



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.4.013>



Лис А.П.¹, Морозова О.М.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Фармакоэкономический анализ фиксированного по времени применения монотерапии таргетными препаратами, а также комбинации таргетных препаратов с анти-CD20-моноклональным антителом 2-го поколения (обинутумабом) для терапии ранее не леченных пациентов с ХЛЛ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи – Лис А.П., Морозова О.М.; дизайн обзора литературы, анализ литературы – Морозова О.М., фармакоэкономический анализ – Лис А.П.

Подана: 10.10.2023

Принята: 23.11.2023

Контакты: nar_wen@mail.ru, o_morozova2305@mail.ru

Резюме

Хронический лимфолейкоз – самый распространенный вид лейкоза у взрослых; является теоретически неизлечимым заболеванием. Цель назначения того или иного лечения для пациентов с хроническим лимфолейкозом – максимальное продление жизни. Современное лечение основано на использовании таргетных лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в комбинации с моноклональными антителами. Высокая стоимость новых молекул является ограничительным фактором применения такой терапевтической опции у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Длительное непрерывное лечение до прогрессии или непереносимой токсичности или конечное по времени лечение – выбор, который делает гематолог с учетом эффективности и безопасности, а также доступности терапии для пациента.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, таргетная терапия, фармакоэкономическая эффективность

Lis A.¹, Morozova O.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomical Analysis of Time-Fixed Use of Monotherapy with Targeted Drugs, as Well as Combinations of Targeted Drugs with Anti-CD20-Monoclonal Antibody of the 2nd Generation (Obinutuzumab) for the Therapy of Previously Untreated Patients with CLL

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, manuscript preparation, final approval of the manuscript – Lis A., Morozova O.; literature review design, literature analysis – Morozova O., pharmacoeconomical analysis – Lis A.

Submitted: 10.10.2023

Accepted: 23.11.2023

Contacts: nar_wen@mail.ru, o_morozova2305@mail.ru

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of leukemia in adults and is theoretically an incurable disease. The purpose of prescribing a particular treatment for patients with CLL is to maximize the prolongation of their life. Modern treatment is based on the use of targeted drugs both in monotherapy and in combination with monoclonal antibodies. The high cost of new molecules is a limiting factor in the use of such a therapeutic option in patients with CLL. Long-term continuous treatment before the event or progression of the disease or the final treatment in time is a choice made by a hematologist taking into account the effectiveness and safety, as well as the availability of therapy for the patient.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, targeted therapy, pharmacoeconomical efficiency

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый распространенный вид лейкоза у взрослых, наиболее часто встречается у пожилых пациентов, имеет высокую вариабельность клинического течения.

В Республике Беларусь заболеваемость ХЛЛ за последние 10 лет не увеличилась и составляет около 5,5–5,8 случая на 100 000 населения в год с медианой прироста заболеваемости 1,3%, от 1,75 до 2,31 на 100 000 трудоспособного населения и от 17,25 до 24,45 на 100 000 нетрудоспособного населения, медиана возраста составляет 72 года, от 5,7% до 7,5% – пациенты моложе 50 лет [1].



По данным российских исследований, 80% пациентов с ХЛЛ имеют сопутствующие заболевания. Чаще всего пациенты страдают заболеваниями сердца (32%), сосудов (48%), дыхательной системы (17%), верхних отделов желудочно-кишечного тракта (18%), печени (15%), эндокринной системы (15%) и почек (11%). Наличие сопутствующей патологии ограничивает применение химиотерапии у пациентов с ХЛЛ [2].

Вариабельность течения ХЛЛ определяет необходимость учитывать факторы прогноза для выбора лечения у пациентов с ХЛЛ: клинических, биохимических, иммунофенотипических, цитогенетических [3–7].

В инструкции «Лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от биологических характеристик лейкозных клеток» (рег. № 167-1219, утв. 04.06.2020) представлена прогностическая шкала для пациентов с ХЛЛ, согласно которой в группу неблагоприятного прогноза относят пациентов с del TP53 (del17p), комплексным кариотипом, CD23 менее 70%, ZAP 70 более 20%, CD38 более 30%, CD25 более 60%, бета-2-микроглобулином более 7 мг/л. Выбор терапии у пациентов с ХЛЛ неблагоприятного прогноза в Республике Беларусь ограничен из-за низкой доступности таргетных препаратов и представлен следующими терапевтическими опциями: бендамустин ± обинутузумаб, венетоклакс ± обинутузумаб, ибрутиниб, обинутузумаб, хлорамбуцил + обинутузумаб [8].

Таргетные лекарственные средства пациент может как приобретать за собственные средства, так и получать в гематологическом стационаре (чаще всего дневном) при условии закупки их за средства учреждения здравоохранения или при централизованной закупке государством.

Согласно рекомендациям NCCN Version 1.2024, независимо от прогностических факторов в первую линию терапии рекомендованы следующие варианты: акалабрутиниб ± обинутузумаб, венетоклакс + обинутузумаб, ибрутиниб, ибрутиниб + обинутузумаб, ибрутиниб + ритуксимаб, ибрутиниб + венетоклакс. Если терапия таргетными препаратами недоступна, или имеются противопоказания для их назначения, или необходимо немедленное лечение, допустимо использование комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил, а также иммунохимиотерапии у молодых пациентов без сопутствующей терапии с благоприятным течением ХЛЛ [9].

Результаты крупных клинических исследований (CLL11, CLL14, ELEVATE TN, RESONATE-2 и др.) демонстрируют высокую эффективность как монотерапии таргетными препаратами, так и в сочетании их с обинутузумабом для терапии ранее не леченных пациентов с ХЛЛ. 4-летняя выживаемости без прогрессии для различных вариантов терапии составляет: обинутузумаб + хлорамбуцил – 35,4%, венетоклакс + обинутузумаб – 74,0%, акалабрутиниб – 78%, акалабрутиниб + обинутузумаб – 87%, ибрутиниб – 89% [10–12].

Доступность непрерывной терапии до прогрессии или непереносимой токсичности может быть ограничена ввиду высокой стоимости такого лечения, привязанности пациента к лечебному учреждению, длительного постоянного приема лекарственных средств, образа жизни пациента, места его жительства и других причин.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании инструкции по применению «Метод лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от биологических характеристик лейкозных клеток» (2020 г.) были посчитаны прямые медицинские затраты на терапию профильных

пациентов с применением различных схем химиотерапии. Также в исследование были включены схемы терапии с лекарственным препаратом акалабрутиниб, не входящим в инструкции по применению, но зарегистрированным в Республике Беларусь. Режим применения акалабрутиниба – согласно общей характеристике лекарственного препарата. Продолжительность цикла – 28 дней, длительность курса – 12 месяцев. Временной горизонт исследования составил 5 лет.

К режимам химиотерапии с фиксированной длительностью назначения относятся комбинации препаратов венетоклакса с обинутузумабом и обинутузумаба с хлорамбуцилом (табл. 1).

В прямые медицинские затраты были включены:

- стоимость лекарственных препаратов;
- стоимость введения лекарственных препаратов в условиях отделения дневного пребывания;
- стоимость сопутствующей и сопроводительной терапии, согласно инструкции по применению.

Для определения величины затрат на терапию были рассчитаны затраты на терапию по каждому режиму терапии на одного усредненного пациента. Было принято, что вес среднего пациента составляет 75 кг, изменение дозировки препаратов и коррекция нежелательных явлений не потребовались, пациент к моменту окончания моделирования жив и не имеет прогрессирования заболевания. Было проведено дисконтирование расходов на терапию (уровень дисконтирования 5%).

Для оценки изменения структуры затрат и анализа влияния на бюджет были построены 3 математические модели:

- доля применения всех режимов одинакова на протяжении всех 5 лет моделирования (модель 1);
- увеличение доли применения режимов с фиксированной длительностью назначения до 60% (суммарно) к 5-му году (модель 2);
- увеличение доли применения режимов с фиксированной длительностью назначения до 80% (суммарно) к 5-му году (модель 3).

В каждую модель ежегодно входят 100 усредненных пациентов, которые распределяются по исследуемым режимам терапии согласно модели. Пациенты предыдущего года переходят на следующий год в том же количестве (табл. 2).

Таблица 1
Режимы химиотерапии и длительность применения для лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом
Table 1
Chemotherapy regimens and duration of use for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

Режим терапии	Длительность
Монотерапия акалабрутинибом	До прогрессирования или непереносимой токсичности
Монотерапия венетоклаксом	До прогрессирования или непереносимой токсичности
Монотерапия ибрутинибом	До прогрессирования или непереносимой токсичности
Акалабрутиниб + обинутузумаб	До прогрессирования или непереносимой токсичности
Венетоклакс + обинутузумаб	12 месяцев
Обинутузумаб + хлорамбуцил	6 циклов



Таблица 2
Распределение пациентов в моделях исследования
Table 2
Distribution of patients in study models

Годы	1	2	3	4	5
Модель 1					
Акалабрутиниб	17	33	50	67	83
Венетоклакс	17	33	50	67	83
Ибрутиниб	17	33	50	67	83
Акалабрутиниб + обинутузумаб	17	33	50	67	83
Венетоклакс + обинутузумаб	17	17	17	17	17
Обинутузумаб + хлорамбуцил	17	17	17	17	17
Модель 2					
Акалабрутиниб	17	32	45	57	67
Венетоклакс	17	32	45	57	67
Ибрутиниб	17	32	45	57	67
Акалабрутиниб + обинутузумаб	17	32	45	57	67
Венетоклакс + обинутузумаб	17	20	23	27	30
Обинутузумаб + хлорамбуцил	17	20	23	27	30
Модель 3					
Акалабрутиниб	17	29	39	47	52
Венетоклакс	17	29	39	47	52
Ибрутиниб	17	29	39	47	52
Акалабрутиниб + обинутузумаб	17	29	39	47	52
Венетоклакс + обинутузумаб	17	25	30	35	40
Обинутузумаб + хлорамбуцил	17	25	30	35	40

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Стоимость курсов терапии каждого из режимов терапии на одного пациента с ХЛЛ приведена в табл. 3.

По данным рис. 1 видно, что терапия режимами с фиксированным по длительности курсом значительно снижает затраты на терапию хронического лимфолейкоза.

Таблица 3
Стоимость одного курса режимом лекарственной терапии одного пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом, BYN
Table 3
The cost of one course of drug therapy regimen for one patient with chronic lymphocytic leukemia, BYN

Годы	1	2	3	4	5	Итого за 5 лет
Акалабрутиниб	155 436,39	148 034,65	134 271,79	115 989,02	95 424,46	649 156,32
Венетоклакс	190 858,21	202 776,02	183 923,83	158 880,32	130 711,23	867 149,62
Ибрутиниб	264 336,19	251 748,76	228 343,54	197 251,74	162 279,49	1 103 959,72
Акалабрутиниб + обинутузумаб	224 156,29	155 436,39	140 985,38	121 788,48	100 195,68	742 562,22
Венетоклакс + обинутузумаб	227 972,35	–	–	–	–	227 972,35
Обинутузумаб + хлорамбуцил	70 256,69	–	–	–	–	70 256,69

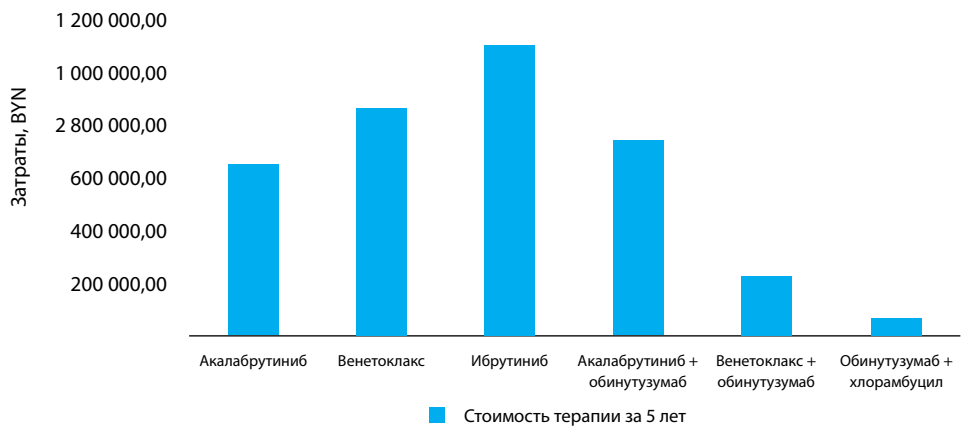


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение одного пациента различными режимами терапии хронического лимфоцитарного лейкоза за 5 лет
Fig. 1. Total costs of treating one patient with various treatment regimens for chronic lymphocytic leukemia over 5 years

Самым дорогим режимом терапии является монотерапия ибрутинибом – 1 103 959,72 BYN за 5 лет, что в 4,84 раза дороже комбинации вентоклак + обинутузумаб и в 15,71 раза – комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил.

В рамках модели 1 за 5 лет моделирования затраты на режимы терапии с фиксированными по длительности назначения курсами составили 15 868 194,47 BYN

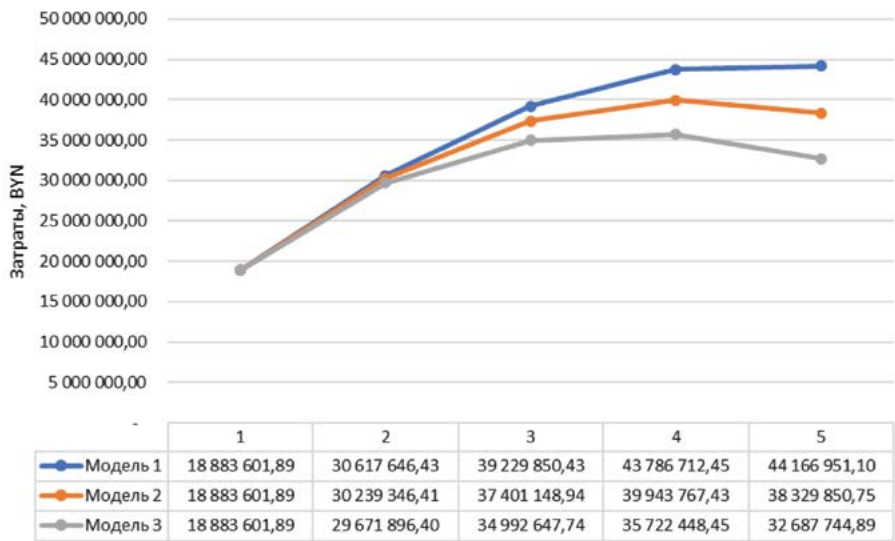


Рис. 2. Затраты (дисконтированные) на терапию пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом согласно моделям по годам, BYN
Fig. 2. Costs (discounted) for therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia according to models by year, BYN



на комбинацию венетоклак + обинутузумаб и 4 890 272,14 BYN на комбинацию обинутузумаб + хлорамбуцил, что на 68,82% и 90,39% соответственно дешевле самого дорогого режима терапии – монотерапии ибрутинибом. Суммарные затраты на режимы с фиксированной длительностью приема показали значения ниже на 59,21% в сравнении с монотерапией ибрутинибом, на 47,38% в сравнении с монотерапией венетоклаксом и на 41,79% и 30,63% по отношению к комбинации акалабрутиниб + обинутузумаб и монотерапии акалабрутинибом соответственно.

В моделях 2 и 3 была проанализирована динамика затрат при увеличении доли применения режимов с фиксированным приемом (рис. 2).

Согласно модели 2, к 5-му году моделирования доля режимов с применением препаратов с фиксированной длительностью назначения была 60% суммарно (режимы венетоклак + обинутузумаб и обинутузумаб + хлорамбуцил). Дисконтированные затраты на эти режимы за 5 лет составили 21 454 119,29 BYN на комбинацию венетоклак + обинутузумаб и 6 611 746,67 BYN на комбинацию обинутузумаб + хлорамбуцил. Суммарные затраты на режимы с фиксированной длительностью приема в модели показали уменьшение затрат на 37,17% по сравнению с монотерапией ибрутинибом, на 19,16% в сравнении с монотерапией венетоклаксом и на 9,69% при сравнении с комбинацией акалабрутиниб + обинутузумаб.

В модели 3 доля режимов с фиксированной длительностью назначения к 5-му году составила 80%. Дисконтированные затраты на эти режимы за 5 лет составили 26 687 670,98 BYN на комбинацию венетоклак + обинутузумаб и 8 224 626,58 BYN на комбинацию обинутузумаб + хлорамбуцил. Суммарные затраты на режимы с фиксированной длительностью приема в модели сохранили свое преимущество перед самым дорогим режимом – монотерапией ибрутинибом – на 8,8%.

Во всех моделях увеличение доли режимов с фиксированной длительностью применения приводило к уменьшению затрат (рис. 3). Суммарное увеличение доли

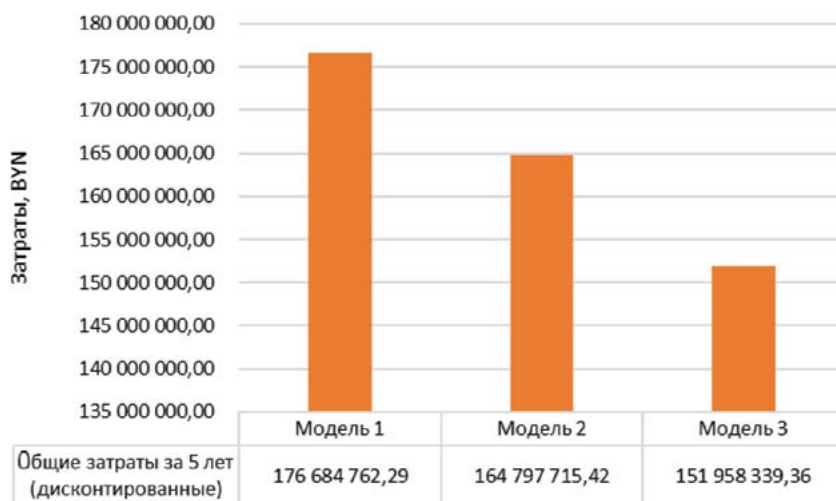


Рис. 3. Общие затраты (дисконтированные) за 5 лет терапии согласно моделям исследования
Fig. 3. Total costs (discounted) over 5 years of therapy according to study models

комбинаций венетоклакс + обинутузумаб и обинутузумаб + хлорамбуцил до 80% к концу 5-го года моделирования (модель 3) демонстрирует максимальное итоговое снижение затрат на терапию пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение доли использования режимов терапии с фиксированной длительностью применения – венетоклакс + обинутузумаб и обинутузумаб + хлорамбуцил – по сравнению с режимами приема до прогрессии или непереносимой токсичности во всех моделях демонстрирует экономическую целесообразность их применения.

Наибольший экономический эффект показала модель с постепенным наращиванием доли режимов с фиксированной длительностью применения до 80% к 5-му году моделирования. Суммарная экономия бюджета за 5 лет в сравнении с моделью 1 (равное распределение долей между режимами терапии) составила 14,0%, что позволит дополнительно пролечить на 22,6% больше пациентов режимами с фиксированной длительностью назначения без увеличения бюджета.

Однако, учитывая относительно низкую эффективность режима терапии обинутузумаб + хлорамбуцил по сравнению с другими вариантами таргетной терапии, режим терапии венетоклакс + обинутузумаб выступает как экономически целесообразный с высокой клинической эффективностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A.E. et al. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019*. Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2020; 298 p.
2. Nikitin E.A. et al. Features of patients with chronic lymphocytic leukemia in Russia – data from the Russian Register of patients with oncohematological diseases. Report at the XII Russian Conference with international participation "Malignant lymphomas", October 22–23, 2015. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer*. 1981;48:198–206.
3. Binet J.L., Lepoprier M., Dighiero G. et al. A Clinical Studing System for Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Significance. *Cancer*. 1977;40:855–864.
4. Gale R.P., Rai K.R. et al. *A Critical Analysis of Studing in CLL. Chronic lymphocytic leukemia: recent progress and future directions*. New York: Liss. 1987;59:253–264.
5. Rai K.R., Savitsky A., Cronkite E.P. et al. Clinical Studing of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–234.
6. Cramer P., Hallek M. Prognostic Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia-What Do We Need to Know? *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2011;8(1):38–47.
7. Instructions for use "Method of treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the biological characteristics of leukemic cells" (reg. No. 167-1219 of 06/04/2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ll.pdf
8. Petrenko A.A., Kislova M.I., Dmitrieva E.A. Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review of current data. *Modern oncology*. 2021;23(2):332–338. Clinical trial data CLL11 (Stage 1a) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01010061?term=NCT01010061&rank=1>
9. Al-Sawaf O., Zhang C., Tandon M. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep; 21(9):1188–1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5. PMID: 32888452
10. Jan A. Burger, Paul M. Barr, Tadeusz Robak. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34:787–798. DOI: 10.1002/ ajh.25638