

Долгосрочный экономический анализ эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярной лимфоме

Арина Е. Е.¹, Рашид М. А.²

¹ Лаборатория фармакоэкономических исследований НИИ фармации ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

² ГКБ № 55 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме: Фолликулярная лимфома на сегодняшний день является одной из наиболее распространенных форм неходжкинских лимфом на территории России. В целом проведенные клинические исследования убедительно продемонстрировали преимущество терапии с применением моноклональных антител над стандартной химиотерапией как в качестве терапии 1-й линии, так и в качестве «терапии спасения» у пациентов с терминальными стадиями фолликулярных лимфом в отношении частоты и продолжительности положительного ответа на терапию. Добавление ритуксимаба к химиотерапии способствует улучшению результатов лечения и не сопровождается увеличением числа побочных эффектов. Для больных с противопоказаниями к назначению антрациклинов или с тяжелой сопутствующей патологией возможно применение одной из менее агрессивных схем лечения, а именно длительное применение ритуксимаба в виде монотерапии.

Ключевые слова: моделирование, фолликулярная лимфома, затраты-эффективность, затраты-полезность

В связи с высокой распространенностью неходжкинских лимфом во всем мире, проблема их лечения является одной из актуальных проблем современной медицины. Так, только в США ежегодно диагностируется от 55 000 до 60 000 новых случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) [1-3]. С конца 90-х годов наблюдается стабилизация частоты возникновения НХЛ с незначительными вариациями в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности пациентов [4-6]. В России в 2002 году было выявлено 5532 случая НХЛ у взрослых больных. Чаще всего НХЛ возникают в возрасте 60-70 лет. Риск возникновения этой опухоли увеличивается с возрастом. Индивидуальный риск возникновения НХЛ в течение всей жизни составляет приблизительно 1 к 50. НХЛ чаще выявляются у мужчин по сравнению с женщинами [7]. Фоллику-

лярная лимфома (ФЛ) является одним из самых частых подтипов лимфом во всем мире, частота встречаемости которой в развитых странах имеет неуклонную тенденцию к росту [8, 9]. Большинство пациентов с ФЛ на момент установления диагноза имеют продвинутую стадию заболевания (стадии III или IV по Анн-Арбор), считающуюся некурабельной с точки зрения современного терапевтического подхода. До недавнего времени считалось, что десятилетия интенсивных научных поисков и внедрения новейших технологий не смогли оказать существенного влияния на показатели общей выживаемости (ОВ) данной группы больных [10]. Однако, за последние 25 лет, по данным анализа популяционного регистра выявлено существенное увеличение ОВ в основном за счет лучшего качества «поддерживающей» терапии и последовательного использования различных эффективных методов лечения [11]. Проведение фармакоэкономического анализа при неходжкинских лимфомах сопряжено с рядом сложностей, т. к. отсутствуют данные о «естественном течении» заболевания; в связи с малым периодом наблюдения, представленным в большинстве исследований и не превышающим 5-6 лет. В подавляющем большинстве случаев это экспериментальные работы с малым числом больных и нечетким дизайном, в других случаях – это II – III фазы клинических исследований отдельного препарата или схем лечения, что затрудняет обобщение их результатов в реальной клинической практике. Также на настоящий момент отсутствуют четкие единые алгоритмы лечения среди различных гематологических центров Европы, Азии и Америки [12].

Поэтому целью нашего исследования было: проведение долгосрочного фармакоэкономического анализа эффективности использования ритуксимаба (Мабтера®) в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ФЛ.

Задачи исследования:

1. Оценить затраты на диагностику и лечение пациентов в соответствии с национальными стандартами для ФЛ.
2. Рассчитать стоимость лекарственной терапии СНОР, ритуксимаба и терапии спасения в двух группах пациентов.
3. Определить затраты на достижение 1 случая индукции ремиссии для двух схем лечения.
4. Провести долгосрочный экономический анализ использования ритуксимаба для поддержания ремиссии с определением инкрементальных затрат на 1 год «добавленной» (LYG) и «качественной» (QALY) жизни.
5. Провести анализ чувствительности изменений стоимости ритуксимаба у пациентов с ФЛ на этапе поддержания ремиссии.

В работе были использованы данные исследования EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 2006 г. включавшее 465 пациентов с продвинутыми стадиями ФЛ (III-IV стадии по Анн-Арбор).

После первого комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования пациенты были *первично рандомизированы* для индукции ремиссии путем проведения 6 курсов стандартной химиотерапии по схеме СНОР (циклофосфамид 750 мг/м², в/в, день 1-й; доксорубин 50 мг/м², в/в, день 1-й; винкристин 1,4 мг/м², в/в, максимально до 2 мг, день 1-й; преднизолон 100 мг/сутки перорально, день 1-5-й; циклами каждые 3 недели) или по схеме СНОР-R (стандартная схема с добавлением ритуксимаба – РМБ; 375 мг/м² в/в, день 1-й каждого цикла СНОР). После 3-х циклов СНОР или СНОР-R было проведено второе обследование для описания реакции на терапию. Пациенты с резистентным (РЗ) или прогрессирующим заболеванием (ПЗ) исключались из дальнейшего наблюдения. Остальным пациентам было повторно проведено 3 курса терапии по указанным схемам лечения. Продолжительность наблюдения составила 3 года.

По завершению 1-го этапа исследования пациенты с полной или частичной ремиссией после 6 курсов ПХТ подверглись второй рандомизации с делением на 2 группы: 1) наблюдение без лечения (группа обсервации, ГО); 2) поддерживающая терапия РМБ в дозе 375 мг/м², в/в, каждые 3 месяца до рецидива заболевания или до истечения 2-х лет (группа поддержки, ГП). В дальнейшем наблюдение за пациентами было продолжено до суммарного срока в 5 лет [13].

Анализ стоимости болезни. Расчет стоимости стационарного и амбулаторного лечения пациентов с фолликулярной лимфомой в РФ проводился на основании соответствующего стандарта [14].

Стоимость суточной дозы ЛС рассчитывалась по следующей формуле:

$$Z_{\text{сут.}} = (Z_{\text{уп.}} \times D_{\text{сут.}}) / (N_{\text{табл.}} \times N_{\text{мг.}}),$$

где $Z_{\text{сут.}}$ – стоимость суточной дозы ЛС;

$Z_{\text{уп.}}$ – стоимость упаковки ЛС;

$N_{\text{табл.}}$ – количество табл. в упаковке;

$N_{\text{мг.}}$ – количество мг ЛС в 1 таблетке;

$D_{\text{сут.}}$ – доза ЛС мг/сутки.

Для лекарственных препаратов из группы цитостатиков суточная и курсовая дозы рассчитывались с учетом особенностей использованных схем химиотерапии СНОР и СНОР-R для гипотетического пациента массой тела 70 кг. Площадь поверхности тела рассчитана по формуле Костефа [15]

$$S = (4P + 7) / (P + 90),$$

где S – поверхность тела человека, м²;

P – масса тела, кг.

$$S = 1,79 \text{ м}^2.$$

Источниками данных о затратах на другие лекарственные препараты явились оптовые цены ЛС (ЦВ «Протек», ЗАО «СИА Интернейшнл», ЗАО «Шрея Корпорейшн») и средневзвешенные цены ЛС на сайте <http://www.medlux.ru/> от 01.02.2009 [16].

Моделирование. При проведении данного анализа в качестве критериев эффективности использовались: число добавленных лет жизни (LYG) и общее число добавленных лет «качественной» жизни (QALY). В работе использовалась модель Маркова, рассчитанная исходя из клинических результатов исследования EORTC 20981, данных литературы, национальных алгоритмов ведения пациентов с неходжкинскими лимфомами в РФ. В анализ были включены только прямые затраты.

Разработанная модель Маркова отображала течение заболевания у пациентов с индуцированной ремиссией при ФЛ и включала 3 состояния: ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания, ПБ – прогрессирование болезни и С – летальный исход (рис. 1). Соответственно, было 3 возможных сценария течения болезни: ВБП – ПБ, ВБП – С и ПБ – С. Прослеживались месячные циклы переходов пациентов из одного состояния в другое общей продолжительностью до 30 лет.

Как было показано ранее, пациенты, достигавшие полной и/или частичной ремиссии в ходе проведения исследования ($n=334$), включались во 2 фазу и рандомизировались на группу поддержки (ритуксимаб 375 мг/м², в/в, 1 раз в 3 месяца, сроком до 2-х лет) и группу наблюдения ($n=167$), не получавшую поддерживающей терапии. В группе поддерживающей терапии отмечено существенное увеличение медианы ВБП (51,5 мес. и 14,9 мес.; $p<0,001$) и общей выживаемости через 3 года (85,1 и 77,1%; $p=0,011$). При этом положительный ответ при поддерживающей терапии РМБ отмечен в группах пациентов вне зависимости от типа первоначальной индукционной терапии (СНОР или СНОР-R). Вероятность перехода из состояния ВБП в состояние ПБ была подсчитана по кривой «времени до ПБ», а для переходных состояний (ВБП – С и ПБ – С) – по кривой «общей выживаемости» исследования EORTC. Данные были представлены в соответствующем он-лайн-приложении [17].

В последующем применялись различные виды математического моделирования. Для первых двух лет лечения использовалась соответствующая кривая Каплана-Мейера исследования EORTC. Для последующих лет применялось несколько видов анализов – лог-логарифмическое, логнормальное, экспоненциальное, Вейбулла и Гомперца. Результаты анализов между собой сравнивались с



Рисунок 1. Модель Маркова по результатам исследования EORTC 20981

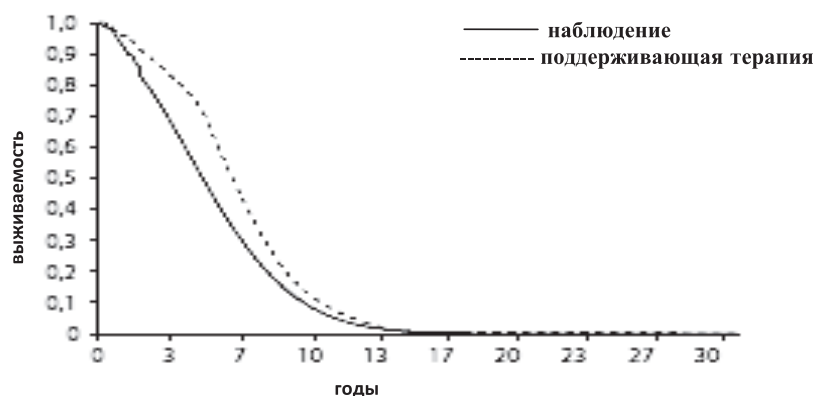


Рисунок 2. Смоделированная общая выживаемость для двух групп

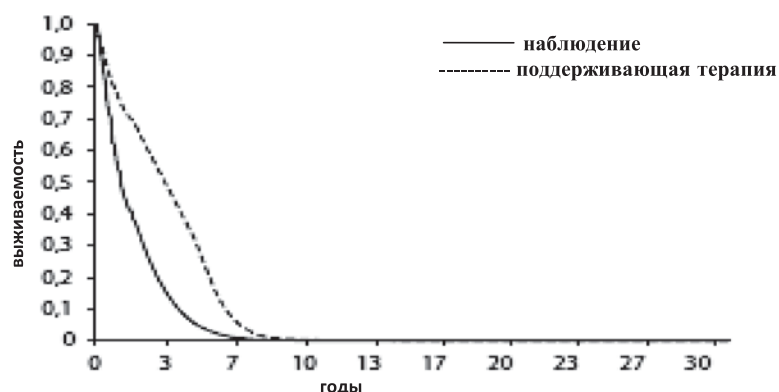


Рисунок 3. Смоделированная выживаемость без прогрессии (ВБП) для двух групп

использованием двух критериев: Акайке (AIC) и Байесовский информационный (BIC).

Результаты сравнения показали практическую приемлемость всех видов анализа, но с учетом возраста и состояния здоровья пациентов, а также большой вероятности того, что возможные события произойдут в начале наблюдения, было решено использовать модель распределения Вейбулла. «Точка усечения» исследования соответствовала 1500 дням вследствие «уплощения» кривых выживаемости обеих групп к данному периоду.

Данные по выживаемости общей и без прогрессии приведены на соответствующих рисунках 2 и 3. Приближение параметрической кривой отражало соответствующие риски в обоих случаях для пожизненной модели. Но поскольку клинические данные о рецидивах сроком более 5 лет от начала поддерживающей терапии отсутствовали, переходные вероятности через 5 лет для обеих групп были признаны равными для всех групп и состояний (общая и безрецидивная выживаемость, группы наблюдения и поддержки). Вследствие вышесказанного в модели учитывались лишь экономические показатели.

С учетом отсутствия в исследовании EORTC 20981 изучения «качества жизни» (QoL) в модели использовались данные обсервационного исследования, проведенного в Великобритании с участием 215 пациентов с использованием вопросника EQ-5D. Показатель QALY рассчитывался для различных стадий и состояний болезни с использованием регрессионного метода York Tariff. Тем самым, показатель QALY для ВБП составил 0,805, для ПБ – 0,618 и для

С – 0, соответственно [18]. Данные значения были учтены в модели.

Затраты. Для полноты учета использованных ресурсов, их измерения и сопутствующих медицинских затрат наряду с отечественными алгоритмами лечения использовались данные обсервационного исследования, изучавшего практику лечения ФЛ во Франции [19, 20].

При этом учитывались лишь прямые затраты. Расходы, связанные со смертью пациентов, в экономическую оценку не включались. Все затраты выражались в рублях (цены 2010 г.). Общие затраты были представлены затратами на поддерживающую терапию ритуксимабом, на лечение рецидива и на оказываемую сопутствующую медицинскую помощь.

Затраты на поддерживающую терапию складывались из стоимости ритуксимаба и его введения, затрат на лечение нежелательных явлений и наблюдение за пациентом. Дозы исследуемого препарата получены из исследования EORTC 20981. В среднем в поддерживающей фазе пациенты получили 5,93 цикла ритуксимаба по 714 мг. Частота нежелательных явлений взята из того же источника и была представлена расходами на лечение: фебрильной нейтропении III-IV степени, инфекций органов дыхания и кардиологических нарушений, требовавших госпитализации. Наряду с этим было предположено, что наблюдение (включая клинический осмотр, лабораторные исследования и диагностические процедуры) в группах наблюдения и поддерживающей терапии было разным исходя из того, что в группе поддерживающей терапии требовался меньший объем текущей медицинской помощи, т. к. пациенты находились под тщательным медицинским контролем на момент введения ритуксимаба.

В случае прогрессирования заболевания затраты были обусловлены лечением рецидива заболевания и подразумевали затраты на обследование, химиотерапию (включая ритуксимаб) и лечение побочных эффектов. Учитывались особенности отечественной и зарубежной практики, в частности, частота и особенности различных методов лечения (табл. 1).

На основании данных литературы были учтены затраты, связанные с лечением побочных эффектов [21, 22].

В обеих группах затраты на лечение рецидива предусматривались каждые 2 года, в соответствии с частотой рецидивов по данным исследований EORTC, что основано на результатах исследования EORTC 20981, в котором среднее время до прогрессии составило около 2-х лет. Затраты были рассчитаны на 1 год, а вероятность возникновения «переходных состояний» вычислялась как средняя соответствующих «месячных» значений. В нашем исследовании для удобства расчетов оценивались затраты на 1 год на 1 пациента соответственно (табл. 2).

Из представленной таблицы видно, что затраты на ритуксимаб и его введение на 1 пациента в год составили 368 074 руб. и явились фиксированным значением, которое в модели добавлялось к полученным данным с учетом вероятности «переходных состояний». Другие затраты на поддерживающую терапию в группе поддержки (РМБ) были ниже, чем в группе наблюдения. Затраты на лечение

Лечение при рецидиве	3-я линия, %	4-я линия, %
Химиотерапия без ритуксимаба	13	40
Монотерапия ритуксимабом	14	36
Химиотерапия, комбинированная с ритуксимабом	73	24

Таблица 1. Частота применяемых методов для лечения рецидива ФЛ

Виды затрат	Группы	
	поддержки	наблюдения
<i>Поддерживающая терапия</i>		
Общие затраты на ритуксимаб	308 424	0
Общие затраты на введение ритуксимаба	59 650	0
	368 074	
Затраты на лечение побочных эффектов	6 380	1 910
Затраты на наблюдение	18 310	26 224
	24 690	
ВСЕГО	392 764	28 134
<i>Рецидив заболевания</i>		
Обследование перед лечением	68 448	68 448
Химиотерапия	10 736	10 736
Лечение побочных эффектов химиотерапии	468	468
Лучевая терапия	3 000	3 000
Трансплантация стволовых клеток	880 000	880 000
ВСЕГО	962 652	962 652
<i>Текущая медицинская помощь</i>		
Больные без прогрессирования болезни	4 935	4 935
Больные с прогрессированием болезни	5 172	5 172
ВСЕГО	10 107	10 107

Таблица 2. Затраты на 1 пациента в год в руб. (цены 2010 г.), включенные в модель Маркова

№ п/п	Параметры	Затраты
1	Химиотерапия опухолей	110 876
2	Лимфома или лейкоз	1 389 982
3	Нарушения со стороны ретикулоэндотелиальной или иммунной систем	326 286
4	Пневмония или плеврит осложненные	60 820
5	Бронхит или астма осложненные	130 000
6	Сердечная недостаточность или сосудистый шок осложненные	23 200
7	Стенокардия осложненная	216 313
8	Алло- и/или аутологичная трансплантация стволовых клеток	880 000
9	Лучевая терапия	3 000

Таблица 3. Затраты в руб. (цены 2010 г.) на стационарное лечение 1 пациента

Временной интервал		ВПС	Виды Затрат			Всего по годам
годы	дни		поддерживающая терапия	рецидив	текущая медицинская помощь	
1	360	0,0047	132	4524	48	4704
2	720	0,0085	239	8183	86	8508
3	1080	0,0122	343	11744	123	12211
4	1440	0,0157	442	15114	159	15714
5	1800	0,0191	537	18387	193	19117
6	2160	0,0225	633	21660	227	22520
7	2520	0,0257	723	24740	260	25723
8	2880	0,029	816	27917	293	29026
9	3240	0,0321	903	30901	324	32129
10	3600	0,0352	990	33885	356	35232
11	3960	0,0383	1078	36870	387	38334
12	4320	0,0413	1162	39758	417	41337
13	4680	0,0443	1246	42646	448	44340
14	5040	0,0473	1331	45534	478	47342
15	5400	0,0502	1412	48325	507	50245
Всего за 15 лет			11988	410188	4307	
ИТОГО			426482			

Примечание: ВПС – вероятность развития «переходных состояний»

Таблица 4. Прогнозируемы затраты на 15-ти летний период в группе наблюдения на 1 пациента, руб.

Временной интервал		ВПС	Виды затрат			Всего по годам
годы	дни		поддерживающая терапия	рецидив	текущая медицинская помощь	
1	360	0,0022	54	2118	22	2194
2	720	0,004	99	3851	40	3990
3	1080	0,0057	141	5487	58	5685
4	1440	0,0074	183	7124	75	7381
5	1800	0,009	222	8664	91	8977
6	2160	0,0106	262	10204	107	10573
7	2520	0,0122	301	11744	123	12169
8	2880	0,0137	338	13188	138	13665
9	3240	0,0152	375	14632	154	15161
10	3600	0,0167	412	16076	169	16657
11	3960	0,0182	449	17520	184	18154
12	4320	0,0196	484	18868	198	19550
13	4680	0,0211	521	20312	213	21046
14	5040	0,0255	630	24548	258	25435
15	5400	0,0239	590	23007	242	23839
Всего за 15 лет			5061	197344	2072	204478
Ритуксимаб						368074
ИТОГО						572552

Таблица 5. Прогнозируемы затраты на 15-ти летний период в группе поддержки на 1 пациента, руб.

№ п/п	Параметры	Группы		Инкремент
		поддержки	наблюдения	
Эффективность				
1.	Годы жизни	6,5998	5,4092	1,1906
2.	QALY	4,7177	3,6794	1,0383
3.	Годы ВБП	3,4170	1,7993	1,6177
Затраты				
4.	Поддерживающая терапия	5 061	11 988	- 6 927
	Ритуксимаб	368 074	-	+ 368 074
5.	Рецидив	197 344	410 188	- 212 844
6.	Текущая медицинская помощь	2 072	4 307	- 2 235
ВСЕГО		572 552	426 482	+ 146 070

Таблица 6. Затраты и эффективность для 2-х групп по результатам моделирования на 15 лет на 1 пациента

рецидива заболевания и текущую медицинскую помощь в обеих группах были равными. Затраты на состояния, требовавшие госпитализации пациентов, рассчитывались исходя из национальных алгоритмов и представлены в таблице № 3.

Результаты. Исходя из вышесказанного, а также данных, приведенных в литературе [1], нами были подсчитаны средние затраты для обеих групп с учетом различных вероятностей развития «переходных состояний». Для группы наблюдения они приведены ниже (табл. 4). Из таблицы очевидно, что суммарные затраты для группы «наблюдения без лечения» за 15 лет составили 426 482 руб. и были представлены затратами на поддерживающую терапию – 11 988 руб., лечение рецидива – 410 188 руб. и текущую медицинскую помощь – 4 307 руб., соответственно.

Результаты анализа затрат для группы поддержки ритуксимаб представлены в таблице 5.

Тем самым затраты в группе поддержки РМБ за 15 лет составили 572 552 руб. и были представлены затратами на поддерживающую терапию – 5 061 руб., лечение рецидива – 197 344 руб., текущую медицинскую помощь – 2 072 руб. и ритуксимаб (стоимость препарата + затраты на его введение) – 368 074 руб., соответственно.

Анализ затрат и эффективности по результатам моделирования представлен ниже (табл. 6).

Из приведенной таблицы видно, что добавленные затраты на ритуксимаб в группе поддержки (368 074 руб.) компенсировались снижением расходов на поддерживающую терапию (- 6927 руб.), лечение рецидива (- 212 844 руб.) и текущую медицинскую помощь (- 2235 руб.). В результате применения РМБ было дополнительно потрачено 146 070 руб. на 1 пациента за 15 лет, что позволило получить 1,1906 года добавленной жизни (Δ LYG) и 1,0383 года «качественной» жизни (Δ QALY).

В последующем нами проводился расчет инкрементальных показателей по соответствующим формулам:

$$ICER_{LYG} = [Z_{\text{поддержки-15}} - Z_{\text{наблюдения-15}}] / \Delta LYG,$$

$$ICER_{QALY} (ICUR) = [Z_{\text{поддержки-15}} - Z_{\text{наблюдения-15}}] / \Delta QALY,$$

где, $ICER_{LYG}$ – инкрементальные затраты на 1 год «добавленной» жизни (руб.);

$ICER_{QALY}$ – инкрементальные затраты на 1 год «качественной» жизни (руб.);

$Z_{\text{поддержки-15}}$ – затраты на 1 пациента в группе поддержки в течение 15 лет (руб.);

$Z_{\text{наблюдения-15}}$ – затраты на 1 пациента в группе наблюдения в течение 15 лет (руб.);

ΔLYG – количество «добавленных лет жизни»;

$\Delta QALY$ – количество «добавленных лет качественной жизни».

Диапазон	Затраты на РМБ	ΔC	ICER/LYQ	ICER/QALY
50%	522289	300285	252213	289208
40%	491446	269442	226308	259503
30%	460604	238600	200403	229798
20%	429761	207757	174498	200094
10%	398919	176915	148593	170389
0%	368076	146072	122688	140684
-10%	337233	115229	96783	110979
-20%	306391	84387	70878	81274
-30%	275548	53544	44972	51569
-40%	244706	22702	19067	21864
-50%	213863	-8141	-6838	-7841

Примечание: РМБ – ритуксимаб; ΔC – дополнительные затраты (руб.), ICER/LYQ – инкрементальные затраты на 1 год «добавленной» жизни (руб.), ICER/QALY (ICUR) – инкрементальные затраты на 1 год «качественной» жизни (руб.) – показатель «затраты-полезность»

Таблица 7. Результаты анализа чувствительности при изменении стоимости ритуксимаба

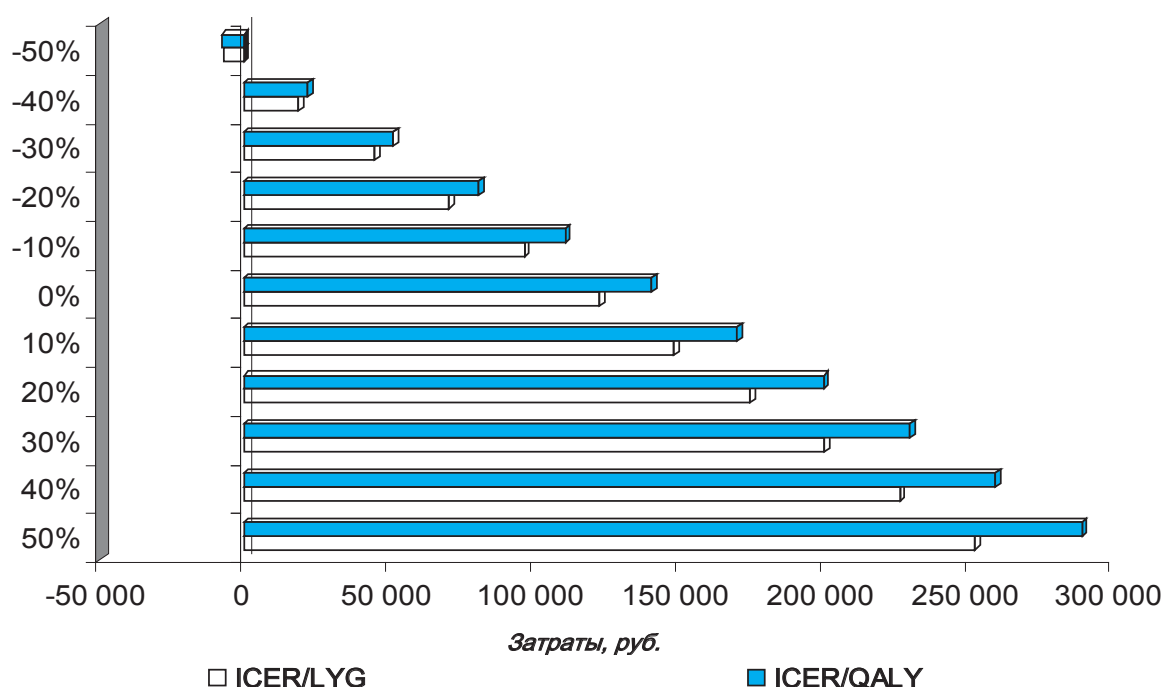


Рисунок 4. Анализ чувствительности

Значения показателей составили:

$ICER_{QALY} = 140\,682$ руб., или ICUR, – показатель «затраты-полезность», $ICER_{LYG} = 122\,686$ руб., соответственно.

Анализ чувствительности. Для оценки адекватности построенной фармакоэкономической модели и достоверности полученных результатов был проведен анализ чувствительности. На первом этапе были определены факторы, которые в наибольшей степени могли повлиять на результат исследования. К этим факторам была отнесена стоимость терапии ритуксимабом как наиболее затратная статья расходов; при этом параметры эффективности оставались неизменными. В ходе анализа чувствительности факторы изменялись в диапазоне $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 40\%$, $\pm 50\%$ (табл. 7).

Графически степень влияния стоимости ритуксимаба на результаты исследования представлена на рисунке 4, где показано отклонение инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» и инкрементального коэффициента «затраты-полезность» при колебании стоимости (в процентах) ритуксимаба в большую и в меньшую стороны.

Из представленных таблицы и рисунка видно, что снижение стоимости ритуксимаба на 50% может способствовать экономии материальных ресурсов и позволит в данном случае считать его применение для поддержки ремиссии у пациентов с ФЛ «доминантной альтернативой» другим существующим видам терапии. Рассчитанные в нашем исследовании максимальные значения коэффициентов $ICER_{LYQ}$ и $ICER_{QALY}$ при увеличении стоимости РМБ на 50% составили 252 213 руб. и 289 208 руб., соответственно, что ниже соответствующих зарубежных данных – 6 305 и 7 612 евро для одного $ICER_{LYQ}$ и 7 230 и 8 729 для одного $ICER_{QALY}$ (ICUR), соответственно [1].

Интерпретация полученных значений показателей проводилась в соответствии с алгоритмами, принятыми в РФ (рис. 5).

Исходя из принятого в РФ порога «готовности платить» в 1 062 510 руб. и полученных значений показателей, применение РМБ в данном случае можно считать экономически эффективным.

Выводы

Таким образом средние затраты на лечение 1 пациента с ФЛ в индукционный период составили 1 426 324 руб. при применении

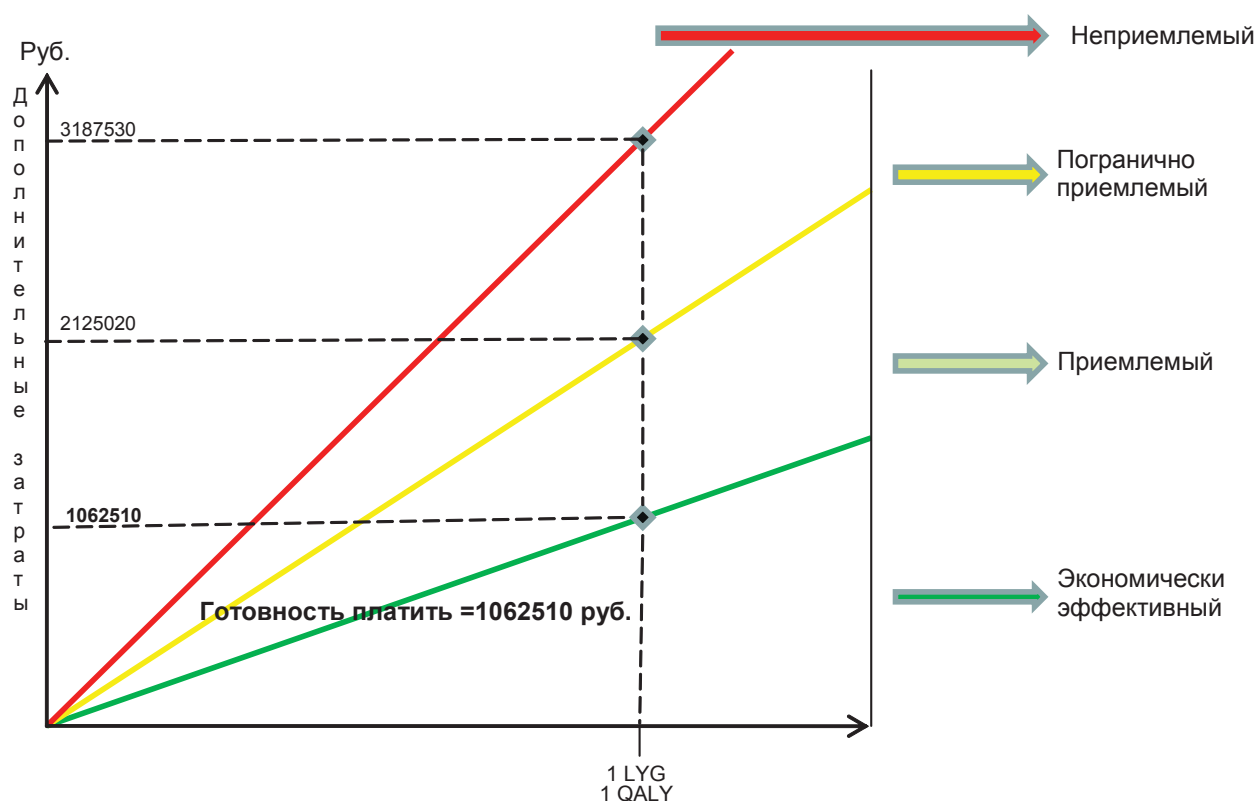


Рисунок 5. Интерпретация результатов анализа «затраты-полезность» и «затраты-эффективность»

схемы CHOP и 1 836 476 руб. для схемы R-CHOP, соответственно; в ремиссионный период средние затраты на 1 пациента в группе наблюдения составили 2 315 395 руб. и 2 553 196 руб. – при применении ритуксимаба. Использование схемы CHOP сопровождалось затратами на достижение 1 случая ремиссии в 1 972 785 руб., и ее поддержкой в течение 5 лет – 1 929 487 руб., итого 3 902 272 руб. при использовании CHOP; аналогичные затраты для схемы CHOP-R и поддерживающей терапии ритуксимабом составили 2 158 022 руб. и 1 063 831 руб., соответственно, итого – 3 221 853 руб. при использовании R-CHOP. Результаты проведенного долгосрочного экономического анализа эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом у больных с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ, ранее достигших ремиссии, свидетельствуют, что лечение ритуксимабом представляет собой экономически-эффективную стратегию с показателями ICER 122 686 руб. на 1 LYG и 140 682 руб. на 1 QALY. Дополнительные затраты на ритуксимаб частично компенсируются меньшими затратами на лечение рецидивов вследствие снижения их частоты с 5,02 до 2,39 на 1 пациента в течение 15 лет и большей продолжительностью ремиссии в группе поддерживающей терапии. Полученные показатели ниже упоминающихся в литературе для других методов лечения онкогематологических заболеваний.

Литература

1. Ansell S., Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2005;80(8):1087-1097.
2. Czuczman M.S. Controversies in Follicular Lymphoma: “Who, What, When, Where, and Why?” American Society of Hematology. Hematology 2006 303-310.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2002. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2002.
4. Howe H.L., Wingo P.A., Thun M.J., et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst. 2001;93:824-842.
5. Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. Cancer. 2002;94:2015-2023.
6. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1240-1251.
7. Противораковое общество России http://www.pror.ru/forms_big_nonlymphoma.shtml
8. Buske C., Weigert O., Dreyling M., Unterhalt M., Hiddemann W. Current status and perspective of antibody therapy in follicular lymphoma. Haematologica 2006; 91:104-112
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. World Health Organisation Classification of Tumours: Tumours of the Haemopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001.
10. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol 1993;20:75-88.
11. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. J Clin Oncol 2005;23:5019-26.
12. Jiang W.Q. Ai Zheng. 2 Advancement of biotherapy for malignant lymphoma. 005 Aug;24(8):1027-32.
13. van Oers M.H. et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006, 15:3295-3301.
14. <http://www.rspor.ru/>
15. <http://www.statsoft.ru/home/portal/applications/medicine/cardio.htm>
16. <http://www.medlux.ru/>
17. <http://links.adisonline.com/PCZ/A65>
18. Knight C., Hind D., Brewer N., Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation.

19. Health Technol Assess. 2004 Sep;8(37): 1-82.
20. Observational study on prescription habits in follicular lymphoma in France. Paris: TNS Healthcare, 2006.
21. Deconinck E., Foussard C., Milpied N. et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. Blood 2005; 15: 3817-23
22. Gzuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005; 1: 694-704
23. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP: an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma. A 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994; 12: 1169-76

LONG-TERM ECONOMIC ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF MAINTENANCE THERAPY WITH RITUXIMAB FOR FOLLICULAR LYMPHOMA

Arinina E. E.¹, Rashid M. A.²

¹ *Laboratoriya Pharmacoeconomics First Moscow State Medical University named by I. M. Sechenov, Moscow*

² *GKB № 55 Department of Health, Moscow*

Resume: Follicular lymphoma is by far one of the most common form of non-Hodgkin lymphoma on Russian Federation. In general, clinical trials have convincingly demonstrated the advantage of therapy with monoclonal antibodies over the standard chemotherapy both as a therapy first line, and as "salvage therapy" for patients with terminal forms of follicular lymphoma in terms of frequency and duration of the positive response to therapy. Adding rituximab to regimens improves outcomes and is not accompanied by an increase in the number of side effects. For patients with contraindications to anthracyclines or with severe concomitant diseases is possible to use a less aggressive treatment regimens, namely, the prolonged use of rituximab as a monotherapy.

Key words: modeling, follicular lymphoma, the cost-effectiveness, cost-utility