

# Фармакоэкономическая оценка применения препаратов брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб для терапии пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина

Н.А. Авксентьев<sup>1,2</sup>, Е.М. Пазухина<sup>1,2</sup>, Г.С. Тумян<sup>3,4</sup>, П.А. Зейналова<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>5</sup>Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

**Контакты:** Николай Александрович Авксентьев [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Введение.** В России в 2018 г. было выявлено 3207 случаев лимфомы Ходжкина (ЛХ), преимущественно у взрослого населения. Несмотря на значительные успехи в лечении данного заболевания, примерно у 20–30 % больных развиваются рецидивы. Стандартом 2-й линии является высокодозная химиотерапия с аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Больные с рецидивом после аутологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток имеют неблагоприятный прогноз. Для лечения этой категории пациентов в последние годы с успехом применяются новые лекарственные препараты: брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб.

**Цель исследования** – анализ влияния на бюджет в случае увеличения охвата больных рецидивирующей ЛХ лечением с использованием брентуксимаба ведотина за счет средств государственной системы здравоохранения.

**Материалы и методы.** На основе данных клинических исследований мы оценили расходы на лечение 1 больного рецидивирующей ЛХ с использованием брентуксимаба ведотина, ниволумаба и пембролизумаба. Численность пациентов, ежегодно приступающих к лечению с использованием этих препаратов, определялась на основании данных о закупках за счет средств государственного здравоохранения в 2019 г. Влияние на бюджет было определено как разница в расходах бюджетной системы России на закупку лекарственных препаратов в случае увеличения охвата больных рецидивирующей ЛХ лечением с использованием брентуксимаба ведотина на 10 и 20 процентных пунктов по сравнению с текущей практикой при одновременном пропорциональном снижении доли больных, которые получают ниволумаб или пембролизумаб. Горизонт анализа влияния на бюджет составил 6 лет.

**Результаты.** Расходы на лечение 1 больного рецидивирующей ЛХ в течение горизонта исследования 6 лет с использованием брентуксимаба ведотина (7,07 млн руб.) оказались на 2,15 млн руб. ниже, чем при лечении ниволумабом, и на 4,38 млн руб. ниже, чем при лечении пембролизумабом. Каждый год к терапии рассматриваемыми лекарственными препаратами приступает по 295 больных ЛХ. При увеличении доли больных, ежегодно приступающих к терапии с использованием брентуксимаба ведотина, с текущих 60 до 70 % пациентов, получающих один из рассматриваемых препаратов, экономия расходов за 6 лет составит 171 млн руб., что позволит дополнительно пролечить 24 пациента с применением брентуксимаба ведотина без увеличения расходов бюджета. При увеличении доли больных рецидивирующей ЛХ, получающих брентуксимаб ведотин, до 80 % экономия средств государственного здравоохранения за 6 лет составит 341 млн руб., что позволит дополнительно пролечить 48 пациентов.

**Заключение.** Брентуксимаб ведотин является ресурсосберегающим вариантом лечения рецидивирующей ЛХ по сравнению с ниволумабом и пембролизумабом, а увеличение доли пациентов, получающих брентуксимаб ведотин, позволит пролечить дополнительных пациентов без увеличения расходов бюджета.

**Ключевые слова:** рецидивирующая лимфома Ходжкина, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб, анализ влияния на бюджет

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Пазухина Е.М., Тумян Г.С., Зейналова П.А. Фармакоэкономическая оценка применения препаратов брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб для терапии пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2020;15(4):103–12.

## Pharmacoeconomic analysis of therapy with brentuximab vedotin, nivolumab and pembrolizumab in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma

N.A. Avxentyev<sup>1,2</sup>, E.M. Pazuhina<sup>1,2</sup>, G.S. Tumyan<sup>3,4</sup>, P.A. Zeynalova<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Finance, Ministry of Finance of Russia; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

<sup>2</sup>Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration;  
Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;  
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>5</sup>Clinical Hospital "Lapino"; 111 Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia;  
8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Background.** In the Russian Federation, in 2018 3,207 new cases of Hodgkin's lymphoma (HL) were detected, mainly in adults. Despite significant advances in the treatment of this disease, approximately 20–30 % of patients develop relapses. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is the standard 2<sup>nd</sup> line therapy. Patients with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation have a poor prognosis. Brentuximab vedotin, nivolumab, and pembrolizumab are indicated for treatment of relapsed HL after autologous stem cell transplantation.

**The objective** of this study is to conduct budget impact analysis of increasing the share of patients with relapsed HL, who are treated with brentuximab vedotin.

**Materials and methods.** We estimated medication costs of using brentuximab vedotin, nivolumab, and pembrolizumab based on clinical trials data. The number of patients who annually start treatment using these alternatives was determined using data on purchases of drugs by public health funds in 2019. Budget impact was defined as the difference in public health expenditures on medications in case of increase in brentuximab vedotin share by 10 or 20 percentage points compared to current practice, with a proportional decrease in the share of patients, who receive nivolumab or pembrolizumab. Time horizon was 6 years.

**Results.** Expenses for treatment of a single patient with relapsed HL within 6-year study horizon using brentuximab vedotin (7.07 million rubles) were 2.15 million rubles less than in case of treatment with nivolumab, and 4.38 million rubles less than for pembrolizumab. There are 295 patients with relapsed HL, who start treatment with brentuximab vedotin, nivolumab or pembrolizumab annually. If the proportion of patients, who start therapy using brentuximab vedotin, increases from the current 60 % to 70 %, cost savings over 6 years will be 171 million rubles, which corresponds to extra 24 patients who can be treated using brentuximab vedotin without increasing budget expenditures. If the proportion of patients with relapsed HL receiving brentuximab vedotin increases to 80 %, savings in public health funds over 6 years will amount to 341 million rubles, which allows treating 48 additional patients with brentuximab vedotin without budget increase.

**Conclusion.** Brentuximab vedotin is a cost-saving treatment option of relapsed HL, compared to nivolumab and pembrolizumab. Increasing share of patients, who receive brentuximab vedotin, allows treating additional patients without increase in public health budget.

**Key words:** relapsed Hodgkin's lymphoma, brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab, budget impact analysis

**For citation:** Avxentyev N.A., Pazuhina E.M., Tumyan G.S., Zeynalova P.A. Pharmacoeconomic analysis of therapy with brentuximab vedotin, nivolumab and pembrolizumab in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2020;15(4): 103–12. (In Russ.).

### Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ, лимфогранулематоз, код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: С81) — В-клеточная опухоль с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Традиционно выделяют классическую (95 %) и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием [1]. Медиана возраста больных составляет 30 лет [2].

В России в 2018 г. было выявлено 3207 новых случаев ЛХ, причем только 259 из них — у детей в возрасте 0–17 лет [3].

Несмотря на значительные успехи в лечении данного заболевания, примерно у 20–30 % больных развиваются рецидивы [4]. Стандартом 2-й линии является высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), при этом у половины больных наблюда-

ются рецидивы ЛХ. В последние годы для лечения этих больных успешно применяются новые лекарственные средства с уникальным механизмом действия: брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб [1].

Брентуксимаб ведотин — конъюгат моноклонального антитела и цитотоксического агента, который адресно доставляется к CD30<sup>+</sup>-опухолевым клеткам Рид–Штернберга и вызывает их избирательный апоптоз. Препарат вводится каждые 3 нед, планируется не более 16 циклов лечения [5].

Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело IgG4-типа к рецептору программируемой смерти PD-1 [6]. Ниволумаб снимает торможение цитотоксических Т-лимфоцитов, вызванное воздействием опухолевых клеток, и способствует активизации естественного противоопухолевого иммунного ответа [7, 8]. Терапия должна продолжаться при сохранении

клинического эффекта до появления признаков непереносимой токсичности [9].

Пембролизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4-типа, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на клетках опухоли. Препарат применяется до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [10].

**Цель исследования** — проведение анализа влияния на бюджет в случае увеличения охвата больных рецидивирующей ЛХ лечением с использованием брентуксимаба ведотина за счет средств государственной системы здравоохранения при пропорциональном снижении охвата больных терапией с применением ниволумаба и пембролизумаба. **Гипотеза исследования** заключается в том, что более широкое использование брентуксимаба ведотина по сравнению с текущей практикой сократит расходы государственной системы здравоохранения.

### Материалы и методы

Согласно инструкции по медицинскому применению брентуксимаб ведотин показан для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30<sup>+</sup>-ЛХ после ауто-ТГСК или после минимум 2 линий предшествующей терапии, когда ауто-ТГСК не может рассматриваться как вариант лечения [5].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛХ [1] для лечения пациентов старше 18 лет с рецидивом или рефрактерностью после ауто-ТГСК и брентуксимаба ведотина либо после 3 и более линий системной терапии, включающей ауто-ТГСК, в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии ниволумабом. Пациентам с классической ЛХ с рецидивом или рефрактерностью после 3 и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии пембролизумабом [1]. Указанные показания также содержатся в инструкциях по медицинскому применению препаратов ниволумаб [11] и пембролизумаб [10].

Таким образом, брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб могут рассматриваться в качестве альтернативы в следующей клинической ситуации: лечение взрослых больных рецидивирующей/рефрактерной ЛХ, ранее не получавших брентуксимаб ведотин, после как минимум 3 линий терапии, одна из которых включала ауто-ТГСК. В настоящем исследовании рассматривалась именно эта группа пациентов.

В качестве технологий сравнения рассматривались следующие терапевтические опции:

- брентуксимаб ведотин в режиме применения 1,8 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед до прогрессирования, но не более 16 циклов [5];
- ниволумаб в режиме применения 240 мг 1 раз в 2 нед до прогрессирования [11];

- пембролизумаб в режиме применения 200 мг 1 раз в 3 нед до прогрессирования [10].

Для проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная\* марковская модель, описывающая длительность терапии с использованием вариантов сравнения (рис. 1) и предполагающая следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты: 1) стабильная фаза; 2) прогрессирование или смерть.

Горизонт моделирования составил 6 лет (2021—2026 гг.), что связано с тем, что бюджетный эффект от изменения подходов к лечению пациентов носит накопительный характер и полностью проявляется спустя продолжительное время. Шаг моделирования составил 1 нед.

В начальном периоде модели все пациенты находятся в состоянии «стабильная фаза». С первого периода начинается терапия брентуксимабом ведотином (в варианте сравнения 1), ниволумабом (в варианте 2) или пембролизумабом (в варианте 3). По прошествии одного периода моделирования пациенты могут либо остаться в данном состоянии и продолжить лечение, либо перейти в состояние «прогрессирование» или «смерть».

Вероятность прогрессии в каждый период моделирования при использовании определенного варианта терапии определяется исходя из соответствующей выживаемости без прогрессирования. В качестве оценки выживаемости без прогрессирования использовались аппроксимации кривой выживаемости без прогрессирования из когортного исследования брентуксимаба ведотина NCT00848926 [12], из мультикогортного исследования CheckMate 205 [7] для ниволумаба (когорты А) и из мультикогортного исследования KEYNOTE-087 [13] для пембролизумаба (когорты 3). Аппроксимация кривых выживаемости без прогрессирования проводилась посредством распознавания оригинальных кривых дожития с помощью сервиса WebPlotDigitizer,



Рис. 1. Марковская модель исследования (составлено авторами)  
Fig. 1. Markov model (compiled by the authors)

\*В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени в модели.

восстановления исходных данных о выживаемости с использованием алгоритма, описанного в [14], и последующего приближения восстановленных данных с применением функции flexsurvreg пакета flexsurv для языковой среды R.

Оригинальные кривые выживаемости без прогрессирования и наилучшие результаты их аппроксимаций представлены на рис. 2.

В анализе влияния на бюджет учитывались только прямые расходы на основную лекарственную терапию.

Все учитываемые затраты оценивались в расчете на 1 пациента с позиции государственной системы российского здравоохранения.

С учетом того что дозировка брентуксимаба ведотина не является фиксированной и зависит от массы тела пациента, она была принята равной 70,8 кг. Разделение упаковок не разрешалось. Брентуксимаб ведотин выпускается в виде флаконов по 50 мг, соответственно, на 1 цикл лекарственной терапии требуется 3 флакона. Ниволумаб выпускается в 2 дозировках:

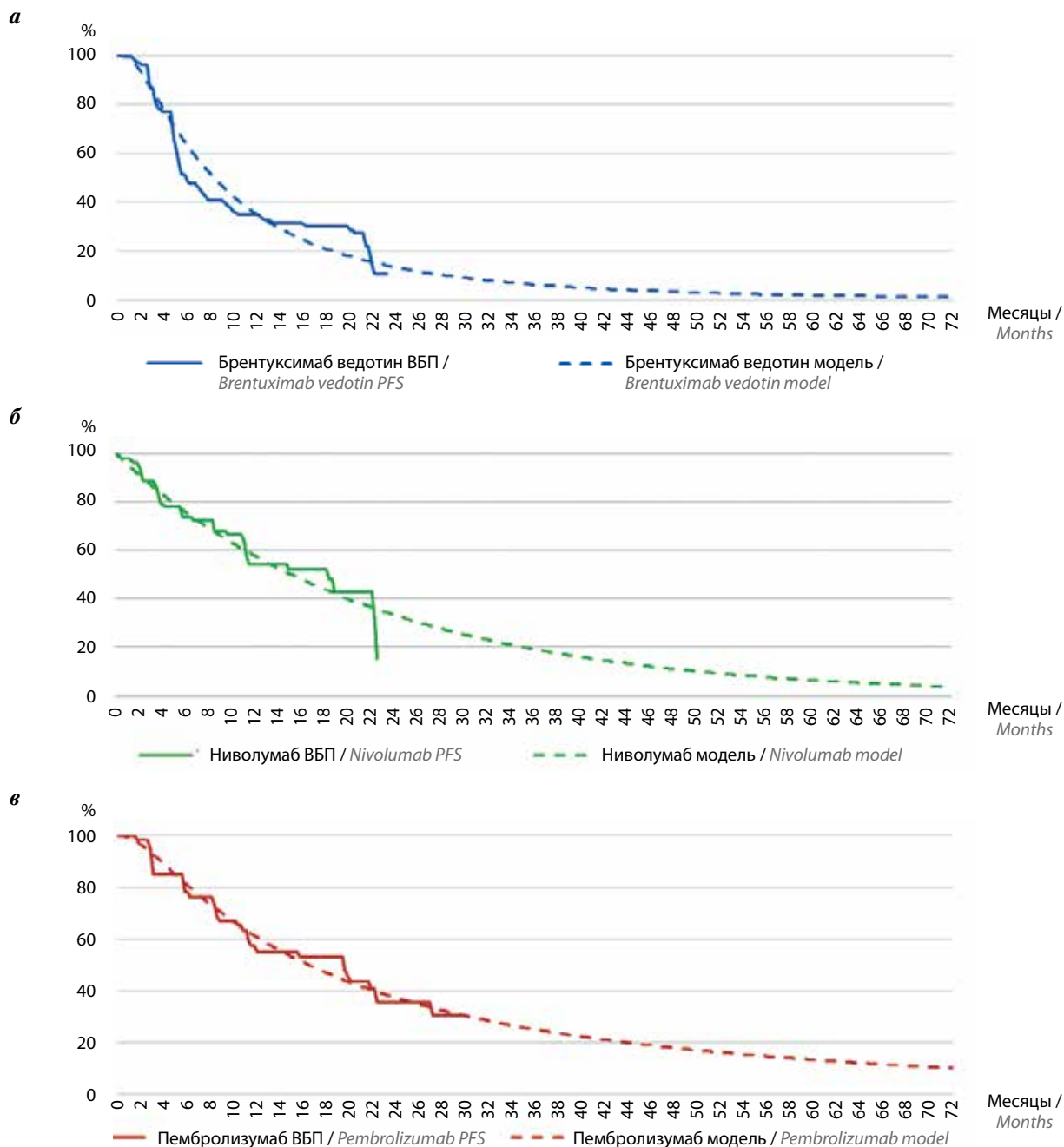


Рис. 2. Оригинальная кривая выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ее аппроксимация для (расчеты авторов): а – брентуксимаба ведотина; б – ниволумаба; в – пембролизумаба

Fig. 2. Original progression-free survival (PFS) curves and their approximations (authors' calculations) for: а – brentuximab vedotin; б – nivolumab; в – pembrolizumab

100 и 40 мг, таким образом, в модели на 1 цикл терапии ниволумабом в режиме применения 240 мг 1 раз в 2 нед требуется 2 флакона по 100 мг и 1 флакон по 40 мг. Пембролизумаб выпускается во флаконах по 100 мг, соответственно, на 1 цикл лекарственной терапии требуется 2 флакона.

Цены лекарственных препаратов, использованные в модели, соответствовали средневзвешенным ценам государственных закупок по данными IQVIA в 2019 г. и представлены в табл. 1. Все расходы на лекарственную терапию, учитываемые в модели, включали налог на добавленную стоимость.

Официальные данные о числе больных рецидивирующей/рефрактерной ЛХ в России отсутствуют. Для оценки численности таких больных, ежегодно приступающих к терапии брентуксимабом ведотином, ниволумабом или пембролизумабом, была использована следующая методика.

- Согласно данным IQVIA за 2019 г., за счет средств государственного здравоохранения было закуплено 9218 упаковок брентуксимаба ведотина, 77178 и 49180 упаковок ниволумаба объемом 100 и 40 мг соответственно, 45459 упаковок пембролизумаба.
- Было сделано допущение о том, что для пациентов с рецидивом ЛХ предназначалось 65 % закупок брентуксимаба ведотина, 10 % закупок ниволумаба и 5 % закупок пембролизумаба.
- На основании данных о выживаемости без прогрессирования на горизонте 6 лет для брентуксимаба ведотина [12], ниволумаба [7], пембролизумаба [13], а также с учетом режимов применения данных препаратов оценено среднее количество мг активного вещества на 1 пациента, необходимое на протяжении 6 лет (313 нед) лечения.
- Сделано предположение о том, что число пациентов с рецидивом ЛХ, приступающих к лечению брентуксимабом ведотином, ниволумабом и пем-

бролизумабом каждый год, является стабильным и соответствует числу пациентов, приступивших к терапии в 2019 г. Тогда численность таких пациентов может быть оценена путем деления общего объема закупок лекарственного препарата, предназначенных для больных рецидивирующей ЛХ (в мг), на среднее количество мг активного вещества на 1 пациента, необходимое на протяжении 6 лет лечения.

- На последнем этапе была определена общая численность пациентов, приступающих к терапии с использованием вариантов сравнения каждый год, путем суммирования пациентов, приступающих к терапии с применением каждого из вариантов сравнения.

Предполагалось, что в случае сохранения текущей практики лечения рецидивирующей ЛХ в 2021–2026 гг. к терапии с использованием каждого из вариантов сравнения будет приступать такое же число пациентов, что и в 2019 г.

Далее рассматривалось 2 сценария. В сценарии 1 начиная с 2021 г. к терапии с использованием брентуксимаба ведотина каждый год будет приступать на 10 процентных пунктов больше пациентов, чем при сохранении текущей практики. В сценарии 2 соответствующий рост составил 20 процентных пунктов. Во всех сценариях общая численность больных, приступающих к терапии каждый год, является одинаковой и соответствует численности целевой популяции пациентов, определенной ранее. Предполагалось, что пациенты, начавшие терапию до 2021 г., продолжат лечение тем лекарственным препаратом, который они получали ранее.

Влияние на бюджет определялось как разница расходов на лечение пациентов в сценариях 1 и 2 по сравнению с сохранением текущей практики в 2021–2026 гг.

Таблица 1. Цены на лекарственные препараты (IQVIA, расчеты авторов)

Table 1. Medicines prices (IQVIA, authors' calculations)

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Форма выпуска Pharmaceutical dosage form	Средняя закупочная цена на 1 упаковку с НДС в 2019 г., руб. Average purchase price for 1 package with VAT in 2019, rubles
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	50 мг, № 1 50 mg, N1	212 732
Ниволумаб Nivolumab	10 мг/мл, 10 мл, № 1 10 mg/mL, 10 mL, N1	89 257
Ниволумаб Nivolumab	10 мг/мл, 4 мл, № 1 10 mg/mL, 4 mL, N1	35 875
Пембролизумаб Pembrolizumab	25 мг/мл, 4 мл, № 1 25 mg/mL, 4 mL, N1	170 386

**Примечание.** НДС — налог на добавленную стоимость.

Note. VAT — value added tax.



В ходе анализа дополнительных возможностей для обоих сценариев мы также рассчитали число пациентов, которые могут быть дополнительно пролечены с использованием брентуксимаба ведотина за счет средств, высвободившихся от изменения текущей практики лечения рецидивирующей ЛХ, т.е. без увеличения расходов бюджета по сравнению с сохранением текущей практики лечения. Для этого общее влияние на бюджет за 6 лет (с учетом дисконтирования) в сценариях 1 и 2 было разделено на величину дисконтированных прямых медицинских расходов, связанных с применением брентуксимаба ведотина у 1 пациента за период 6 лет.

Для проверки устойчивости полученных в обоих сценариях результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности суммарного влияния на бюджет за 6 лет.

## Результаты

Недисконтированные прямые медицинские расходы на 1 пациента приведены в табл. 2. Вариант с использованием брентуксимаба ведотина за 6 лет на 2 741 575 руб. дешевле по сравнению с ниволумабом и на 5 304 049 руб. дешевле по сравнению с пембролизумабом. Разница в расходах связана в первую очередь с тем, что число циклов приема брентуксимаба ведотина ограничено 16.

Результаты оценки числа больных рецидивирующей ЛХ, которые ежегодно приступают к терапии в текущей практике с использованием вариантов сравнения, представлены в табл. 3. Видно, что большая часть больных (177 (60 %) из 295 больных) получают брентуксимаб ведотин, далее следуют ниволумаб ( $n = 87$ ; 29 %) и пембролизумаб ( $n = 31$ ; 10 %). В сценариях 1 и 2 число больных, получающих брентуксимаб ведотин, возрастает до 207 (70 %) и 236 (80 %) человек соответственно (см. табл. 3).

Таблица 2. Недисконтированные прямые медицинские расходы на лекарственное обеспечение на 1 пациента, руб. (расчеты авторов)

Table 2. Undiscounted direct medical costs for drug provision per patient, rubles (authors' calculations)

Год после начала лечения Year after therapy start	Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Ниволумаб Nivolumab	Пембролизумаб Pembrolizumab
1-й 1 <sup>st</sup>	7 190 771	4 340 263	4 997 537
2-й 2 <sup>nd</sup>	0	2 513 737	2 764 182
3-й 3 <sup>rd</sup>	0	1 455 874	1 794 069
4-й 4 <sup>th</sup>	0	843 194	1 313 749
5-й 5 <sup>th</sup>	0	488 350	902 564
6-й 6 <sup>th</sup>	0	290 928	722 719
Всего Total	7 190 771	9 932 346	12 494 819

Таблица 3. Число больных, ежегодно приступающих к приему препаратов сравнения в текущей практике и в сценариях 1 и 2, n (расчеты авторов)

Table 3. The number of patient annually starting therapy with comparison drugs in current practice and in scenarios 1 and 2, n (authors' calculations)

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Число пациентов, ежегодно приступающих к терапии Number of patient annually starting therapy		
	в текущей практике in current practice	в сценарии 1 in scenario 1	в сценарии 2 in scenario 2
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	177	207	236
Ниволумаб Nivolumab	87	65	44
Пембролизумаб Pembrolizumab	31	23	15
Всего Total	295	295	295

При сохранении текущей практики расходы бюджетной системы России на закупку лекарственных препаратов для лечения больных рецидивирующей ЛХ оцениваются в 2527 млн руб. ежегодно. В сумме за период 2021–2026 гг. общие расходы составят 15 162 млн руб., что эквивалентно 13 468 млн руб. при учете дисконтирования (табл. 4).

В сценарии 1 расходы бюджетной системы здравоохранения России за период 2021–2026 гг. составят 13 297 млн руб. с учетом дисконтирования, что на 171 млн руб., или 1,3 %, меньше, чем при сохранении текущей практики (см. табл. 4). В сценарии 2 по сравнению с текущей практикой расходы системы здравоохранения России за период 2021–2026 гг. составят 13 127 млн руб. с учетом дисконтирования, что на 341 млн руб., или 2,5 %, меньше, чем при сохранении текущей практики (см. табл. 4).

Анализ дополнительных возможностей показал, что в сценарии 1 экономия за 6 лет позволяет дополнительно пролечить 24 пациента, оставаясь в рамках

бюджета, соответствующего текущей практике лечения больных. В сценарии 2 объем полученной за 6 лет экономии позволяет дополнительно пролечить 48 больных без увеличения расходов бюджета (табл. 5).

### Обсуждение

В первую очередь отметим, что наибольшее влияние на результаты расчетов оказывают предпосылки о ценах на брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб. Изменения численности популяции больных первого года влияют на экономию бюджета в меньшей степени. Однако во всех рассмотренных случаях основной вывод настоящего исследования оказывается неизменным: увеличение охвата больных рецидивирующей ЛХ терапией с использованием брентуксимаба ведотина вместо ниволумаба или пембролизумаба приводит к высвобождению бюджетных средств по сравнению с текущей практикой лечения больных (рис. 3, 4).

**Таблица 4.** Расходы бюджета на приобретение лекарственных препаратов и анализ влияния на бюджет, млн руб. (с учетом дисконтирования) (расчеты авторов)

**Table 4.** Budget expenditures for the purchase of medicines and analysis of budget impact, rubles million (including discounting) (authors' calculations)

Показатель Characteristic	Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Ниволумаб Nivolumab	Пембролизумаб Pembrolizumab	Всего Total	Влияние на бюджет Budget impact
Сохранение текущей практики Maintaining current practice	6793	4611	2064	13 468	—
Сценарий 1 Scenario 1	7925	3695	1677	13 297	–171 (–1,3 %)
Сценарий 2 Scenario 2	9057	2780	1290	13 127	–341 (–2,5 %)

**Таблица 5.** Анализ дополнительных возможностей (расчеты авторов)

**Table 5.** Analysis of additional possibilities (authors' calculations)

Сценарий Scenario	Объем экономии по сравнению с текущей практикой, руб. Savings compared to current practice, rubles	Расходы на 1 пациента за 6 лет при использова- нии брентуксимаба ведотина, руб. Costs per patient over 6 years when using brentuximab vedotin, rubles	Число пациентов, которые могут быть пролечены брентуксимабом ведотином без увеличения бюджета, n Number of patients who can be treated with brentuximab vedotin without increasing the budget, n
1. Увеличение охвата больных брентуксимабом ведотином на 10 п.п. 1. Increase the share of patients treated with brentuximab vedotin by 10 p.p.	170 577 815	7 067 587	24
2. Увеличение охвата больных брентуксимабом ведотином на 20 п.п. 2. Increase the share of patients treated with brentuximab vedotin by 20 p.p.	341 155 630	7 067 587	48

**Примечание.** п.п. — процентный пункт.

*Note.* p.p. — percentage point.

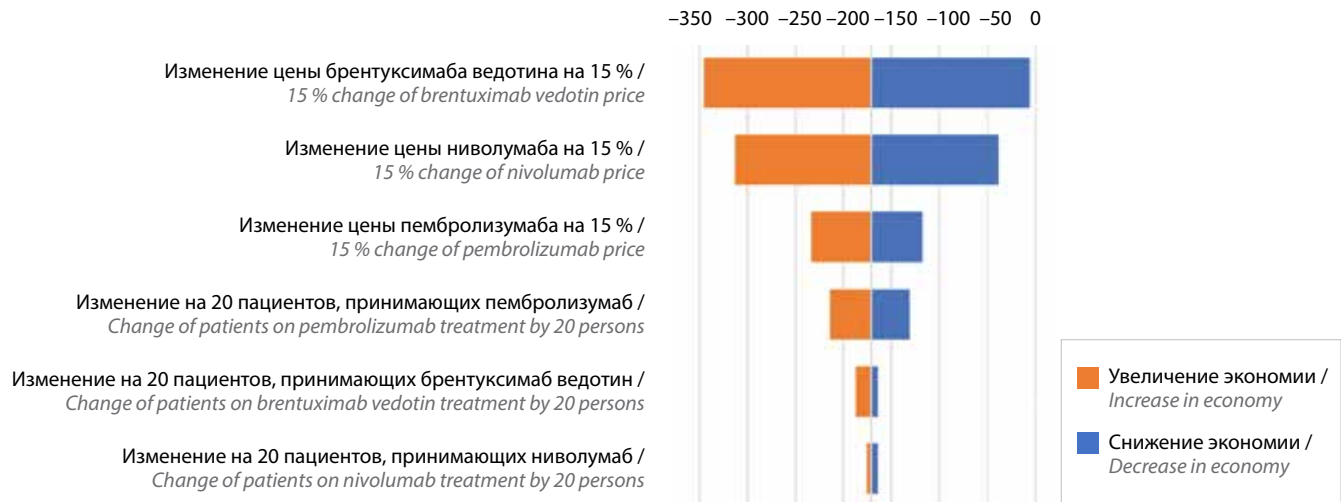


Рис. 3. Результаты анализа чувствительности влияния на бюджет в сценарии 1, % (расчеты авторов)  
 Fig. 3. Sensitivity analysis of budget impact results in scenario 1, % (authors' calculations)

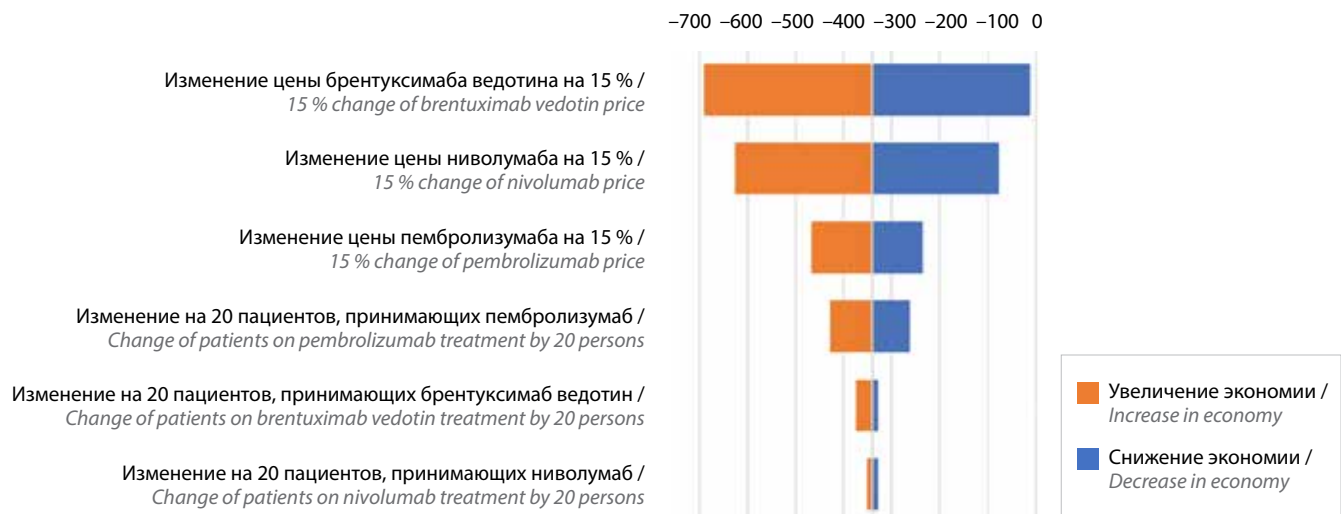


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности влияния на бюджет в сценарии 2, % (расчеты авторов)  
 Fig. 4. Sensitivity analysis of budget impact results in scenario 2, % (authors' calculations)

В настоящем исследовании мы не учитывали возможные различия в эффективности терапии с использованием вариантов сравнения.

При интерпретации полученных результатов также необходимо учитывать ограничения предложенного в настоящем исследовании подхода.

Для моделирования выживаемости без прогрессирования использовались результаты когортных исследований [7, 12, 13]. Несмотря на высокий уровень доказательности, они могут не в полной мере соответствовать реальной российской практике.

Во всех вариантах сравнения отмена лекарственной терапии может произойти не только из-за прогрессирования заболевания, но также из-за непереносимой токсичности лечения. В таком случае длительность лекарственной терапии изменится по сравнению со значением, использованным в модели.

Структура и численность пациентов с рецидивирующей ЛХ, получающих лекарственные препараты за счет средств государственного здравоохранения, предполагались стабильными. В реальности может наблюдаться вариативность в ежегодном числе больных, приступающих к приему рассматриваемых лекарственных препаратов.

В действительности показания препаратов сравнения не полностью совпадают. Brentuximab vedotin может применяться раньше ингибиторов PD-1, а факт его использования не исключает возможности назначения данных препаратов позднее. Фармакоэкономическая оценка применения различных последовательностей терапии с использованием вариантов сравнения выходит за рамки данной работы и требует проведения дополнительного исследования.



**Заключение**

Брентуксимаб ведотин является ресурсосберегающим вариантом терапии рецидивирующей ЛХ по сравнению с ингибиторами PD-1: расходы на лечение 1 пациента с использованием данного препарата (7,07 млн руб.) оказались на 2,15 млн руб. ниже, чем при терапии ниволумабом, и на 4,38 млн руб. ниже, чем при терапии пембролизумабом.

При увеличении доли пациентов, ежегодно приступающих к терапии с использованием брентуксимаба ведотина, с текущих 60 до 70 % больных, получающих брентуксимаб ведотин, ниволумаб или

пембролизумаб, экономия расходов за 6 лет составит 171 млн руб., что позволяет дополнительно пролечить 24 пациента с применением брентуксимаба ведотина без увеличения расходов бюджета.

При увеличении доли больных рецидивирующей ЛХ, получающих брентуксимаб ведотин, до 80 % экономия средств государственного здравоохранения за 6 лет составит 341 млн руб., что позволяет за это время дополнительно пролечить 48 пациентов с использованием брентуксимаба ведотина по сравнению с сохранением текущей практики лечения.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. «Клинические рекомендации. Лимфома Ходжкина у взрослых», 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/116>. [National Hematological Society. Russian professional society of oncohematologists. "Clinical guidelines. Hodgkin's lymphoma in adults", 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/116>. (In Russ.)].
2. Venkataraman G., Kamran Mirza M., Eichenauer D.A., Diehl V. Current status of prognostication in classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(3):287–99. DOI: 10.1111/bjh.12759.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
4. Демина Е.А. Таргетная терапия брентуксимабом ведотином при лечении рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина. *Медицинский совет* 2017;(14):88–92. [Demina E.A. Targeted therapy with brentuximab vedotin in relapsed and refractory forms of classical Hodgkin lymphoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017;(14):88–92. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-14-88-92.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адцетрис (брентуксимаб ведотин). Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7811d237-0bd6-4e18-b3a1-725014d5a6f1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7811d237-0bd6-4e18-b3a1-725014d5a6f1&t=). [Instructions for the medical use of Adcetris (Brentuximab vedotin). State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7811d237-0bd6-4e18-b3a1-725014d5a6f1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7811d237-0bd6-4e18-b3a1-725014d5a6f1&t=). (In Russ.)].
6. Демина Е.А. Блокада PD-1-пути ниволумабом – новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2018;11(3):213–9. [Demina E.A. PD-1 blockade with nivolumab as a new immunotherapy for classical Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2018;11(3):213–9. (In Russ.)]. DOI: 0.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219.
7. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
8. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562–6. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699850.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t=) (дата обращения 04.04.2020). [Instructions for the medical use of Opdivo. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t=) (access date 04.04.2020) (In Russ.)].
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда (пембролизумаб). Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ce633e2e-4d17-4d54-acf1-c06a005e21bd&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce633e2e-4d17-4d54-acf1-c06a005e21bd&t=). [Instructions for the medical use of Keytruda (pembrolizumab). State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ce633e2e-4d17-4d54-acf1-c06a005e21bd&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce633e2e-4d17-4d54-acf1-c06a005e21bd&t=). (In Russ.)].
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво (ниволумаб). Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0cc9c236-c5dd-447c-87d6-f112e77047e0&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cc9c236-c5dd-447c-87d6-f112e77047e0&t=). [Instructions for the medical use of Opdivo (nivolumab). State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0cc9c236-c5dd-447c-87d6-f112e77047e0&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cc9c236-c5dd-447c-87d6-f112e77047e0&t=). (In Russ.)].
12. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
13. Chen R., Luigi Zinzani P., Ju Lee H. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019;134(14):1144–53. DOI: 10.1182/blood.2019000324.
14. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J.N.M., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12(1):9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.

**Вклад авторов**

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;  
Е.М. Пазухина: анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Г.С. Тумян, П.А. Зейналова: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

N.A. Avxentyev: developing the research design, obtaining data for analysis;  
E.M. Pazuhina: analysis of the obtained data, article writing;  
G.S. Tumyan, P.A. Zeynalova: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>  
Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>  
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке компании Takeda.  
**Financing.** The study was performed with the support of Takeda.