лучшей доступной терапией при хронической РТПХ, начало исследования при острой запланировано на 2018 – 2019 гг. [24]. Задачей этих исследований является выявление клинического преимущества Руксолитиниба над другой доступной терапией, в том числе использованной в настоящем исследовании в качестве группы контроля. Разница в эффективности, возможно, будет обосновать повышение расходов при лечении Руксолитинибом, показанной в данном пилотном исследовании, хотя эти результаты и требуют подтверждения на большей когорте пациентов.

Подводя итог, можно сказать, что срРТПХ — крайне тяжелое и плохо поддающееся терапии осложнение аллотГСК, которое связано со значительными затратами для здравоохранения, при этом стоимость лечения острой РТПХ значительно выше, чем хронической. Необходимы дальнейшие исследования этого осложнения для уточнения оптимальных методов профилактики и лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В. Г., Любимова Л. С., Паровичникова Е. Н. и др. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта) // *Терапевт. арх.* – 2007. – Т. 79. – № 1. – С. 30.
2. Appelbaum. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation / Stephen J. Forman, Robert S. Negrin, Joseph H. Antin, R. Frederick. – 5th ed. – N.-Y.: Wiley, 2016.
3. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based condition-

ing regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – № 51 (5). – P. 668–674.

4. Moiseev I. S., Pirogova O. V., Alyanski A. L. et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016. – № 22 (6). – P. 1037–1042.

5. Saliba R. M., Couriel D. R., Giralto S. et al. Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – № 47 (1). – P. 125–131.

6. Koc S., Leisenring W., Flowers M. E. et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone // *Blood.* – 2002. – № 100 (1). – P. 48–51.

7. Martin P. J., Rizzo J. D., Wingard J. R. et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2012. – № 18 (8). – P. 1150–1163.

8. Khera N., Zeliadt S. B., Lee S. J. Economics of hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2012. – № 120 (8). – P. 1545–1551.

9. Passweg J. R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – № 51 (6). – P. 786–792.

10. Ruutu T., Gratwohl A., de Witte T. et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – № 49 (2). – P. 168–173.

11. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P. et al. Consensus Conference on Acute GVHD Grading // *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – № 15. – P. 825–828.

12. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2005. – № 11. – P. 945–956.

13. MacMillan M. L., DeFor T. E., Weisdorf D. J. The best endpoint for acute GVHD treatment trials // *Blood.* – 2010. – № 115 (26). – P. 5412–5417.

14. Lee S. J., Wolff D., Kitko C. et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – № 21 (6). – P. 984–999.

15. Прикладная фармакоэкономика / под ред. В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 14–25.

16. Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В. и др. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. – М., 2016.

17. Hang Lee. Foundations of applied statistical methods. – Boston, MA: Springer, 2014.

18. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

19. Griffiths R. I., Bass E. B., Powe N. R. et al. Factors influencing third party payer costs for allogeneic BMT // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – № 12 (1). – P. 43–48.

20. Predicting costs of stem-cell transplantation / S. J. Lee, N. Klar, J. C. Weeks, J. H. Antin // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – № 18 (1). – P. 64–71.

21. Khera N., Emmert A., Storer B. E. et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced

intensity conditioning regimens // *Oncologist*. – 2014. – № 19 (6). – P. 639–644.

22. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey // *Leukemia*. – 2015. – № 29 (10). – P. 2062–2068.

23. Malagola M., Cancelli V., Skert C. et al. Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo // *Transplantation*. – 2016. – № 100 (12). – P. e147–e155.

24. URL: Clinicaltrials.gov (дата обращения 27.12.2017).

REFERENCES

1. Savchenko V.G., Lubimova L.S., Parovichnikova E.N. et al. Transplantations of allogeneic and autologous hemopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20-year experience. *Ter Arkh*. 2007;79(7):30-5.

2. Stephen J. Forman, Robert S. Negrin, Joseph H. Antin, Frederick R. Appelbaum. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Fifth Edition. 2016. Wiley, NY, USA.

3. Maschan M, Shelikhova L, Ilushina M et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2016 May;51(5):668-74.

4. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jun;22(6):1037-42.

5. Saliba RM, Couriel DR, Giralt S et al. Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jan;47(1):125-31.

6. Koc S, Leisenring W, Flowers ME et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):48-51.

7. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1150-63.

8. Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1545-51.

9. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):786-92.

10. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):168-73.

11. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825–828.

12. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945–956.

13. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood*. 2010 Jul 1;115(26):5412-7.

14. Lee SJ, Wolff D, Kitko C et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):984-99.

15. Prikladnaya farmacologia. Under edition of V.I. Petrov. 2007; GOETAR-Media, p 14-25., Moscow.

16. Metodicheskie rekomendatsii po otcenke sravnitelnoi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. / Omelyanovskii VV, Avksent'ieva MV, Sura MV, Hachataryan GR, Fedyaeva VK. 2016; Moscow.

17. Hang Lee. Foundations of applied statistical methods. Springer, Boston, MA, USA, 2014.

18. Bil of the government No 28.08.2014 N 871 (ed. from 12.06.2017) «Ob utvergdenii pravil formirovaniya perechnoi lekarstvennih preparatov dlya medicinskogo premineniya I minimalnogo assortimenta lekarstvennih preparatov, neobhodimih dlya okazaniya pervoi pomoschi».

19. Griffiths RI, Bass EB, Powe NR et al. Factors influencing third party payer costs for allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1993 Jul;12(1):43-8.

20. Lee SJ, Klar N, Weeks JC, Antin JH. Predicting costs of stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2000;18(1):64-71.

21. Khera N, Emmert A, Storer BE et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced intensity conditioning regimens. *Oncologist*. 2014 Jun;19(6):639-44.

22. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2062-8.

23. Malagola M, Cancelli V, Skert C et al. Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation*. 2016 Dec;100(12):e147-e155.

24. Clinicaltrials.gov, as of 27.12.2017.

Дата поступления статьи 24.09.2017 г.

Дата публикации статьи 02.04.2018 г.