



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.007>



Усс А.Л.², 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 терапии нежелательных реакций на применение таргетных лекарственных препаратов для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза у взрослых пациентов 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 – Усс А.Л., Лис А.П.

Подана: 09.04.2025

Принята: 12.05.2025

Контакты: nar_wen@mail.ru

Резюме

Введение. Терапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) эволюционирует от иммунохимиотерапии к применению таргетных препаратов, мишенью для которых являются ключевые внутриклеточные сигнальные пути. При сопоставимой эффективности терапии таргетными препаратами вероятность развития нежелательных явлений, а также стоимость терапии нежелательных явлений могут существенно отличаться.

Цель. Проведение фармакоэкономического исследования терапии нежелательных реакций при курсовом лечении лекарственными препаратами для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. На базе программного обеспечения Microsoft Excel была построена фармакоэкономическая модель для проведения клинико-экономического анализа. Он основан на законодательных документах Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Подсчеты производились согласно инструкциям по применению «Анализ влияния на бюджет при оценке медицинской технологии», «Определение прямых медицинских затрат при клинико-экономическом обосновании внедрения клинических протоколов и новых методов оказания медицинской помощи», «Определение целевой популяции пациентов при оценке медицинской технологии». Анализ проводился исследователем с точки зрения системы здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты. Анализ минимизации затрат показал, что применение препарата акала-брутиниб в первой линии и при лечении рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ относительно сравниваемых схем терапии сопоставимо эффективно и экономически более выгодно. Анализ влияния на бюджет выявил, что в случае увеличения доли

пациентов, получающих лечение акалабрутинибом, уменьшается финансовое бремя на бюджет как при применении акалабрутиниба в первой линии лечения ХЛЛ высокого риска, так и в терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ.

Выводы. Имея сопоставимую эффективность с терапией схемами сравнения, применение лекарственного препарата акалабрутиниб экономически предпочтительнее у пациентов и в первой линии терапии ХЛЛ, и в терапии рецидивирующей/рефрактерной формы ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, таргетная терапия, фармакоэкономическая эффективность

Uss A.², Lis A.¹✉, Morozova O.²

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

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

Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment of Adverse Reactions to the Use of Targeted Drugs for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Adult Patients in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 09.04.2025

Accepted: 12.05.2025

Contacts: nar_wen@mail.ru

Abstract

Introduction. Therapy for chronic lymphocytic leukemia is evolving from immunochemotherapy to the use of targeted drugs that target key intracellular signaling pathways. With comparable efficacy of targeted drug therapy, the likelihood of adverse events, as well as the cost of treating adverse events, may vary significantly.

Purpose. Pharmacoeconomic study of the treatment of adverse reactions during the course of treatment with drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. A pharmacoeconomic model for conducting clinical and economic analysis was built on the basis of Microsoft Excel software. The analysis is based on the legislative documents of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. The calculations were carried out according to the instructions for use "Budget impact analysis in the evaluation of medical technology", "Determination of direct medical costs in the clinical and economic justification of the introduction of Clinical protocols and new methods of medical care", "Determination of the target patient population in the evaluation of medical technology". The analysis was carried out by the researcher from



the point of view of the healthcare system of the Republic of Belarus. The analysis was conducted by researchers from the point of view of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Results. The analysis of cost minimization showed that the use of acalabrutinib in the first line and in the treatment of recurrent/refractory CLL is comparably effective and economically more profitable relative to the compared treatment regimens. The analysis of the budget impact showed that if the proportion of patients receiving acalabrutinib treatment increases, it reduces the financial burden on the budget as when using it in the first line of high-risk CLL.

Conclusion. With comparable efficacy with comparison regimens, the use of the drug acalabrutinib is economically preferable in patients with both CLL in the first line of therapy and for the treatment of recurrent/refractory forms of CLL.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, targeted therapy, pharmacoeconomical efficiency

■ ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTKis) являются стандартами лечения множественных злокачественных новообразований из В-клеток, включая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), мантийноклеточную лимфому и макроглобулинемию Вальден-стрема. Первое поколение BTKis – ибрутиниб – продемонстрировало превосходство над стандартными схемами химиоиммунотерапии в нескольких рандомизированных исследованиях, но имело сердечно-сосудистые побочные эффекты, такие как мерцательная аритмия и гипертония [1].

Клинические исследования ибрутиниба показали эффективность терапии у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (R/R) ХЛЛ, включая пациентов с del(17p), а также у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ. Однако ибрутиниб связан с различными нежелательными явлениями (НЯ), включая диарею, сыпь, артралгию, кровотечение, гипертонию и мерцательную аритмию, а также с прекращением лечения из-за НЯ у 8–19% пациентов [2].

Акалабрутиниб (ACP-196) является селективным, необратимым ингибитором ВТК. Он был разработан для повышения безопасности и эффективности ингибиторов ВТК. Первоначальные испытания с акалабрутинибом показали благоприятный профиль НЯ по сравнению с историческим опытом применения ибрутиниба. Это впечатление было подтверждено в прямом сравнении фазы 3 ELEVATE-RR акалабрутиниба и ибрутиниба у пациентов с высоким риском R/R ХЛЛ. Первичная конечная точка в исследовании определена как не меньшая эффективность относительно влияния на выживаемость без прогрессирования в сравнении с ибрутинибом на основании оценки независимого комитета. Вторичные конечные точки в исследовании включали показатели безопасности и эффективности терапии: частоту случаев фибрилляции предсердий (ФП) / трепетания предсердий (ТП) любой степени, частоту случаев развития инфекций ≥ 3 -й степени тяжести, частоту синдрома Рихтера, общую выживаемость. Медиана наблюдения в исследовании составила 40,9 мес. Результаты исследования ELEVATE-RR подтвердили сопоставимую эффективность акалабрутиниба и ибрутиниба, при этом у пациентов, получавших акалабрутиниб, статистически достоверно реже наблюдались ФП/ТП любой степени (9,4% против 16,0%; $p=0,023$).

Следует отметить, что частота случаев ФП/ТП среди пациентов без ФП/ТП в анамнезе была ниже в группе акалабрутиниба и составила 6,2% в сравнении с 14,9% в группе ибрутиниба. Ни одного эпизода желудочковой аритмии не было выявлено в группе акалабрутиниба. У 1 пациента, получавшего лечение ибрутинибом, отмечалась желудочковая тахикардия 4-й степени. Артериальная гипертензия как любой степени (9,4% против 23,2%), так и ≥ 3 -й степени (4,1% против 9,1%) статистически достоверно реже встречалась в группе акалабрутиниба. Частота кровотечений в группе акалабрутиниба составила 38% в сравнении с 51,3% у пациентов, получавших терапию ибрутинибом. У пациентов в группе акалабрутиниба реже встречались такие НЯ любой степени, как диарея (акалабрутиниб – 34,6%, ибрутиниб – 46%), артралгия (15,8% против 22,8%), кровоподтеки (11,7% против 18,3%) [2, 20]. Головная боль (34,6% против 20,2%) и кашель (28,9% против 21,3%) чаще наблюдались в группе акалабрутиниба. Частота инфекций ≥ 3 -й степени (акалабрутиниб – 30,8%, ибрутиниб – 30,0%) и трансформации Рихтера (акалабрутиниб – 3,8%, ибрутиниб – 4,9%) была одинаковой в обеих группах. НЯ стали причиной прекращения терапии у 14,7% пациентов в группе акалабрутиниба в сравнении с 21,3% в группе ибрутиниба [3].

В рандомизированном многоцентровом открытом контролируемом исследовании ELEVATE-TN сравнивались эффективность и безопасность монотерапии акалабрутинибом, акалабрутинибом + обинутузумабом и обинутузумабом + хлорамбуцилом (1:1:1) у пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения. Средний возраст в группах лечения составлял 70 лет (диапазон 66–75); 84% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет. После медианного наблюдения в 28,3 мес. наиболее распространенными НЯ любой степени, наблюдаемыми при монотерапии акалабрутинибом, были головная боль (37%), диарея (35%), усталость (18%), кашель (18%), инфекция верхних дыхательных путей (18%), артралгия (16%). НЯ степени тяжести ≥ 3 , которые возникали при монотерапии акалабрутинибом, включали нейтропению (10%), анемию (7%), тромбоцитопению (3%), инфекцию мочевыводящих путей (2%), пневмонию (2%), одышку (2%), головную боль (1%), усталость (1%) и боль в спине (1%). У пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом, события, представляющие клиническую значимость, включали мерцательную аритмию (4%), гипертонию любой степени (5%), гипертонию ≥ 3 -й степени (2%) и кровотечения (любой степени – 39%; степени 1–2 – 37%); наиболее распространенными из них были гематомы (15%) и петехии (9%). Кровотечения степени ≥ 3 наблюдались у 2% пациентов. В общей сложности 9% (16/179) пациентов прекратили лечение акалабрутинибом из-за НЯ (например, острый инфаркт миокарда, повреждение головного мозга, сердечная недостаточность и усталость, $n=1$ каждый). Частота возникновения НЯ степени ≥ 3 у пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, составила 70% по сравнению с 50% у пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом. Нейтропения степени ≥ 3 встречалась в 3 раза чаще у пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб (30%), по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию акалабрутинибом (10%). Нейтропения степени 4–5 наблюдалась у 20% пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, по сравнению с 6% пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом. Кроме того, тромбоцитопения степени ≥ 3 возникла у 8% пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, по сравнению с 3% у тех, кто получал монотерапию акалабрутинибом; пневмония степени ≥ 3 возникла у 6% пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, по сравнению с 2% у пациентов, получавших



монотерапию акалабрутинибом. Клинически значимые события в группе акалабрутиниба + обинутузумаба включали ФП и гипертонию степени ≥ 3 (по 3% каждая) [4].

Результаты исследования 2-й фазы ACE-CL-001 предоставили данные по безопасности длительного применения акалабрутиниба у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ и пациентов с R/R ХЛЛ с медианой наблюдения 53 мес. и 41 мес. соответственно. Медианный возраст пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения, в этом исследовании составил 64 года (диапазон 33–85) (14) и 66 лет (диапазон 42–85) для пациентов с R/R ХЛЛ (20% из которых были в возрасте ≥ 75 лет). У пациентов, не получавших лечения, наиболее распространенными НЯ любой степени были диарея (51%), головная боль (45%), инфекция верхних дыхательных путей (44%), артралгия (42%) и кровоподтеки (42%). Клинически значимые НЯ любой степени и степени тяжести ≥ 3 включали инфекцию (84% и 15% соответственно), кровотечение (66% и 3%) и гипертонию (22% и 11%). Мерцательная аритмия (все степени) возникла у 5% ранее не леченных пациентов. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 38% пациентов, ранее не получавших лечения, включая пневмонию ($n=4$) и сепсис ($n=3$). В общей сложности 6% пациентов прекратили лечение из-за НЯ. Никаких новых долгосрочных проблем безопасности не было зарегистрировано у пациентов, ранее не получавших лечения [5].

У пациентов с R/R ХЛЛ большинство НЯ были легкими или умеренными и включали: диарею (все степени – 52%; 1-я степень – 31%; 2-я степень – 16%; 3-я степень – 5%), головную боль (все степени – 51%; 1-я степень – 44%; 2-я степень – 7%), инфекцию верхних дыхательных путей (все степени – 37%; 1-я степень – 10%; 2-я степень – 26%; 3-я степень – 1%) и усталость (все степени – 31%; 1-я степень – 17%; 2-я степень – 13%; 3-я степень – 3%). Прекращение лечения произошло у 11% пациентов из-за НЯ, включая инфекции, которые возникли на ранних стадиях лечения. Ни один пациент с R/R ХЛЛ не прекратил лечение акалабрутинибом из-за мерцательной аритмии, гипертонии или кровотечений [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакоэкономическое исследование терапии нежелательных реакций при курсовом лечении лекарственными препаратами для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе программного обеспечения Microsoft Excel была построена фармакоэкономическая модель для проведения клинко-экономического анализа. Он был основан на законодательных документах Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Подсчеты производились согласно инструкциям по применению «Анализ влияния на бюджет при оценке медицинской технологии», «Определение прямых медицинских затрат при клинко-экономическом обосновании внедрения клинических протоколов и новых методов оказания медицинской помощи», «Определение целевой популяции пациентов при оценке медицинской технологии». Анализ проводился исследователем с точки зрения системы здравоохранения Республики Беларусь [7–12].

Для проведения анализа были взяты следующие методики лечения ХЛЛ:

- акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом в первой линии и терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ высокого риска;

- акабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклак + обинутузумаб в первой линии терапии ХЛЛ высокого риска;
- акабрутиниб в сравнении с венетоклаксом + ритуксимабом в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ высокого риска.

В ходе анализа был проведен систематический поиск публикаций с результатами рандомизированных клинических исследований, где оценивались эффективность и безопасность выбранных методик лечения ХЛЛ. Поиск был выполнен в базе данных PubMed.

Из клинических исследований для оценки тяжести заболевания и реакции на проводимое лечение были взяты критерии эффективности: выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ). Критерием безопасности сравниваемых схем терапии избрана частота развития НЯ 3–4-й степени – оценивались только НЯ со статистически значимыми различиями.

Для оценки терапии пациентов с ХЛЛ в первой линии были взяты данные согласованного скорректированного непрямого сравнения по эффективности и безопасности для акабрутиниба и сравниваемых схем терапии [13]. Согласно результатам исследования данного непрямого анализа, акабрутиниб обладает сопоставимой эффективностью по ВБП в сравнении:

- с ибрутинибом – ОР 0,92, 95% ДИ 0,44–1,95, $p=0,83$;
- с комбинацией венетоклак + обинутузумаб – ОР 1,24, 95% ДИ 0,57–2,70, $p=0,59$.

Оценка безопасности сравниваемых схем терапии показала, что применение акабрутиниба характеризовалось меньшими рисками развития серьезных НЯ (степень 3–4), чем применение ибрутиниба или комбинации венетоклакса с обинутузумабом в первой линии терапии ХЛЛ (табл. 1, 2).

Таблица 1
Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с ибрутинибом, 1-я линия терапии ХЛЛ
Table 1
Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib versus ibrutinib, 1st line of CLL therapy

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Фибрилляция предсердий	0,0	4,0	–4,0 ($p<0,05$)
Инфекции	12,4	24,0	–11,6 ($p<0,05$)

Таблица 2
Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклак + обинутузумаб, 1-я линия терапии ХЛЛ
Table 2
Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib compared with the combination of venetoclax + obinutuzumab, 1st line of CLL therapy

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Венетоклак + обинутузумаб	Разница, % (p)
Общая частота	55,1	78,8	–23,7 ($p<0,001$)
Лейкопения	11,0	2,4	+8,6 ($p<0,05$)
Нейтропения	11,0	52,8	–41,8 ($p<0,001$)
Тромбоцитопения	2,6	13,7	–11,1 ($p<0,001$)
Инфекции	9,3	17,5	–8,2 ($p<0,05$)
Диарея	0,0	4,2	–4,2 ($p<0,01$)



Источником информации по эффективности и безопасности терапии рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ стали данные скорректированного непрямого сравнения [14]. Данное исследование показало сопоставимую эффективность применения акабрутиниба для терапии рецидивирующих и рефрактерных форм ХЛЛ по ОВ и ВБП:

- ибрутинибом – ОВ ОР 0,92, 95% ДИ 0,32–2,27, $p=0,86$; ВБП ОР 0,72, 95% ДИ 0,33–1,60, $p=0,42$;
- комбинацией венетоклакс + ритуксимаб – ОВ ОР 1,17, 95% ДИ 0,49–2,82, $p=0,75$; ВБП ОР 1,62, 95% ДИ 0,79–3,30, $p=0,19$.

Результаты оценки безопасности сравниваемых альтернатив в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ представлены в табл. 3, 4.

Учитывая сопоставимую эффективность сравниваемых методов лечения, для проведения фармакоэкономического исследования был выбран анализ минимизации затрат, который был выполнен как для терапии первой линии, так и для терапии рецидивов и рефрактерной формы ХЛЛ.

Исследуемые лекарственные препараты имеют регистрацию в Государственном реестре лекарственных средств Беларуси [15]. Цены на лекарственные препараты взяты из базы данных Белорусской универсальной товарной биржи «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств по плану 2024 г.», «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2024 г.»; данные по стоимости лекарственного препарата Калквенс (акабрутиниб) были предоставлены компанией-производителем (табл. 5).

Таблица 3

Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с ибрутинибом в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ

Table 3

Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib versus ibrutinib in the treatment of relapses and refractory forms of CLL

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Диарея	0,3	4,6	–4,3 ($p<0,01$)
Инфекции	11,1	21,0	–9,9 ($p<0,05$)
Гипертензия	0,4	6,0	–5,6 ($p<0,01$)
Анемия	16,5	6,0	10,5 ($p<0,05$)
Нейтропения	18,0	57,7	–39,7 ($p<0,0001$)

Таблица 4

Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ

Table 4

Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib compared with the combination of venetoclax + rituximab in the treatment of relapses and refractory forms of CLL

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб	Разница, % (p)
Общая частота	40,7	82,0	–41,3 ($p<0,001$)
Нейтропения	18,0	57,7	–39,7 ($p<0,0001$)

Расчет НЯ производился на основании приказа МЗ РБ № 1301 от 29.12.2015 «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов», клинического протокола диагностики и лечения злокачественных новообразований (постановление МЗ РБ № 60 от 06.07.2018), клинического протокола диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017), рекомендаций ESC-2020 по диагностике и лечению пациентов с ФП (табл. 6).

Таблица 5
Стоимость лекарственных препаратов, включенных в анализ, и схемы терапии
Table 5
The cost of medicines included in the analysis and treatment regimens

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Кратность применения	Цена упаковки / фл., BYN
Акалабрутиниб	Калквенс	Капсулы, 100 мг, № 56	2 раза в сутки	19 589,90
Ибрутиниб	Имбрувика	Капсулы, 140 мг, № 90	3 капсулы в сутки	21 261,22
Обинутузумаб	Газива	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1000 мг	4 введения с нарастающей дозой цикл 1 (28 дней), 1 введение цикл 2–6	9 971,43
Венетоклакс	Венклекста	Таблетки, 100 мг, № 112	4 таблетки в сутки	26 029,85
Ритуксимаб	Риксатон	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг	375 мг/м ² однократно цикл 1 (28 дней), 500 мг/м ² цикл 2–6	81,38
		Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг		386,33

Таблица 6
Схемы терапии и средняя стоимость терапии нежелательных явлений 3–4-й степени на одного пациента
Table 6
Treatment regimens and the average cost of treatment for 3–4 st. adverse events per patient

Нежелательное явление	Схема терапии	Длительность терапии	Количество койко-дней	Средняя стоимость случая, BYN
Анемия	300 мл эритроцитарной массы	2 инфузии	3	597,00
Тромбоцитопения	270 мл тромбоконцентрата	2 инфузии	3	807,00
Нейтропения	Филграстим (лейкоцим) 300 мкг / введение подкожно	5 введений	5	497,51
Артериальная гипертензия	Моксонидин 0,2–0,4 мг/сут	Постоянно (год)	10	688,67
Инфекции	Меропенем / пиперациллина тазобактам / цефеперазона сульбактам + ванкомицин/тейкопланин/линезолид	21 день	21	3 581,39
Диарея	Диосмектит 3 раза в день	10 дней	0	14,18
Фибрилляция предсердий	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки + метопролол 25–100 мг 2 раза в сутки	Постоянно (год)	10	699,50



Для оценки влияния на бюджет был проведен популяционный анализ с целью определения численности целевой популяции для терапии сравниваемыми методами в первой линии лечения ХЛЛ высокого риска и рецидивирующей/рефрактерной ХЛЛ (табл. 7) [17–20].

Учитывая, что эффективность сравниваемых схем терапии сопоставима как в случае лечения первой линии, так и в случае лечения рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ, а длительность применения всех схем – до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, то в качестве гипотезы для проведения анализа влияния на бюджет было принято следующее: доля пациентов, принимающих препараты сравнения каждый год, одинаковая по отношению к стандартной терапии (20%), стоимость стандартной терапии не меняется, следовательно, ею можно пренебречь, в первый год частота применения схемы с акалабрутинибом равна 0% с нарастанием к 5-му году моделирования до 10%; рассчитывались затраты только на первичных пациентов в каждом году моделирования (табл. 8).

Таблица 7
Популяционный анализ для ХЛЛ высокого риска и рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ
Table 7
Population analysis for high-risk CLL and recurrent/refractory CLL

Показатель	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Численность населения (чел.) на 01.01.2024	9 155 978	9 137 666	9 119 391	9 101 152	9 082 950
Ежегодная заболеваемость (на 100 000)	5,50	5,57	5,64	5,72	5,79
Ежегодная заболеваемость, чел.	504	509	515	520	526
Доля пациентов, нуждающихся в терапии	60%				
Количество пациентов, которым требуется лечение, чел.	302	305	309	312	316
Доля пациентов, имеющих высокий риск	59%				
Количество пациентов для терапии первой линии, чел.	178	180	182	184	186
Частота рецидивирующего/ рефрактерного ХЛЛ	20%				
Количество пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, чел.	60	61	62	62	63

Таблица 8
Модель распределения частоты применения терапии сравнения, %
Table 8
Comparison therapy frequency distribution model, %

Схема терапии	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Акалабрутиниб	0,0	2,5	5,0	7,5	10,0
Ибрутиниб	10,0	8,8	7,5	6,3	5,0
Венетоклак + обинутузумаб (первая линия) Венетоклак + ритуксимаб (рецидивирующий/ рефрактерный ХЛЛ)	10,0	8,8	7,5	6,3	5,0
Стандартная терапия	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ затрат на терапию нежелательных явлений

Разница в затратах на терапию нежелательных явлений 3–4-й степени (статистически значимые различия) на одного человека представлена в табл. 9.

Средние затраты на терапию НЯ при применении акалабрутиниба ниже при сравнении со всеми схемами терапии в первой линии и терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ.

Анализ минимизации затрат

Результаты анализа минимизации затрат для первой линии терапии ХЛЛ приведены в табл. 10.

С учетом данных о сопоставимой эффективности применение акалабрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ показывает снижение затрат на одного пациента за год на 1,45% в сравнении с терапией ибрутинибом и на 40,60% в сравнении со схемой терапии венетоклакс + обинутузумаб.

Таблица 9
Средняя стоимость терапии нежелательных явлений 3–4-й степени на одного человека за год, BYN
Table 9
The average cost of treatment for 3–4 st. adverse events per person per year, BYN

Первая линия			
Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, BYN	
444,09	887,51	–443,42	–49,96%
Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб		
408,78	1 000,58	–591,81	–59,15%
Рецидив / рефрактерный ХЛЛ			
Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, BYN	
588,39	1 116,95	–528,56	–47,32%
Акалабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб		
89,55	283,58	–194,03	–68,42%

Таблица 10
Анализ минимизации затрат на терапию одного пациента с ХЛЛ в первой линии за год, BYN
Table 10
Analysis of minimizing the cost of treatment of one patient with CLL in the first line per year, BYN

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	258 678,21
Стоимость терапии НЯ, BYN	444,09	887,51
Сумма затрат, BYN	255 812,43	259 565,72
Разница, BYN		–3 753,29
Разница, %		–1,45
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	429 591,52
Стоимость терапии НЯ, BYN	408,78	1 000,58
Сумма затрат, BYN	255 777,12	430 592,10
Разница, BYN		–174 814,99
Разница, %		–40,60



Результаты анализа минимизации затрат для терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ приведены в табл. 11.

С учетом данных о сопоставимой эффективности применение акалабрутиниба в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ показывает снижение затрат на одного пациента за год на 1,48% в сравнении с терапией ибрутинибом и на 25,70% в сравнении со схемой терапии венетоклакс + ритуксимаб.

Анализ влияния на бюджет

Результаты анализа влияния на бюджет терапии ХЛЛ высокого риска первой линии целевой популяции (согласно табл. 7, 8) представлены в табл. 12.

Для принятой в анализе гипотезы увеличение доли первичных пациентов на терапии ХЛЛ высокого риска первой линии акалабрутинибом ежегодно снижает финансовое бремя до 3,47% к 5-му году моделирования.

Результаты анализа влияния на бюджет терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ целевой популяции (согласно табл. 7, 8) представлены в табл. 13.

Для принятой гипотезы увеличение доли пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, получающих терапию акалабрутинибом, показывает ежегодное снижение финансового бремени на бюджет до 9,01% к 5-му году моделирования.

Таблица 11

Анализ минимизации затрат на терапию одного пациента с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ за год, BYN

Table 11

Analysis of minimizing the cost of therapy for one patient with recurrent/refractory CLL per year, BYN

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	258 678,21
Стоимость терапии НЯ, BYN	588,39	1 116,95
Сумма затрат, BYN	255 956,73	259 795,15
Разница, BYN		-3 838,43
Разница, %		-1,48%
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	343 514,74
Стоимость терапии НЯ, BYN	89,55	283,58
Сумма затрат, BYN	255 457,89	343 798,32
Разница, BYN		-88 340,43
Разница, %		-25,70%

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет терапии ХЛЛ высокого риска на первой линии, BYN

Table 12

Analysis of the impact on the budget of high-risk CLL therapy in the first line, BYN

	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Акалабрутиниб	–	390 027,94	788 616,22	1 195 905,74	1 612 039,48
Ибрутиниб	1 563 178,30	1 382 791,04	1 198 256,39	1 009 505,05	816 466,69
Венетоклакс + ритуксимаб	2 075 840,85	1 836 293,49	1 591 238,55	1 340 584,00	1 084 236,46
Сумма затрат	3 639 019,16	3 609 112,48	3 578 111,16	3 545 994,79	3 512 742,63
Разница, %		-0,83%	-0,87%	-0,91%	-0,95%

Таблица 13

Анализ влияния на бюджет терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ, BYN

Table 13

Analysis of the impact on the budget of recurrent/refractory CLL therapy, BYN

	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Акалабрутиниб	–	1 150 582,43	2 326 417,85	3 527 921,94	4 755 516,48
Ибрутиниб	4 611 375,99	4 079 233,58	3 534 856,36	2 978 039,90	2 408 576,72
Венетоклакс + ритуксимаб	2 075 840,85	1 836 293,49	1 591 238,55	1 340 584,00	1 084 236,46
Сумма затрат	3 639 019,16	3 609 112,48	3 578 111,16	3 545 994,79	3 512 742,63
Разница, %		–2,21%	–2,32%	–2,45%	–2,58%

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата акалабрутиниб для терапии хронического лимфолейкоза показал сопоставимую эффективность по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости как в первой линии в сравнении с терапией ибрутинибом и комбинацией венетоклакс + обинутузумаб, так и для терапии рецидивов и рефрактерных форм в сравнении с ибрутинибом и комбинацией венетоклакс + ритуксимаб.

Анализ затрат на НЯ показал снижение затрат на терапию НЯ 3–4-й степени при условии, что учитывались только статистически значимые различия показателей частоты НЯ. Так, при терапии одного пациента на первой линии ХЛЛ средние затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степени при лечении акалабрутинибом ниже на 443,42 BYN, чем при терапии ибрутинибом, и на 591,81 BYN, чем при терапии комбинацией венетоклакс + обинутузумаб, что составляет снижение затрат на 49,96% и 59,15% соответственно. При терапии одного пациента с рецидивным/рефрактерным ХЛЛ средние затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степени при лечении акалабрутинибом ниже на 528,56 BYN в сравнении с терапией ибрутинибом и на 194,03 BYN в сравнении с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб, что составляет снижение финансового бремени на 47,32% и 68,42% соответственно.

Анализ минимизации затрат показал при сопоставимой эффективности экономическую целесообразность применения акалабрутиниба для лечения пациентов с ХЛЛ в первой линии терапии и при рецидивирующей/рефрактерной форме. Затраты на лечение первой линии одного пациента с ХЛЛ акалабрутинибом за год на 3 753,29 BYN (1,45%) ниже, чем при лечении ибрутинибом, и на 174 814,99 BYN (40,60%) ниже, чем при лечении комбинацией венетоклакс + обинутузумаб. При анализе терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ затраты на одного пациента за год меньше на 3 838,43 BYN (1,48%) при применении акалабрутиниба в сравнении с терапией ибрутинибом и на 88 340,43 BYN (25,70%) в сравнении с терапией комбинацией венетоклакс + ритуксимаб.

Моделирование для проведения анализа влияния на бюджет показало, что при переводе первичных пациентов с ХЛЛ высокого риска на терапию первой линии акалабрутинибом снижает бремя на бюджет на 3,47% за 5 лет, а при увеличении доли первичных пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ на терапии акалабрутинибом снижает финансовое бремя на 9,01% за 5 лет.



Таким образом, при сопоставимой эффективности применение лекарственного препарата акалбрутиниб экономически предпочтительнее у пациентов с ХЛЛ как в первой линии терапии в сравнении с терапией ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с обинутумабом, так и с рецидивирующей/рефрактерной формой ХЛЛ в сравнении с ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с ритуксимабом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tam C., Thompson Ph.A. BTK inhibitors in CLL: second-generation drugs and beyond. *Blood*. 14 May 2024;8(9).
2. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 17 June 2021;137(24).
3. Ghia P., Pluta A., Wach M., et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:2849–2861.
4. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., et al. Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab Versus Chlorambucil and Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE TN): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2020;395:1278–91. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2
5. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., et al. Acalabrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2021;137:3327–38. doi: 10.1182/blood.202009617
6. Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., et al. Acalabrutinib Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Updated Phase 2 Results. *Blood*. 2020;135:1204–13. doi: 10.1182/blood.2018884940
7. Instructions for use "Procedure for conducting clinical and economic research" (registration number 075-0708 dated 03.10.2008).
8. Instructions for use "Budget impact analysis in the evaluation of medical technology" (reg. no. 244-1218 dated 28.12.2018).
9. Instructions for use "Determination of direct medical costs in the clinical and economic justification of the introduction of clinical protocols and new methods of medical care" (reg. no. 245-1218 dated 28.12.2018).
10. Instructions for use "Determination of the target patient population in the evaluation of medical technology" (reg. no. 246-1218 dated 28.12.2018).
11. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 17, 2019 No. 34 "On approval of the Instructions on the procedure for the formation of the Republican Medicines Form".
12. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated September 20, 2022 No. 99 "On the amendment of Resolution No. 34 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 17, 2019".
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
14. Davids M.S., et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;1–16.
15. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Efficacy and Tolerability Outcomes with Acalabrutinib versus Selected Comparators for patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Study Report 4 October 2019.
16. The State Register of Medicines of the Republic of Belarus of the UE "Center for Expertise and Testing in Healthcare". <https://rceth.by/Refbank> (accessed: 23.10.2024)
17. Data from the Portal of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus. <http://www.belstat.gov.by> (accessed: 23.10.2024)
18. Rudakova A.V., Stadnik E.A. Pharmacoeconomic aspects of the treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Oncohematology*. 2020;15(1):73–82.
19. Okeanov A.E., et al. (2020) *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer Register for 2010–2019*. Minsk: N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.
20. Instructions for use "Method of treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the biological characteristics of leukemic cells" (reg. no. 167-1219 dated 04.06.2020).