

УДК 615.036.8
ББК P52.817.26

Ю.А. ШИФРИН, Е.А. ТУЗОВА, А.А. МАХРОВА,
А.Д. ШУТОВА, Д.С. БЛИНОВ, А.И. КАРАЧУНСКИЙ

СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ИММУНОТЕРАПИИ: СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ И РЕАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ

Ключевые слова: фармакоэкономика, острый лимфобластный лейкоз, блинату-момаб, моноклональные антитела, педиатрия, гематология.

Острый лимфобластный лейкоз является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Эффективность современных протоколов терапии позволяет добиться излечения свыше 80% детей, а одним из передовых методов лечения является применение моноклональных антител. На примере взрослых пациентов в США была доказана экономическая эффективность такой инновационной лечебной стратегии, в то время как у детей с первичным острым лимфобластным лейкозом подобных исследований не проводилось.

Цель исследования – определить реальную стоимость терапии детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом по протоколу с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации.

Материалы и методы. В исследовании были включены данные 54 пациентов (исследуемая группа) с учетом показателей прямых медицинских и немедицинских затрат, получавших терапию с применением данного метода. В группу контроля были включены 54 модели пациента, соответствующие изначальным расчетным показателям при планировании протокола (масса тела 30 кг, площадь поверхности тела 1 м²).

Результаты исследования. Медиана реальных затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в исследуемой группе оказалась ниже расчетной на 22%. В ее структуре более низкими оказались значения медианы затрат на стационарное пребывание, на инструментальные и лабораторные исследования, а также на лекарственную терапию. Поскольку в исследуемую группу были включены пациенты более раннего возраста, для затрат на лекарственную терапию был произведен пересчет на расчетную модель пациентов, что сравняло медиану затрат на лекарственную терапию для исследуемой и контрольной групп. В ситуации с равными характеристиками пациентов, а также с одинаковой стоимостью суток стационарного пребывания медиана реальных затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в исследуемой группе соответствовала расчетным значениям.

Выводы. Медиана стоимости затрат на медицинскую помощь пациентам с острым лимфобластным лейкозом по протоколу с применением комбинированной химио- и иммунотерапии в исследуемой группе оказалась на 22% ниже расчетных значений. Реальная практика применения протокола для усредненной модели пациента при равной стоимости стационарного пребывания полностью соответствовала расчетным значениям протокола.

Введение. Злокачественные новообразования у детей являются орфанными болезнями с заболеваемостью от 50 до 200 случаев на 1 млн детского населения [1]. При этом смертность от онкологических заболеваний находится на 2-м месте (после дорожно-транспортных происшествий) среди причин гибели детей в возрасте от 5–19 лет [13]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста [3, 11]. В США ежегодно регистрируется 6000 новых случаев ОЛЛ у детей, а заболеваемость во всем мире, по последним данным, составляет 3,7–4,9 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет [14, 15] и около 4 на 100 000 детского населения в России [3].

В последнее время достигнут большой успех в области лечения ОЛЛ у детей. Если в 50-е гг. XX в. общая выживаемость составляла около 20% [5, 8], то сейчас эффективность современных протоколов терапии позволяет добиться излечения свыше 80% детей с ОЛЛ [11]. Таких результатов удалось достичь благодаря применению методов комбинированной полихимиотерапии, обладающих при этом существенными недостатками в виде токсичности, большой длительности терапии и невозможности достижения ремиссии у ряда пациентов [7]. Так, при использовании только химиотерапевтических методов около 20% случаев остаются рефрактерными к проведенному лечению; в такой когорте пациентов частота достижения второй ремиссии составляет 30–40%, а общая выживаемость не превышает 9 месяцев [9].

Одним из передовых методов терапии ОЛЛ является применение моноклональных антител (МА), к которым относится антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток (биспецифический активатор Т-клеток), – блинатумомаб. Применение блинатумомаба у взрослых пациентов с рефрактерным и рецидивным ОЛЛ по сравнению со стандартом терапии позволило увеличить общую выживаемость на 3,7 месяца, частоту полной ремиссии с полным гематологическим ответом на 18% [6]. По прогнозам фармакоэкономического анализа в исследовании [6] применение блинатумомаба позволит получить 1,92 дополнительного года жизни и 1,64 дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALY) по сравнению со стандартом терапии при инкрементных затратах 180 642 долларов США (110 108 долларов США / QALY), что было ниже порога готовности платить, равного 150 000 долларов США / QALY.

С учетом успехов применения МА в терапии взрослых пациентов с ОЛЛ учеными ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан и реализован инновационный протокол клинической апробации «Метод лечения детей и подростков с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с включением блинатумомаба» [2]. Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по данному протоколу рассчитывался на основании идеальной модели пациента с массой тела 30 кг и площадью поверхности тела (BSA) 1 м². Анализ проспективной фармакоэкономической модели применения моноклональных CD3/CD19 антител у взрослых пациентов на примере популяции в США позволил доказать экономическую эффективность инновационной лечебной стратегии [6, 10]. Тем не менее среди пациентов детского возраста с первичным ОЛЛ не было проведено подобного клинико-экономического анализа [4].

Таким образом, актуальность данной проблемы и отсутствие подобных исследований у пациентов детского возраста в общемировой практике диктуют необходимость проведения фармакоэкономического анализа применения препаратов МА в терапии острого лимфобластного лейкоза у пациентов детского возраста.

Цель исследования – оценить реальную стоимость терапии ОЛЛ с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации. Провести сравнительный анализ с расчетными значениями протокола.

Материалы и методы исследования. Протокол клинической апробации был рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета Министерства

здравоохранения Российской Федерации от 28 марта 2019 г., № 1. За период с 1 апреля 2019 г. по 31 декабря 2021 г. были проанализированы истории болезни 54 пациентов, получавших терапию по данному протоколу. В анализ были включены данные об истории заболевания пациентов, прямых медицинских (лекарственные средства, инструментальные и лабораторные исследования) и немедицинских (стоимость стационарного пребывания) затратах. Стоимость всех затрат была приведена к апрелю 2019 г.

Расчет стоимости лекарственных препаратов производился исходя из утвержденных в государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 29 марта 2019 г.), а для препаратов, не включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных, – с учетом проведенных тендеров государственных закупок лекарственных средств в ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева за 2019 г, подробно цена на наиболее затратные лекарственные препараты представлена в табл. 1. Стоимость лабораторных, инструментальных исследований и стационарных услуг (расходы на питание, общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), затраты на оплату труда) была рассчитана в соответствии с утвержденным прейскурантом цен на медицинские услуги ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева за апрель 2019 г.

Таблица 1

Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчете

МНН	Лекарственная форма	Цена, руб.
Специфическая терапия		
Блинатумомаб	порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 35 мкг	156 072
Винкристин	раствор для внутривенного введения, 1 мг/мл, 5 мл	435
Даунорубицин	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг	167
Дексаметазон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 мг/мл, 2 мл – ампулы (5)	11
Метотрексат	раствор для инъекций 50 мг/5 мл, 5 мл	189
Преднизолон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл, 1 мл (5)	13
Цитарабин	раствор для инъекций 20 мг/мл, 5 мл	556
Противоинфекционная терапия		
Амикацин	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл	9194
Амфотерицин В (липидный)	концентрат для раствора для инфузий 5 мг/мл, 20 см ³	21 312
Ацикловир	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 0,25 г	197
Вориконазол	таблетки 200 мг, N 14	644
Ванкомицин	лиофилизат для раствора для инфузий и приема внутрь, 1 г	347
Иммуноглобулин человека нормальный	раствор для инфузий 100 мг/мл, 100 мл	42 213
Каспофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 70 мг, 10 мл	16 464
Ко-тримоксазол	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 96 мг/мл, 5 мл	83
Линезолид	раствор для инфузий, 2 мг/мл, 300 мл, №10	16 884

Окончание табл. 1

МНН	Лекарственная форма	Цена, руб.
Меропенем	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 г – флаконы (10)	7 916
Метронидазол	раствор для инфузий, 5 мг/мл, 100 мл	21
Пиперациллин+[Тазобактам]	порошок для раствора для инфузий 4 г + 0,5 г, № 10	10 260
Флуконазол	раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл, № 1	204
Цефепим	порошок для раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 000 мг,	197
Сопроводительная терапия		
Аллопуринол	таблетки 100 мг, 50 шт	94
Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]	эмульсия для инфузий, 1026 мл – контейнеры трехкамерные «Биофин», №4	4 442
Гранисетрон	концентрат для раствора для инфузий, 1 мг/мл, фл., 3 мл	1 364
Декстроза	раствор для инфузий, 5%, 500 мл № 10	200
Ондансетрон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл, 4 мл – ампулы	117
Калия хлорид	концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл, 10 мл – ампулы (10)	82
Натрия гидрокарбонат	раствор для инфузий 5%, 200 мл – бутылки, № 28	843
Натрия хлорид	раствор для инфузий 0,9%, 1000 мл, бутылки ПЭ, № 10	406

Согласно протоколу клинической апробации, пациенты проходили рандомизацию и получали индукцию в соответствии с протоколом лечения детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом «ALL-MB 2015» [12]. Индукция представляла собой 36-дневный начальный этап терапии с ежедневными введениями дексаметазона в возрастающей дозе до достижения 6 мг/м²/сут., введениями даунорубина (двукратно за период) в дозе 45 мг/м², еженедельными введениями винкристина в дозе 1,5 мг/м², еженедельным проведением тройной интратекальной терапии, начиная с 1-го дня. Затем, после недельной паузы, в терапии следовал этап консолидации, длившийся 28 дней, на протяжении которого проводилась продленная непрерывная инфузия препарата блинатумомаб. Первую неделю суточная доза составляла 5 мкг/м²/сут. (9 мкг/сут. при массе > 45 кг), последующие – 15 мкг/кг/м² (28 мкг/сут. при массе > 45 кг), общекурсовая доза составляла 350 мкг/м² (651 мкг при массе > 45 кг). Пациенты получали необходимое сопроводительное лечение, включающее антимикробную терапию и заместительную трансфузионную терапию, а также все лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции в полном соответствии с протоколом клинической апробации [2].

Группой сравнения выступали 54 модели пациентов в возрасте 8 лет, с массой тела 30 кг, BSA 1 м², получавшие стационарное лечение на протяжении 70 дней. При этом сумма затрат на медицинскую помощь 54 пациентам составляла 215 208 090 руб. (рис. 1), а медиана расчетной стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту составляла 3 985 335 руб. (рис. 2) [2].

Формирование базы данных и проведение статистического анализа осуществлялось при использовании программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США).

Категориальные переменные были представлены в виде частот (процентов). Непрерывные переменные были охарактеризованы посредством медианы

и интерквартильных интервалов. Сравнения групп проводились с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение. Характеристики возраста, массы тела, роста, площади поверхности тела (BSA), длительности стационарного пребывания и соотношения по полу пациентов исследуемой группы и группы контроля представлены в табл. 2. Сумма затрат на медицинскую помощь 54 пациентам составила 175 726 624 руб., что было ниже на 18,4%, чем изначальное расчетное значение (рис. 1).

Таблица 2

Характеристики пациентов исследуемой группы и группы контроля

Показатели	Исследуемая группа	Группа контроля
Возраст, лет	3,9 (2,9–5,5)	8
Масса тела, кг	16 (13,8–19,5)	30
Рост, см	104,5 (94,4–113,5)	120
BSA, м ²	0,69 (0,62–0,78)	1
Длительность пребывания, дней	72 (70–76)	70
Соотношение мальчики:девочки	1:1	1:1



Рис. 1. Суммарная стоимость затрат на медицинскую помощь 54 пациентам, руб.

Медиана стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту по протоколу с использованием блинатумомаба составила 3 107 331 руб. (3 045 624–3 843 956) (рис. 2), что было достоверно ниже расчетных значений на 22% ($p < 0,0001$). В структуре затрат были выделены следующие основные категории: стоимость стационарного пребывания, стоимость лабораторной и инструментальной диагностики, стоимость лекарственной терапии. В дальнейшем были проанализированы отдельные категории затрат на лекарства: специфическая терапия (противоопухолевые препараты, стероидные гормоны, применяемые по протоколу лечения, блинатумомаб), противомикробная терапия (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты, иммуноглобулин человека нормальный) и сопроводительная терапия (все прочие препараты, включая инфузионную терапию, парентеральное питание, анальгетическую терапию, гемотрансфузии, и т.д.).

Расчетная стоимость стационарных услуг (расходы на питание, общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), затраты на оплату труда) по протоколу клинической апробации была оценена в размере 20 339 руб. за один день пребывания, что составило 1 423 730 руб. за 70 дней. В исследуемой группе медиана стоимости стационарного пребывания была достоверно ниже ($p < 0,0001$) и составляла 1 224 000 руб. (1 194 250–1 292 000) (рис. 3).

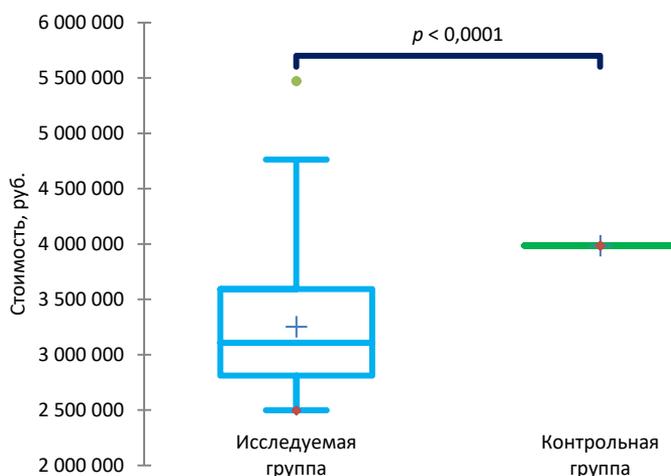


Рис. 2. Медиана стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту, руб.

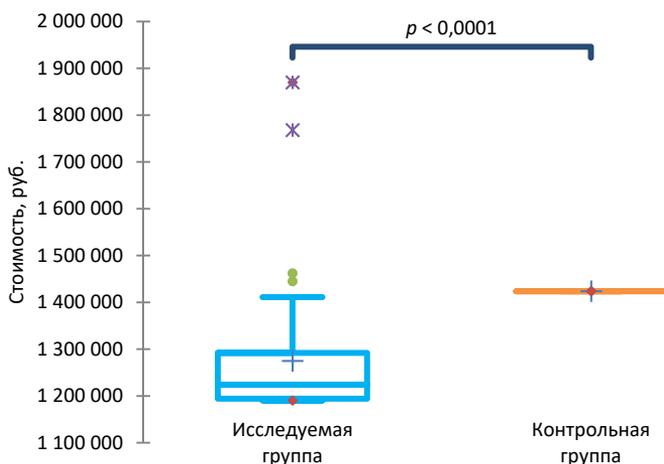


Рис. 3. Медиана стоимости затрат на стационарное пребывание, руб.

Сумма затрат на лабораторные и инструментальные исследования была оценена в группе контроля в размере 387 799 руб., в то время как в исследуемой группе ее медиана составляла 319 950 руб. (283 370–391 015) и была достоверно ниже ($p < 0,0001$) (рис. 4).

В группе контроля на лекарственную терапию были выделены средства в размере 2 173 806 руб., в то время как медиана реальных затрат составила достоверно более низкое значение ($p < 0,0001$), равное 1 499 812 руб. (1 290 103–1 851 118) (рис. 5). Медиана затрат была достоверно меньше для всех категорий ($p < 0,0001$). Расчетное значение для специфической терапии составляло 1 669 740 руб., медиана затрат реальной практики оказалась равной 1 222 004 руб. (1 140 912–1 398 598) (рис. 6). На противомикробную терапию в группе контроля было потрачено 341 346 руб., а в исследуемой группе медиана затрат была равной 125 435 руб. (49 109–269 679) (рис. 7). Затраты на сопроводительную терапию в группе контроля составили 162 720 руб., а медиана затрат в исследуемой группе была 88 443 руб. (70 423–102 459) (рис. 8).

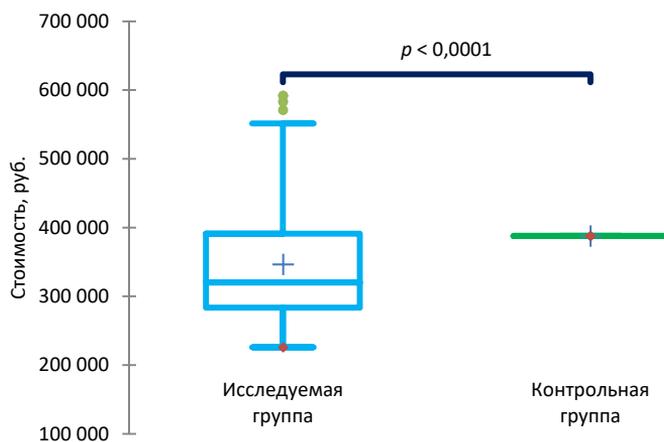


Рис. 4. Медиана стоимости затрат на лабораторные и инструментальные исследования, руб.

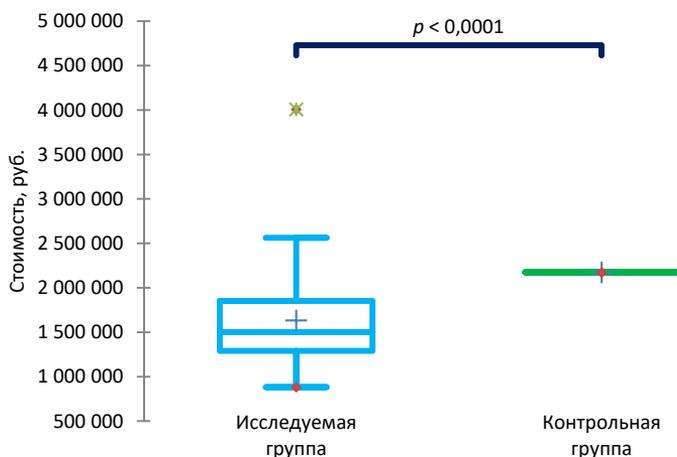


Рис. 5. Медиана стоимости затрат на лекарственную терапию, руб.

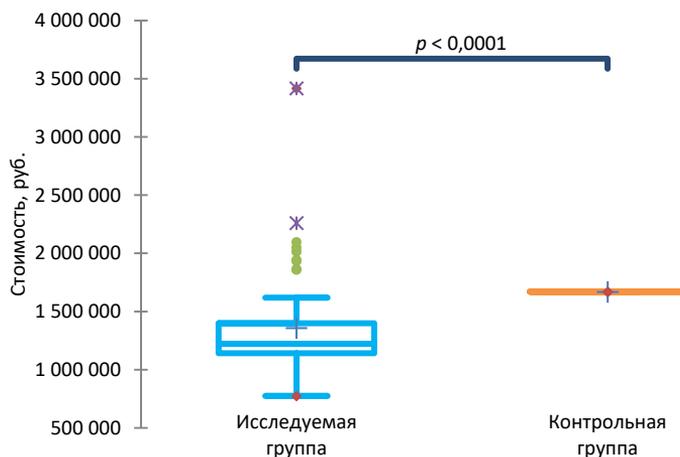


Рис. 6. Медиана стоимости затрат на специфическую терапию, руб.

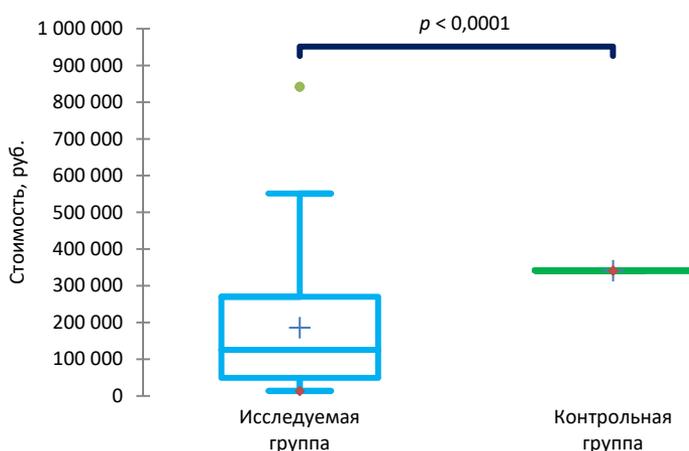


Рис. 7. Медиана стоимости затрат на противoinфекционную терапию, руб.

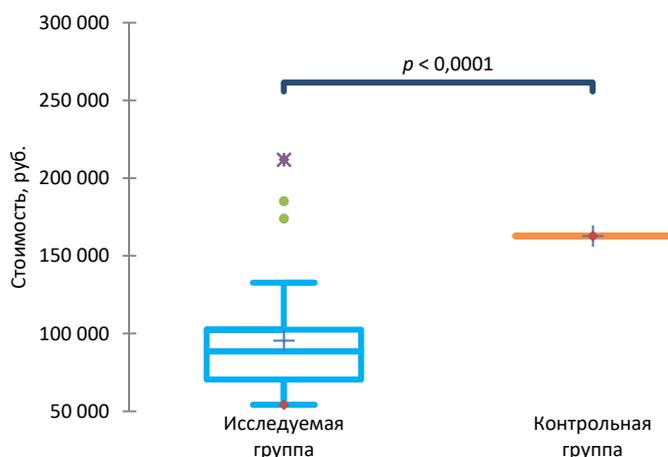


Рис. 8. Медиана стоимости затрат на сопроводительную терапию, руб.

Несмотря на то, что фактическая стоимость терапии пациентов оказалась ниже, чем это было рассчитано изначально, следует отметить несколько ключевых моментов, повлиявших на данные различия.

Во-первых, явно прослеживаются различия в массе и площади поверхности тела между обеими группами. Можно отметить, что пациенты исследуемой группы имели массу тела меньше практически в 2 раза, что повлияло в значительной степени на затраты на лекарственные препараты, традиционно рассчитываемые в педиатрии на массу тела. Для блинатумомаба значимые различия в назначенной дозе лекарственного средства были связаны также с меньшей площадью поверхности тела у пациентов исследуемой группы, поскольку этот препарат, так же как и химиопрепараты, назначался, основываясь на BSA. При этом значимо ниже были затраты на противoinфекционную терапию среди пациентов исследуемой группы, что, вероятнее всего, объясняется низкой частотой и продолжительностью эпизодов инвазивных микозов, требующих назначения длительной и дорогостоящей антимикотической терапии.

Учитывая тот факт, что в исследовании участвовало большое число пациентов раннего возраста с медианой BSA $0,69 \text{ м}^2$ и медианой массы тела 16 кг, эти показатели нельзя напрямую транслировать на модель «усредненного пациента». Наиболее зависимыми от таких показателей оказались затраты на лекарственную терапию, что потребовало дальнейшего пересчета. Для медианы затрат на специфическую терапию пересчет был произведен на BSA 1 м^2 , а для медианы затрат на противoinфекционную и сопроводительную терапию на массу тела 30 кг. При данной коррекции получается сумма, равная $1\,222\,004 / 0,69 + ((125\,435 + 88\,443) / 16 \times 30) = 2\,172\,42$ руб., что соответствовало медиане расчетных значений стоимости затрат на лекарственную терапию.

Во-вторых, среди пациентов группы контроля несколько выше была стоимость лабораторных и инструментальных исследований, что можно трактовать тем, что в реальной практике потребность в лабораторных анализах была ниже, особенно в период консолидации, что обусловлено необходимостью поддерживать непрерывную продленную инфузию блинатумомаба, в связи с чем ужесточаются критерии к необходимости проведения лабораторных исследований и их объема.

В-третьих, явно отмечается изменение структуры затрат: доля издержек, связанных со стационарным пребыванием, ниже среди пациентов исследуемой группы, что связано с тем, что стоимость одного дня стационарного пребывания согласно утвержденному прейскуранту НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева была равна 17 000 руб., что было ниже расчетных показателей на 16,5%.

При моделировании ситуации одной массы тела, BSA и равной стоимости затрат на стационарное пребывания в обеих группах медианы стоимости затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в исследуемой и контрольной группе будут равными (3 715 992 руб. и 3 751 605 руб. соответственно).

Выводы. Стоимость реальной практики применения протокола терапии детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапе индукции и консолидации ниже расчетной стоимости, что связано с меньшими затратами на стационарное пребывание, лабораторную и инструментальную диагностику, а также с ранним возрастом, низкой массой тела и BSA пациентов, включенных в протокол, по сравнению с расчетной стоимостью. После коррекции затрат на лекарственную терапию на 1 м^2 и на 30 кг, а также при равной стоимости стационарного пребывания медиана стоимости затрат на медицинскую помощь одному пациенту в реальной практике полностью соответствует расчетным значениям.

Литература

1. Волкова А.П. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2020. Т. 7, № 3. С. 64–69.
2. Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации [Электронный ресурс]. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/047/040/original/2019-55-5.pdf?1566834521> (дата обращения 18.11.2023).
3. Карачунский А.И. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10, № 2. С. 15–31.
4. Шифрин Ю. А. Обоснование рационального метода фармакоэкономической оценки эффективности применения препарата моноклональных антител в терапии острого лимфобластного

лейкоза у детей и подростков // Вестник биомедицина и социология. 2022. Т. 7, № 1. С. 13–21. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-1-13-21.

5. *Burchenal J.H., Karnofsky D.A., Kingsley-Pillers E.M. et al.* The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease, with special reference to acute leukemia. *Cancer*, 1951, vol. 4. (3), pp. 549–569.

6. *Delea T.E., Amdahl J., Boyko D. et al.* Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *Journal of Medical Economics*, 2017, vol. 20(9), pp. 911–922.

7. *Delea T.E., Zhang X., Amdahl J. et al.* Cost Effectiveness of Blinatumomab Versus Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *PharmacoEconomics*, 2019, vol. 37(9), pp. 1177–1193.

8. *Frei E., Freireich E., Gehan E. et al.* Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood*, 1961, vol. 18(4), pp. 431–454.

9. *Gökbuğet N., Stanze D., Beck J. et al.* Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 2012, vol. 120(100), pp. 2032–2041.

10. *Hunger S.P.* Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 373 (16), pp. 1541–1552.

11. *Inaba H.* Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10 (9), p. 1926.

12. *Karachunskiy A.I.* Moscow-Berlin 2015 Multicenter Randomized Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Adolescents and Young Adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390387> (Accessed Date: 2023, June 14).

13. *Liu L., Villavicencio F., Yeung D. et al.* National, regional, and global causes of mortality in 5–19-year-olds from 2000 to 2019: a systematic analysis. *The Lancet. Global Health*, 2022, vol. 10(3), pp. e337–e347.

14. *Pui C.-H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 2012, vol. 120(6), pp. 1165–1174.

15. *Ribera J.-M.* Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2009, vol. 23 (5), pp. 1033–1042.

ШИФРИН ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (doc.shifrin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>).

ТУЗОВА ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСАНДРОВНА – врач гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (tuzovaelizaveta97@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>).

МАХРОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА – лаборант лаборатории молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (anna.mahrova@fnkc.ru).

ШУТОВА АЛЕКСАНДРА ДМИТРИЕВНА – врач гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (alexshutova12@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>).

БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

КАРАЧУНСКИЙ АЛЕКСАНДР ИСААКОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (alexandr.Karachunski@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>).

Yuriy A. SHIFRIN, Elizaveta A. TUZOVA, Anna A. MAHROVA,
Alexandra D. SHUTOVA, Dmitry S. BLINOV, Aleksandr I. KARACHUNSKIY

THE COST OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATMENT IN CHILDREN USING COMBINED CHEMOTHERAPY AND IMMUNOTHERAPY: COMPARISON OF ESTIMATED AND REAL VALUES

Key words: pharmacoeconomics, acute lymphoblastic leukemia, Blinatumomab, monoclonal antibodies, pediatrics, hematology.

Acute lymphoblastic leukemia is the most common pediatric cancer. The effectiveness of modern therapy protocols makes it possible to cure over 80% of children, and one of the advanced treatment methods is the use of monoclonal antibodies. Using the example of adult patients in the United States, the economic effectiveness of this innovative treatment strategy was proven, while no similar studies have been conducted in children with primary acute lymphoblastic leukemia.

The aim of the study was to determine the real cost of therapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia according to the protocol using combined chemotherapy and immunotherapy at the stages of induction and consolidation.

Materials and methods. The study included data from 54 patients (the study group) who received therapy using this method, taking into account indicators of direct medical and non-medical costs. The control group included 54 patient models corresponding to the initial estimated parameters when planning the protocol (body weight 30 kg, body surface area 1 m²).

Research results. The median of real cost for providing medical care to one patient in the study group was 22% lower than the estimated cost. In its structure, the values of the median costs for inpatient stay, for instrumental and laboratory studies, as well as for drug therapy turned out to be lower. Since younger patients were included in the study group, the cost of drug therapy was recalculated to the calculated patient model, which equalized the median cost of drug therapy for the study and control groups. In a situation with equal characteristics of patients, as well as with the same cost of a day of inpatient stay, the median real cost of providing medical care to one patient in the study group corresponded to the estimated values.

Conclusions. The median cost of medical care for patients with acute lymphoblastic leukemia according to the protocol using combined chemotherapy and immunotherapy in the study group was 22% lower than the estimated values. The actual practice of using the protocol for an average patient model with an equal cost of inpatient stay fully corresponded to the estimated values of the protocol.

References

1. Volkova A.R., Vakhitov K.M., Kumirova E.V. *Detskie zlokachestvennye novoobrazovaniya i ikh uchety mirovye i otechestvennye tendentsii* [Children's malignancies and their accounting: global and domestic trends]. *Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i onkologii (RZHDGiO)*, 2020, vol. 7(3), pp. 64–69.
2. *Zayavlenie o rassmotrenii protokola klinicheskoi aprobatsii* [Application for consideration of the protocol of clinical approbation] Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/047/040/original/2019-55-5.pdf?1566834521> (Accessed 18 November 2023).
3. Karachunsky A.I. *Evolutsiya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei: kriticheskoe ispol'zovanie mirovogo opyta v Rossii* [Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: critical use of experience, gained in the world, in Russia]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2011, vol. 10(2), pp. 15–31.
4. Shifrin I.A. *Obosnovanie ratsional'nogo metoda farmakoeconomicheskoi otsenki effektivnosti primeneniya preparata monoklona'nykh antitel v terapii ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei i podrostkov* [Appropriate method for pharmacoeconomic analysis of monoclonal antibodies efficacy in children with acute lymphoblastic leukemia]. *Vestnik biomeditsina i sotsiologiya*, 2022, vol. 7(1), pp. 13–21. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-1-13-21.
5. Burchenal J.H., Karnofsky D.A., Kingsley-Pillers E.M. et al. The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease, with special reference to acute leukemia. *Cancer*, 1951, vol. 4. (3), pp. 549–569.
6. Delea T.E., Amdahl J., Boyko D. et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *Journal of Medical Economics*, 2017, vol. 20(9), pp. 911–922.
7. Delea T.E., Zhang X., Amdahl J. et al. Cost Effectiveness of Blinatumomab Versus Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *PharmacoEconomics*, 2019, vol. 37(9), pp. 1177–1193.

8. Frei E., Freireich E., Gehan E. et al. Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood*, 1961, vol. 18(4), pp. 431–454.
9. Gökbüget N., Stanze D., Beck J. et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 2012, vol. 120(100), pp. 2032–2041.
10. Hunger S.P. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 373 (16), pp. 1541–1552.
11. Inaba H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10 (9), p. 1926.
12. Karachunskiy A.I. Moscow-Berlin 2015 Multicenter Randomized Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Adolescents and Young Adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390387> (Accessed Date: 2023, June 14).
13. Liu L., Villavicencio F., Yeung D. et al. National, regional, and global causes of mortality in 5–19-year-olds from 2000 to 2019: a systematic analysis. *The Lancet. Global Health*, 2022, vol. 10(3), pp. e337–e347.
14. Pui C.-H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 2012, vol. 120(6), pp. 1165–1174.
15. Ribera J.-M. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2009, vol. 23 (5), pp. 1033–1042.

YURIY A. SHIFRIN – Junior Research Fellow, Department of Clinical and Molecular Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (doc.shifrin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>).

ELIZAVETA A. TUZOVA – Hematologist, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (tuzovaelizaveta97@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>).

ANNA A. MAHROVA – Laboratory Scientist, Laboratory of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (anna.mahrova@fnkc.ru).

ALEXANDRA D. SHUTOVA – Hematologist, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (alexshutova12@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>).

DMITRY S. BLINOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

ALEKSANDR I. KARACHUNSKIY – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (alexandr.karachunski@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>).

Формат цитирования: Шифрин Ю.А., Тузова Е.А., Махрова А.А., ШUTOVA А.Д., Блинов Д.С., Карачунский А.И. Стоимость терапии острого лимфобластного лейкоза у детей с применением комбинированной химио- и иммунотерапии: сравнение расчетных и реальных значений [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 38–49. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-38-49.