

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СТРАТЕГИЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА*

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, модель Маркова, клинико-экономическая эффективность, оценка затрат, реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, циклофосфамид, TCR α /b/CD19-деплекция, онкогематологические заболевания, дети.

Дискуссия вокруг стоимости аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и последующего наблюдения пациентов, методов расчета и структуры затрат, несмотря на широту применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологической практике, по-прежнему остается нерешенной проблемой. Осложняется дискуссия использованием разнообразных модификаций терапевтических опций в отношении подготовки пациента к операции и профилактики осложнений. **Целью данной статьи** является сравнительная оценка клинико-экономической эффективности двух наиболее часто используемых технологических платформ – TCR α /b/CD19-деплекции и деплекции “in vivo” высокими дозами циклофосфамида на основе изучения особенностей каждого из этих методов в реальной практике одного центра. **Материалы и методы.** Для оценки были подобраны две “match paired” группы детей, которым была проведена трансплантация по одной из методик по поводу гемобластоза в период с мая 2013 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По полученным показателям клинической эффективности (достоверность различий выполнена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни) на основании модели Маркова проведено фармакоэкономическое моделирование, определена структура затрат и выполнены фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность», инкрементальный анализ «затраты–эффективность», а также произведен расчет показателей стоимости операции через 5 лет с учетом дисконтирования. В качестве конечных точек использованы результаты общей и бессобытийной выживаемости, а также выживаемости без развития реакции «трансплантат против хозяина» и рецидива. Затраты разделены на 2 временных периода: 1-й этап – до 30-х суток после ТГСК и 2-й этап – с 31-х суток после ТГСК и до 1 года. Расходы разделены на прямые и непрямые. За непрямые расходы взяты средние цифры социально-экономических данных. **Результаты исследования.** Общие затраты для двух этапов были сопоставимы для обеих платформ: TCR α /b/CD19-деплекции – 6702,094 тыс. руб.; PtCy – 7325,661 тыс. руб. Затраты неравномерно распределены по этапам: 1-й этап является более дорогостоящим для платформы TCR, 2-й – для PtCy. При анализе затраты–эффективность каждая единица эффективности (1% выживаемости за 1 год курации обходится дороже для платформы TCR, с учетом рекомендованного ВОЗ коэффициента дисконтирования в 3% за год за 5 лет годовая стоимость затрат для метода TCR должна снизиться до 5933,316 тыс. руб., а для платформы PtCy – до 6485,355 тыс. руб. без учета макроэкономических показателей. Каждая дополнительная единица эффективности (1% выживаемости) TCR обойдется: для общей выживаемости в 311 783,50 руб., для бессобытийной выживаемости – в 207 855,67 руб., для выживаемости без РТПХ и рецидива – в 51 963,92 руб.

Выводы. Фармакоэкономически менее затратной за период 1 года курации оказывается превентивная платформа TCR по сравнению с платформой деплекции “in vivo” с использованием высоких доз циклофосфамида, несмотря на более высокую стоимость ее применения на 1-м этапе курации.

* Работа выполнена при частичной поддержке гранта Президента РФ НШ-843.2022.3.

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одной из потенциально эффективных медицинских технологий в отношении онкогематологических заболеваний у взрослых и детей. Вместе с тем ТГСК входит в десятку процедур с самым высоким ростом больничных расходов [7]. Чем более специализированной и ресурсоемкой является медицинская процедура, тем важнее понимать структуру расходов, заложенных в нее, давать им экономическую оценку, что позволит снижать затраты на проведение ТГСК. В профессиональной среде имеются различные подходы к оценке стоимости как самого метода лечения, так и последующего ведения пациента ввиду высоких рисков развития посттрансплантационных осложнений, ведущим среди которых является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая, согласно международным данным, значительно увеличивает стоимость лечения [4, 9, 11]. Усложняют дискуссию и, соответственно, расчеты, используемые для профилактики РТПХ терапевтические платформы, выделение технологических этапов, необходимость учета этапа подготовки к операции так называемого предтрансплантационного этапа [4, 7, 9, 11].

В данной статье мы используем моноцентровый опыт использования двух наиболее популярных платформ для профилактики РТПХ как технологически ключевого звена для успешного проведения ТГСК. Первой платформой является *ex vivo* автоматизированная иммуномагнитная сепарация клеток в функционально закрытой и стерильной системе – TCRa/b/CD19-деплеция трансплантата. Данная технология обеспечивает более быстрое приживление трансплантата и достаточный эффект «трансплантат против лейкоза». Одними из существенных лимитирующих факторов использования данной методики являются более поздняя иммунореактивация, высокая частота реактивации вирусных инфекций, в том числе цитомегаловирусной (ЦМВ) виремии [8, 10, 12]. Конкурирующей платформой служит *in vivo* деплеция с использованием высоких доз циклофосфамида в раннем посттрансплантационном периоде в сочетании со стандартной схемой профилактики РТПХ в виде использования микофенолата мофетила и такролимуса или циклоспорина А. Данную методику отличают чуть более медленное приживление трансплантата, умеренная частота клинически значимой РТПХ и высокая противоопухолевая активность. Также данная технология продемонстрировала ускоренные темпы иммунореактивации, низкую частоту реактивации вирусных инфекций [5, 6, 10, 13].

Обе платформы в российских реалиях имеют ключевое значение. Это обусловлено широким использованием неполностью совместимых доноров в качестве реципиентов вследствие отсутствия полноценного национального регистра доноров костного мозга и низкого доступа отечественных клиник к международным базам неродственных доноров, отсутствием методов оплаты активации доноров из иностранных регистров в системе отечественного здравоохранения [2]. Данные проблемы делают дискуссию вокруг вышеозвученных платформ в профессиональной среде актуальной. Особое значение имеет то, что в рамках наметившегося постепенного перехода российского здравоохранения к оплате медицинской помощи в рамках ценностно-ориентированного подхода учет расходов и клинично-экономическое сравнение двух базовых платформ профилактики РТПХ при проведении ТГСК позволят исследовать структуру расходов, их различие, выделить этапы оказания медицинской помощи пациентам именно с точки зрения фармакоэкономики, оценить клинично-экономическую эффективность методик и факторы, на них влияющие [1].

Цель исследования – на основании сравнительного фармакоэкономического анализа двух основных платформ профилактики «реакции трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции “in vivo” высокими дозами циклофосфамида – установить клинико-экономические особенности каждого метода в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно были отобраны две группы пациентов детского возраста, получивших ТГСК по поводу онкогематологического заболевания высокого риска в период с мая 2013 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. У первой группы (группа PtCy) пациентов ($n = 39$) была использована платформа профилактики РТПХ методом деплеции «in vivo» высокими дозами циклофосфамида на +3-и, +4-е сутки, среди ТГСК преобладали ($n = 22$) первые по счету операции, 7 трансплантаций были проведены повторно; тридцати пациентам была проведена ТГСК от гаплоидентичного донора, девяти – от неродственного HLA-совместимого донора. Методом «match paired» данной группе из ретроспективной выборки была подобрана сопоставимая группа пациентов, у которых в качестве профилактики РТПХ применялась TCR α /b/CD19-деплеция трансплантата in vitro. Подборка пациентов происходила по следующим параметрам: нозология, статус заболевания, номер ТГСК, период наблюдения и тип используемого донора. Группа TCR α /b/CD19-деплеции была представлена 62 пациентами, из которых 47 перенесли первую ТГСК, 15 – повторную; гаплоидентичный донор использовался в 55 случаях, неродственный HLA-совместимый – в 7. Предтрансплантационная подготовка включала протокольное миелоаблативное кондиционирование соответственно диагнозу, помимо циклофосфамида в первой группе для профилактики РТПХ использовалась классическая схема у 25 пациентов, у 12 пациентов по объективным причинам (мукозит, нарушение всасывания, нефротоксичность) данная схема претерпела изменения. Во второй группе (группа TCR) – у 25 пациентов использовались ингибиторы кальциневрина, у 24 – препараты моноклональных антител (абатацепт, тоцилизумаб), 13 пациентов не получали никакой иммуносупрессивной терапии после ТГСК вследствие очень высокого риска рецидива.

На основании описания групп пациентов и полученных клинических результатов и событий, медианы массы пациентов (35 кг), медианной площади поверхности тела пациентов (1,1 м²) было выполнено фармакоэкономическое моделирование, основанное на модели Маркова [3]. Достоверность различий клинических эффектов определена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. По полученным моделям: модель пациента с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (PtCy) и модель пациента с TCR α /b/CD19-деплецией (TCR) произведен расчет экономических затрат. Расчет затрат производился на основании методики, установленной Приказом № 556 от 13 августа 2015 г. Минздрава России¹, используемого для расчета

¹ Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации: приказ Минздрава России от 13.08.2015 г. № 556 [Электронный ресурс] // Минздрав России: офиц. Сайт. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9369-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-13-avgusta-2015-g-556-ob-utverzhdenii-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-raschetu-finansovyh-zatrat-na-okazanie-meditsinskoy-pomoschi-po-kazhdomu-protokolu-klinicheskoy-aprobatsii-metodov-profilaktiki-diagnosticski-lecheniya-i-reabilitatsii>.

стоимости протоколов клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Все затраты разделены на непрямые и прямые: медицинские и немедицинские.

Проведен анализ «затраты–эффективность» методик профилактики РТПХ, в том числе с учетом ежегодного дисконтирования, инкрементальный анализ, для чего в качестве конечных точек использованы результаты общей и бессобытийной выживаемости, а также выживаемости без развития РТПХ и рецидива [4, 9]. Указанные типы фармакоэкономического анализа применены как ко всему периоду наблюдения, так и по двум его этапам. Результаты проанализированы методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Получены следующие клинические исходы, на основании которых проведены фармакоэкономическое моделирование и фармакоэкономический анализ. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели клинической эффективности, примененные при фармакоэкономическом моделировании и проведении фармакоэкономического анализа

Показатели	Результаты TCR	Результаты PtCy	p
Медиана приживления лейкоцитов	16 дней	20 дней	–
Медиана приживления тромбоцитов	17 дней	27 дней	–
Медианное количество койко-дней в отделении ТГСК (асептическом боксе)	30 дней	42 дня	–
КР реактивации ЦМВ	55% (95%КР: 44–69)	58% (95%КР: 44–76)	0,889
КР развития острой РТПХ 2-4 ст. (клинически значимая)	21% (95%КР: 13–34)	42% (95%КР: 30–61)	0,028
КР развития острой РТПХ 3-4 ст. (тяжелая)	7% (95%КР: 3–19)	32% (95%КР: 19–52)	0,011
КР развития хронической РТПХ	17% (95%КР: 9–28)	23% (95%КР: 13–40)	0,387
КР трансплантационно-ассоциированной смертности	19% (95%КР: 11–32)	18% (95%КР: 9–35)	0,89
КР рецидива	23% (95%КР: 15–36)	31% (95%КР: 19–49)	0,325
Общая выживаемость (OS, ОВ), 5 лет	58% (95%КР: 47–72)	56% (95%КР: 41–72)	0,845
Бессобытийная выживаемость (EFS, БСВ), 5 лет	53% (95%КР: 40–65)	50% (95%КР: 34–66)	0,644
Выживаемость без рецидива и РТПХ, 5 лет	35% (95%КР: 32–58)	23% (95%КР: 16–45)	0,038

Примечание. КР – кумулятивный риск; достоверность различий определена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Как видно из полученных данных, в целом клинические результаты применения обеих платформ сопоставимы: общая и бессобытийная выживаемости пациентов составили: 58% и 53% соответственно для TCR и 56% и 50% соответственно для PtCy. Однако обращает на себя внимание более медленное приживление трансплантата для платформы PtCy: лейкоцитов 20 дней, тромбоцитов 27 дней по сравнению с платформой TCR: 16 и 17 дней соответственно. В свою очередь, это привело к увеличению медианы длительности госпитализации в асептическом боксе, которая для группы PtCy составила 42 дня по сравнению с длительностью госпитализации в группе TCR – 30 дней, что отразилось в дальнейшем на прямых затратах.

Помимо длительности пребывания пациента в более затратном с экономической точки зрения отделении ТГСК обращает на себя внимание более высокий кумулятивный риск развития клинически значимой острой РТПХ 2–4-й стадий (42% против 21% в группе TCR, $p = 0,28$) и, в особенности, тяжелой острой РТПХ 3–4-й стадий для платформы PtCy (32% против 7% в группе TCR, $p = 0,011$), что нашло подтверждение и в показателе выживаемости без рецидива и РТПХ (GRFS), который составил для платформы PtCy 23% против 35% для платформы TCR. С клинической точки зрения данные показатели отражают наличие серьезного осложнения у пациентов, связанное с ним снижение качества жизни, что привело к интенсификации курации данных пациентов, особенно спустя 30 суток после ТГСК, что требует больше прямых затрат на группу пациентов PtCy на более поздних этапах и подтверждается моделированием затрат.

На рис. 1 представлено сравнение общих затрат в тысячах рублей за 1 год курации пациента по статьям расходов. Очевидно, что более дорогостоящим является метод PtCy, в основном за счет прямых немедицинских расходов. Прямые медицинские расходы двух методик за период 1 года сопоставимы.

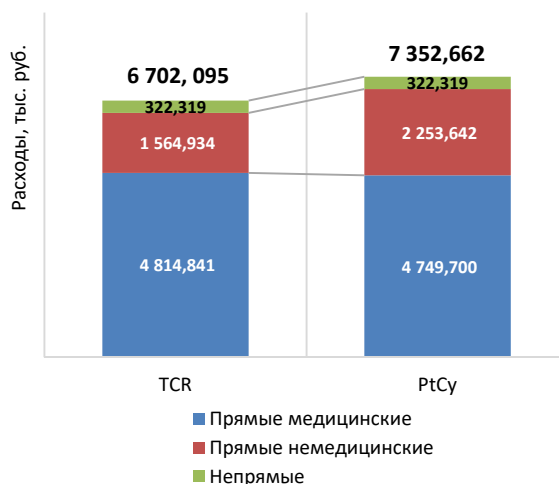


Рис. 1. Сравнение общих затрат по статьям расходов на одного пациента за 1 год курации согласно моделям TCR vs PtCy, тыс. руб.

При детальном рассмотрении общих затрат по этапам курации (рис. 2, 3) обращает на себя внимание, что стоимость курации пациента в рамках платформы PtCy выше после 30-х суток, тогда как до 30-х суток значительно более затратным является метод TCRa/b/CD19-деплеции. Наибольший вклад в дороговизну платформы TCR вносят прямые медицинские расходы – 3 225,839 тыс. руб., отражающие высокую технологичность метода и высокую стоимость расходных материалов и самого процесса TCRa/b/CD19-деплеции. Расходы метода PtCy распределены более равномерно во времени, прямые затраты на 1-м этапе невысокие за счет относительной простоты самой медицинской технологии. Большая часть прямых затрат на 2-м этапе курации при использовании PtCy обусловлена более длительным пребыванием пациента в стационаре вследствие более медленного приживления трансплантата и потребности в пребывании в асептических условиях, развивающимися осложнениями, требующими длительного наблюдения и лечения, что вносит свой значительный вклад в удорожание метода именно на более позднем этапе.

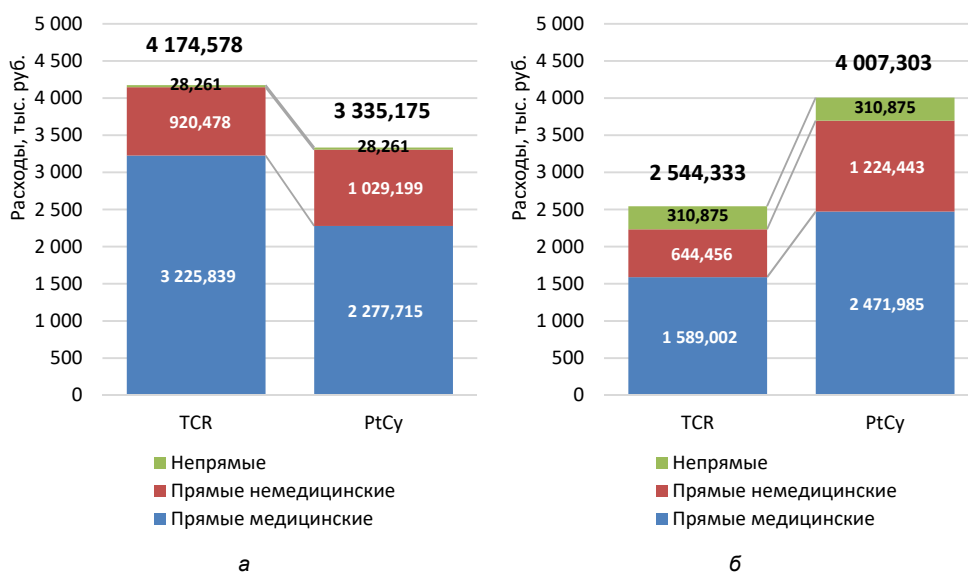


Рис. 2. Сравнение затрат по типам расходов на одного пациента до 30-х суток (а) и после 30-х суток (б) после ТГСК согласно моделям TCR vs PtCy, тыс. руб.

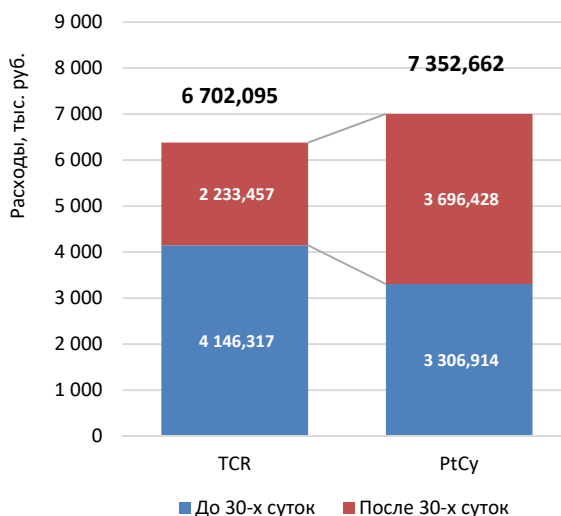


Рис. 3. Сравнение общих затрат на одного пациента по этапам курации согласно моделям TCR vs PtCy, тыс. руб.

Таким образом, при клинической сопоставимости превентивных платформ экономические затраты на них отличаются: более высокая стоимость платформы TCR на 1-м этапе сменяется снижением затрат в дальнейшем, а затраты при использовании платформы PtCy остаются относительно высокими и на 2-м этапе.

Данный вывод подтверждается путем проведения фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа «затраты–эффективность»,
в том числе с учетом ежегодного дисконтирования на период 5 лет,
инкрементального анализа «затраты–эффективность»

Платформа	Показатели	Результат за период, руб.		
		1 год	до +30 суток после ТГСК	31-е сутки – 1 год после ТГСК
TCR	CER OS	115 553,36	71 975,49	43 867,82
	CER EFS	126 454,62	78 765,63	48 006,29
	CER GRFS	191 488,42	119 273,67	72 695,25
	ResultD 5 лет	5 933 316,29	3 695 724,26	2 252 480,23
PtCy	CER OS	130 815,39	59 556,70	71 558,99
	CER EFS	146 513,24	66 703,51	80 146,07
	CER GRFS	318 507,03	145 007,63	174 230,59
	ResultD 5 лет	6 485 355,68	2 952 606,82	3 547 637,05
x	ICER OS	311 783,50	419 701,50	731 485,00
	ICER EFS	207 855,67	279 801,00	487 656,67
	ICER GRFS	51 963,92	69 950,25	121 914,17

Примечание. ResultD – показатель «затраты–эффективность» с учетом ежегодного дисконтирования; CER – Cost-effectiveness ratio (коэффициент «затраты–эффективность»), стоимость 1% показателя эффективности; ICER – Incremental cost-effectiveness ratio (инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»), стоимость дополнительной единицы эффективности.

Как видно из представленных данных, каждая единица эффективности (1% выживаемости) обходится за 1 год курации:

– для платформы TCR: 115 553,36 руб. – для общей выживаемости; 126 454,62 руб. – для бессобытийной выживаемости; 191 477,42 руб. – для выживаемости без РТПХ и рецидива;

– для платформы PtCy: 130 815,39 руб. – для общей выживаемости; 146 513,24 руб. – для бессобытийной выживаемости; 318 507,03 руб. – для выживаемости без РТПХ и рецидива.

При этом из таблицы расчетов очевиден рост стоимости единицы эффективности для методики PtCy после +30 суток и, наоборот, снижения для методики TCR.

Таким образом, фармакоэкономически менее затратным за период 1 года курации оказывается превентивная платформа TCR по сравнению с платформой деплеции «in vivo» с помощью высоких доз циклофосамида, несмотря на более высокую стоимость ее применения на 1-м этапе курации.

С учетом рекомендованного ВОЗ коэффициента дисконтирования в 3% за год за 5 лет годовая стоимость затрат для метода TCR должна снизиться до 5 933,316 тыс. руб., а для платформы PtCy – до 6 485,355 тыс. руб. без учета макроэкономических показателей.

Проведенный инкрементальный анализ «затраты–эффективность» экономически более выгодной платформы TCR показал, что каждая дополнительная единица эффективности (1% выживаемости) обойдется: для общей выживаемости в 311 783,50 руб., для бессобытийной выживаемости в 207 855,67 руб., для выживаемости без РТПХ и рецидива в 51 963,92 руб.

Выводы. Обе превентивные относительно РТПХ платформы сопоставимы при оценке большинства показателей их клинической эффективности, однако лимитирующим фактором относительно платформы PtCy являлись показатели более высокого риска развития острой клинически значимой РТПХ 2–4-й стадий, в том числе тяжелой РТПХ 3–4-й стадий, что отразилось на ключевом для фармакоэкономического анализа показателе выживаемости без РТПХ и рецидива.

На наш взгляд, именно эти ключевые причины привели при оценке затрат к росту прямых расходов и, соответственно, общих затрат на курацию пациентов в группе PtCy по сравнению с таковыми в группе TCra/b/CD19-деплеции за период 1 года курации при меньших инициальных затратах на саму технологию трансплантации в группе PtCy, что продемонстрировано на примере расчета затрат 1-го этапа курации. Таким образом, показано, что платформа TCra/b/CD19-деплеции является клинико-экономически более эффективной, чем платформа деплеции «in vivo» с использованием высоких доз посттрансплантационного циклофосфамида вследствие более высоких показателей клинической эффективности и более низких общих затрат на курацию пациентов в течение 1 года после ТГСК.

Возможно, что точечные изменения терапевтической стратегии в группе PtCy потенциально позволят снизить общие затраты на метод и сделать его более экономически и клинически эффективным.

Литература

1. Концепция ценностноориентированного здравоохранения / Н.З. Мусина, В.В. Омеляновский, Р.В. Гостищев и др. // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. Т. 13(4). С. 438–451. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.042>.
2. Онкогематологическая помощь взрослому населению в России: социально-экономическое исследование [Электронный ресурс]. URL: <https://tinkovfund.org/research>.
3. Яеудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. Ростов н/Д: Феникс, 2018. 237 с.
4. Broder M.S., Quock T.P., Chang E. et al. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits*, 2017, vol. 10(7), pp. 366–374.
5. Ciurea S., Zhang M.-J., Bacigalupo A., Bashey A. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.*, 2015, vol. 126, pp. 1033–1040. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639831.
6. Kleinschmidt K., Lv M., Yanir A., Palma J. et al. T-Cell-Replete Versus ex vivo T-Cell-Depleted Haploidentical Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia and Other Haematological Malignancies. *Front Pediatr.*, 2021, vol. 9, 794541. DOI: 10.3389/fped.2021.794541.
7. Majhail N.S., Mau L.W., Denzen E.M., Arneson T.J. Costs of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States: a study using a large national private claims database. *Bone Marrow Transplant.*, 2013, vol. 48(2), pp. 294–300. DOI: 10.1038/bmt.2012.133.
8. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. Outcome of $\alpha\beta$ T cell-depleted transplantation in children with high-risk acute myeloid leukemia, grafted in remission. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(1), pp. 256–259. DOI: 10.1038/s41409-019-0531-3.
9. Mayerhoff L., Lehne M., Hickstein L. et al. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *J Comp Eff Res.*, 2019, vol. 8(2), pp. 121–131. DOI: 10.2217/ceer-2018-0100.
10. Pérez-Martínez A., Ferreras C., Pascual A. et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.*, 2020, vol. 95(1), pp. 28–37. DOI: 10.1002/ajh.25661.
11. Ricci A., Jin Z., Broglie L. et al. Healthcare utilization and financial impact of acute-graft-versus-host disease among children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(2), pp. 384–392. DOI: 10.1038/s41409-019-0688-9.
12. Shelikhova L., Glushkova S., Nikolaev R. et al. Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\alpha\beta$ TCell-Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in Childhood Leukemia. *Transplant Cell Ther.*, 2021, vol. 27(4), pp. 330.e1-330.e9. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.010.
13. Symons H.J., Zahurak M., Cao Y. et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv.*, 2020, vol. 4(16), pp. 3913–3925. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001648.

АБРОСИМОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ – младший научный сотрудник отдела научного проектирования и контролируемых клинических исследований, врач-гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (medikand@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-6694>).

БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований, 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>).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); кафедра фундаментальной медицины, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

МАСЧАН МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (mmaschan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>).

Andrei B. ABROSIMOV, Dmitry S. BLINOV, Ekaterina V. BLINOVA, Mikhail A. MASCHAN

RESULTS OF A COMPARATIVE PHARMACOECONOMICS ANALYSIS OF STRATEGIES FOR THE PREVENTION OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN CHILDREN WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Key words: *Pharmacoeconomic analysis, Markov model, clinical and economic efficiency, cost estimation, GVHD, HSCT, cyclophosphamide, TCR α /b/CD19 depletion, hematological malignancies, children.*

*The discussion around the cost of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and follow-up of patients, methods of calculation and cost structure, despite the breadth of application of hematopoietic stem cell transplantation in oncohematological practice, remains an unresolved problem. The discussion is complicated using various modifications of therapeutic options regarding the preparation of the patient for surgery and the prevention of complications. The purpose of this article is a comparative assessment of the clinical and economic efficiency of the two most used technological platforms – TCR α /b/CD19 depletion and "in vivo" depletion with high doses of cyclophosphamide, having studied the features of each of these methods in the real practice of one center. **Materials and Methods.** For evaluation, two "match paired" groups of children were selected, who underwent transplantation according to one of the methods for hemoblastosis in the period from May 2013 to January 2021 at the National Medical Research Center for Pediatric Hematology, oncology and immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia. Based on the obtained indicators of clinical effectiveness (significance of differences was made using the nonparametric Mann-Whitney test), pharmacoeconomic modeling was carried out on the basis of the Markov model, the cost structure was determined and the pharmacoeconomic analysis "cost-effectiveness" was performed, incremental analysis "cost-effectiveness", as well as the calculation of indicators of the cost of the operation after 5 years, taking into account discounting. The **results** of overall and event-free survival, as well as survival without the development of graft-versus-host disease and relapse were used as endpoints. The costs are divided into 2 time periods: stage 1 – up to 30 days after HSCT and stage 2 – from 31 days after HSCT and up to 1 year. Costs are divided into direct and indirect. For indirect costs, the average figures of the available socioeconomic data are taken. Results of the study: The total costs for the two stages were comparable for both platforms: TCR α /b/CD19 deletions – 6702.094 thousand rubles; PtCy – 7325.661 thousand rubles. The costs are unevenly distributed over the stages: the 1st stage is more expensive for the TCR platform, the second for PtCy. In cost-effectiveness analysis, each unit of efficiency (1% survival per 1 year of cure will cost more for the PtCy platform. Given the WHO recommended discount factor of 3% per year, over 5 years, the annual cost for the TCR method should decrease to 5933.316 thousand rubles, and for the PtCy platform up to 6,485.355 thousand rubles without considering macroeconomic indicators. Each additional unit of efficiency (1% survival rate) of TCR will cost: survival rate of 207 855.67 rubles, for survival without GVHD and recurrence of 51 963.92 rubles. **Conclusions.** Pharmacoeconomically less costly for a period of 1 year of cure is the preventive TCR platform compared to the depletion platform "in vivo" using high doses of cyclophosphamide, despite the higher cost of its use at the 1st stage of cure.*

References

1. Musina N.Z., Omel'yanovskii V.V., Gostishchev R.V. et al. *Kontseptsiya tsennostnoorientirovannogo zdravookhraneniya* [Concept of value-based healthcare]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya*

farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya, 2020, vol. 13(4), pp. 438–451. DOI: <https://doi.org/10.17-749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.042>.

2. *Onkogematologicheskaya pomoshch' vzrosloму naseleniyu v Rossii: sotsial'no-ekonomicheskoe issledovanie* [Oncohematological care for the adult population in Russia: socio-economic research]. Available at: <https://tinkovfund.org/research>.

3. Yagudina R.I., A.Y. Kulikov, Serpik V.G. *Farmakoekonomika* [Pharmacoeconomics]. Rostov on the Don, Feniks Publ., 2018, 237 p.

4. Broder M.S., Quock T.P., Chang E. et al. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits*, 2017, vol. 10(7), pp. 366–374.

5. Ciurea S., Zhang M.-J., Bacigalupo A., Bashey A. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.*, 2015, vol. 126, pp. 1033–1040. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639831.

6. Kleinschmidt K., Lv M., Yanir A., Palma J. et al. T-Cell-Replete Versus ex vivo T-Cell-Depleted Haploidentical Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia and Other Haematological Malignancies. *Front Pediatr.*, 2021, vol. 9, 794541. DOI: 10.3389/fped.2021.794541.

7. Majhail N.S., Mau L.W., Denzen E.M., Arneson T.J. Costs of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States: a study using a large national private claims database. *Bone Marrow Transplant.*, 2013, vol. 48(2), pp. 294–300. DOI: 10.1038/bmt.2012.133.

8. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. Outcome of $\alpha\beta$ T cell-depleted transplantation in children with high-risk acute myeloid leukemia, grafted in remission. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(1), pp. 256–259. DOI: 10.1038/s41409-019-0531-3.

9. Mayerhoff L., Lehne M., Hickstein L. et al. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *J Comp Eff Res.*, 2019, vol. 8(2), pp. 121–131. DOI: 10.2217/ceer-2018-0100.

10. Pérez-Martínez A., Ferreras C., Pascual A. et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.*, 2020, vol. 95(1), pp. 28–37. DOI: 10.1002/ajh.25661.

11. Ricci A., Jin Z., Broglie L. et al. Healthcare utilization and financial impact of acute-graft-versus-host disease among children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(2), pp. 384–392. DOI: 10.1038/s41409-019-0688-9.

12. Shelikhova L., Glushkova S., Nikolaev R. et al. Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\alpha\beta$ TCell-Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in Childhood Leukemia. *Transplant Cell Ther.*, 2021, vol. 27(4), pp. 330.e1-330.e9. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.010.

13. Symons H.J., Zahurak M., Cao Y. et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv.*, 2020, vol. 4(16), pp. 3913–3925. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001648.

ANDREI B. ABROSIMOV – Researcher, Department of Scientific Design and Controlled Clinical Trials, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (medikand@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-6694>).

DMITRY S. BLINOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Scientific Design and Controlled Clinical Trials, 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>).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); Department of Fundamental Medicine, National Research Nuclear University MEPH, Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

MIKHAIL A. MASCHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (mmaschan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>).

Формат цитирования: *Абросимов А.Б., Блинов Д.С., Блинова Е.В., Масчан М.А.* Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами: опыт одного центра [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2023. – № 1. – С. 1–10. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-1-10.