



Лис А.П.¹✉, Морозова О.М.²

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

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

Фармакоэкономический анализ целесообразности применения лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб) для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 26.07.2024

Принята: 10.09.2024

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

Резюме

Цель. На основании результатов фармакоэкономического исследования оценить целесообразность применения лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб) для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ минимизации затрат, анализ «затраты – эффективность» и «прецедентный» анализ для сравнения с лекарственными препаратами, включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств Республики Беларусь. В качестве технологии сравнения были взяты следующие схемы терапии: акалабрутиниб в течение 1 года и 6 курсов терапии по протоколу ритуксимаб+бендамустин.

Результаты. Анализ минимизации затрат продемонстрировал увеличение затрат на терапию акалабрутинибом в течение 1 года по сравнению с 6 курсами терапии по протоколу ритуксимаб+бендамустин. Анализ «затраты – эффективность» показал увеличение эффективных затрат на терапию акалабрутинибом по сравнению с протоколом ритуксимаб+бендамустин. «Прецедентный» анализ продемонстрировал, что затраты на эффективно пролеченного пациента с хроническим лимфолейкозом ниже у акалабрутиниба, чем у бозутиниба и иксазомиба.

Заключение. Применение лекарственного препарата акалабрутиниб для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом демонстрирует высокие показатели эффективности и безопасности. Результаты РКИ ASCEND показывают клиническую эффективность акалабрутиниба в отношении выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов с ХЛЛ. Однако высокая стоимость этого инновационного препарата затрудняет доступность его для применения у пациентов. Результат «прецедентного» анализа демонстрирует экономическую целесообразность применения акалабрутиниба в сравнении с препаратом, уже включенным в Республиканский



формуляр лекарственных средств, на основании подхода равенства и справедливости.

Ключевые слова: гематология, хронический лимфолейкоз, фармакоэкономический анализ, акалабрутиниб

Lis A.¹, Morozova O.²

¹ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

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

Pharmacoeconomical Analysis of the Expediency of Using the Drug Kalkvens (Acalabrutinib) for the Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Conditions of the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 26.07.2024

Accepted: 10.09.2024

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

Abstract

Purpose. Based on the results of a pharmacoeconomic study, to evaluate the feasibility of using the drug Kalkvens (acalabrutinib) for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. During the pharmacoeconomical research, cost minimization analysis, cost-effectiveness analysis and "precedent" analysis were used for comparison with medicines included in the Republican Formulary of Medicines of the Republic of Belarus. The following treatment regimens were used as a comparison technology: acalabrutinib for 1 year and 6 courses of therapy according to the rituximab+bendamustine protocol.

Results. Cost minimization analysis demonstrated an increase in the cost of acalabrutinib therapy for 1 year compared with 6 courses of therapy using the rituximab+bendamustine protocol. The cost-effectiveness analysis showed an increase in the effective cost of acalabrutinib therapy compared to the rituximab+bendamustine protocol. The "precedent-based" analysis demonstrated that the cost of an effectively treated patient with chronic lymphocytic leukemia is lower for acalabrutinib than for bozutinib and ixazomib.

Conclusion. The use of the drug acalabrutinib for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia demonstrates high efficacy and safety indicators. ASCEND RCT results demonstrate the clinical efficacy of acalabrutinib in terms of progression-free

survival and overall survival in patients with CLL. However, the high cost of this innovative drug makes it difficult to make it available for use in patients. The result of the "precedent" analysis shows the economic feasibility of using acalabrutinib in comparison with the drug already included in the Republican Drug Form, based on the equality and fairness approach.

Keywords: hematology, chronic lymphocytic leukemia, pharmacoeconomical analysis, acalabrutinib

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в Республике Беларусь 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]. Течение заболевания вариабельно: общая выживаемость пациентов с ХЛЛ варьирует от 1 года до более чем 15 лет. Такая вариабельность течения заболевания определяет необходимость учитывать факторы прогноза для выбора лечения пациента с ХЛЛ: клинические, иммунофенотипические, цитогенетические, биохимические [2]. В инструкции «Лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от биологических характеристик лейкозных клеток», рег. № 167-1219, утвержденной 04.06.2020, представлены объем диагностики, терапия и прогностическая шкала для пациентов с ХЛЛ [3]. Согласно этой шкале в группу неблагоприятного прогноза относят пациентов с мутацией TP53 (del 17), комплексным кариотипом, CD23 менее 70%, ZAP 70 более 20%, CD 38 более 30%, CD25 более 60%, $\beta 2$ микроглобулином более 7 мг/л. Применение стандартных протоколов иммунохимиотерапии в этой группе пациентов неэффективно. Пациенты из группы неблагоприятного прогноза нуждаются в терапии таргетными препаратами, одним из которых является акалабрутиниб – ингибитор тирозинкиназы Брутона II поколения. Клинические исследования ASCEND, ELEVATE-RR демонстрируют высокую эффективность лекарственного препарата акалабрутиниб как в первой линии терапии пациентов с ХЛЛ неблагоприятного прогноза, так и при рефрактерном/рецидивирующем течении ХЛЛ [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов фармакоэкономического исследования оценить целесообразность применения лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб) для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ минимизации затрат, анализ «затраты – эффективность» и «прецедентный» анализ для сравнения с лекарственными препаратами, включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств Республики Беларусь.



Анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Применяется при оценке альтернативных технологий при условии, что 2 или более метода вмешательства дают одинаковую (равноценную) клиническую эффективность. Данный анализ показывает наиболее экономичный метод вмешательства.

Для проведения анализа использовалась формула:

$$CMA = DC1 - DC2,$$

где CMA – показатель разницы затрат; DC1 – прямые затраты при применении первого метода; DC2 – прямые затраты при применении второго метода.

Для проведения анализа «затраты – эффективность» применяется следующая формула:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER – соотношение «затраты – эффективность» (cost – effectiveness ratio) (показывает затраты на единицу эффективности); DC – прямые затраты; Ef – показатель эффективности (выживаемость без прогрессирования за 12 месяцев лечения).

Для проведения «прецедентного» анализа рассчитывались эффективные затраты для препаратов, включенных в РФЛС Республики Беларусь за 2023 г. Данный анализ выявляет место исследуемого лекарственного препарата среди дорогостоящих препаратов, включенных в ограничительный список.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ минимизации затрат

Для проведения анализа минимизации затрат изучена действующая на момент инструкция «Лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от биологических характеристик лейкозных клеток» (рег. № 167-1219, 04.06.2020) на предмет определения места акалабрутиниба (капсулы 100 мг) согласно показаниям к медицинскому применению [5]. Установлено, что терапией выбора при отсутствии акалабрутиниба является комбинация ритуксимаба (концентрат для приготовления инфузий 10 мг/мл 10 мл) с бендамустином (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 25 мг).

Расчет показателя CMA показал, что стоимость сопоставимого по времени (28-дневный цикл) курса лечения акалабрутинибом больше, чем комбинацией ритуксимаба с бендамустином, рассчитанной на среднего пациента с площадью поверхности тела 1,73 м². Так, стоимость 28-дневного цикла терапии акалабрутинибом на 7 410,03 бел. руб. дороже стоимости первого цикла лечения комбинацией ритуксимаба с бендамустином и на 6 583,4 бел. руб. дороже второго и последующих циклов лечения ритуксимабом с бендамустином при включении в анализ стоимости по данным «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств по плану 2023 г.» и «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2023 г.». Стоит также учесть, что терапия ритуксимабом с бендамустином продолжается всего 6 циклов, следовательно, после этого

стоимость 28-дневного цикла терапии акалабрутинибом будет дороже на стоимость упаковки данного препарата – на 10 100 бел. руб.

Анализ «затраты – эффективность»

На основании РКИ ASCEND смоделирована терапия пациентов с ХЛЛ для данного исследования: монотерапия акалабрутинибом 100 мг 2 раза в день до прогрессирования или неприемлемой токсичности или 6 циклов ритуксимаба 28-дневных, который назначается в первый день цикла однократно в дозе 375 мг/м² для первого цикла и 500 мг/м² для последующих циклов, в комбинации с бендамустином в дозе 70 мг/м² однократно в первый и второй дни цикла.

Согласно клиническому исследованию ASCEND расчетная выживаемость к 12 месяцам без прогрессирования заболевания в группе акалабрутиниба составила 88% (95% ДИ 81–92%), а в группе терапии комбинацией ритуксимаб+бендамустин – 69% (95% ДИ 50–82%) [6].

В модели терапии учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на ЛП).

Результаты расчета показателя CER для монотерапии акалабрутинибом показали наибольшие затраты на эффективно пролеченных пациентов (149 614,45 бел. руб.), чем при терапии ритуксимабом с бендамустином (29 381,14 бел. руб.).

«Прецедентный» анализ

Для проведения «прецедентного» анализа был проведен фармакоэкономический анализ 2 лекарственных препаратов, включенных в Республиканский формуляр, в лекарственной форме для орального применения и с длительностью применения до прогрессии или неприемлемой токсичности. В качестве препаратов-«прецедентов» были выбраны бозутиниб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг) для лечения хронического миелоидного лейкоза, устойчивого к иматинибу и нилотинибу, и иксазомиб (капсулы 4 мг) в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения множественной миеломы. В анализ включены стоимости препаратов сравнения по данным «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств по плану 2023 г.».

Для оценки эффективности затрат на терапию лекарственными препаратами сравнения был взят показатель эффективности – расчетной выживаемости без прогрессии за 12 месяцев лечения (см. таблицу).

Учитывая, что лекарственный препарат акалабрутиниб имеет длительность применения до прогрессии или неприемлемой токсичности (т. е. год терапии приравнен к стоимости лекарственного препарата), показатель эффективности затрат на терапию акалабрутинибом был сравнен с таким же показателем для препаратов, включенных в Республиканский формуляр, с длительностью применения до прогрессии или неприемлемой токсичности («прецедентные» препараты).

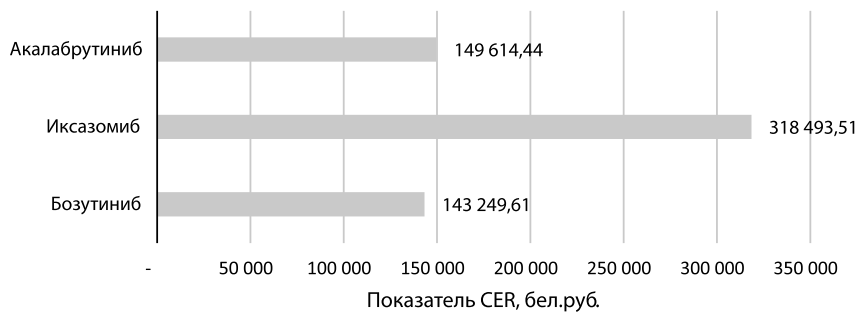
На основании «прецедентного» анализа фармакоэкономические показатели, рассчитанные для исследуемого лекарственного препарата, сравниваются с результатами фармакоэкономической оценки препаратов, уже включенных в государственный ограничительный перечень. В основе «прецедентного» подхода лежат понятия справедливости и равенства, в соответствии с которыми если пациентам с одним заболеванием когда-либо в условиях данной системы здравоохранения был

Показания, стоимость года терапии и показатель эффективности для препаратов, включенных в «прецедентный» анализ
Indications, cost per year of therapy and efficacy rate for drugs included in the "precedent-based" analysis

Лекар- ственный препарат	Показание	Стоимость года терапии, бел. руб.	Расчетная вы- живаемость без прогрессии за 12 месяцев лечения	Источник
Бозутиниб	Хронический миелоид- ный лейкоз, устойчивый к иматинибу и нилотинибу	130 357,14	91%	[Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood. 2011 Oct. 27;118(17):4567–76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594. Epub 2011 Aug 24. Erratum in: Blood. 2013 Oct. 3;122(14):2524. PMID: 21865346; PMCID: PMC4916618]
Иксазомиб в комбинации с ленали- домидом и дексамета- зоном	Множественная миелома	216 575,58	68% (по кривым вероятной ВВП Каплан – Майер)	[Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Apr. 28;374(17):1621–34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282. PMID: 27119237]
Акалабрути- ниб	Хронический лимфолейкоз	131 660,71	88%	[ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab]

обеспечен доступ к лекарственным препаратам (прецедентный случай), то их фармакоэкономический профиль был признан приемлемым и будет справедливо обеспечивать пациентов с другим заболеванием лечением, которое проводится лекарственными препаратами с фармакоэкономическим профилем, не уступающим профилю лекарственного препарата, уже включенного в ограничительный перечень (см. рисунок) [7].

Расчеты показателей CER для препаратов, включенных в «прецедентный» анализ, показали, что эффективные затраты на лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом монотерапией немного выше (4,25%), чем затраты на эффективно пролеченных пациентов с хроническим миелолейкозом препаратом бозутиниб и на 53,02%



Сравнение показателей соотношения «затраты – эффективность» для препаратов, включенных в «прецедентный» анализ
Comparison of cost-effectiveness ratios for drugs included in the "precedent-based" analysis

ниже эффективных затрат на терапию множественной миеломы препаратом иксазомиб (в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном).

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Применение лекарственного препарата акалабрутиниб для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом демонстрирует высокие показатели эффективности и безопасности. Результаты РКИ ASCEND показывают клиническую эффективность акалабрутиниба в отношении выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов с ХЛЛ. Однако высокая стоимость этого инновационного препарата затрудняет доступность его применения у пациентов. Результат «прецедентного» анализа демонстрирует экономическую целесообразность применения акалабрутиниба в сравнении с препаратом, уже включенным в Республиканский формуляр лекарственных средств, на основании подхода равенства и справедливости.

На момент публикации лекарственный препарат акалабрутиниб внесен в Республиканский формуляр Республики Беларусь.

■ **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. Polyakov S.L., et al. Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov; 2020. 298 p.
2. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PA, Becker U, Lloyd AJ. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1320–6. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25213185. doi: 10.3109/10428194.2014.961012
3. A method of treating patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the biological characteristics of leukemic cells. Instructions for use (reg. no. No. 167-1219 dated June 4, 2020). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
4. Petrenko A.A., Kislova M.I., Dmitrieva E.A., Nikitin E.A. Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: an overview of current data. *Modern oncology*. 2021;23(2):332–338.
5. General characteristics of the drug. Calquence, 100 mg, capsules: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus, February 01, 2021, No. 10896/21/122. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10896_21_s.pdf (accessed 24.07.2024)
6. Paolo Ghia, Andrzej Pluta, Malgorzata Wach. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 38(25):2949–2962.
7. Yagudina R., Koroleva I. Rare diseases and orphan drugs. M.: Medical Information Agency; 2015. 776 p.; Fishman J.C. Pharmacoeconomic analyses of treatments for rare disease. *Pharmaceuticals, Policy and Law*. 2012;14(1):51–67. doi: 10.3233/pp1-2011-0336