

Фармакоэкономические аспекты терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза

А.В. Рудакова¹, Е.А. Стадник^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Алла Всеволодовна Рудакова rudakova_a@mail.ru

Введение. В настоящее время терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) предполагает назначение режимов, включающих инновационные препараты, к которым относятся ибрутиниб и комбинация венетокласа с ритуксимабом. При этом указанная комбинация обеспечивает сохраняющуюся с течением времени высокую частоту эрадикации минимальной остаточной болезни. В связи с этим использование данного режима делает возможной отмену терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования по истечении 2 лет с момента начала лечения.

Цель исследования — оценка фармакоэкономических аспектов применения комбинации венетокласа и ритуксимаба у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ по сравнению с монотерапией ибрутинибом.

Материалы и методы. Анализ проводили методом моделирования с позиции системы здравоохранения. В соответствии с результатами сетевого метаанализа результатов клинических исследований в области терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ (MURANO для комбинации венетоклас + ритуксимаб и RESONATE и HELIOS для ибрутиниба), показавшего отсутствие статистически значимых различий по показателям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между данными вариантами терапии, при проведении анализа был использован метод минимизации затрат. В базовом варианте временной горизонт модели — 4 года.

Цена венетокласа, ритуксимаба и ибрутиниба при расчете соответствовала зарегистрированной (для ритуксимаба — медиане зарегистрированных цен) с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в России.

При проведении анализа влияния на бюджет системы здравоохранения временной горизонт исследования был равен 4 годам. Предполагали назначение комбинации венетоклас + ритуксимаб 100 % вновь выявленных пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, начиная с первого года. В базовом варианте предполагали, что в терапии будут нуждаться 100 пациентов каждый год. В базовом варианте анализа стоимость терапии после прогрессирования не учитывали. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с учетом стоимости терапии пациентов после перехода к прогрессированию, предполагающий назначение венетокласа в группе ибрутиниба и ибрутиниба в группе венетокласа + ритуксимаба. Кроме этого, оценивали варианты более высокой (на 15 %) частоты прогрессирования заболевания в группе терапии венетокласом по завершении 2-летнего курса лечения, а также с увеличением и уменьшением частоты прогрессирования заболевания на 15 % в обеих группах сравнения. В рамках анализа чувствительности дана оценка снижению и увеличению цены венетокласа на 15 %, снижению цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с зарегистрированной ценой и варианту с временным горизонтом исследования 3 года. При анализе влияния на бюджет оценивали также варианты с увеличением числа ежегодно выявляемых и нуждающихся в терапии пациентов на 10, 20, 30 и 50 %.

Клинико-экономический анализ проводили со ставкой дисконтирования, равной 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет выполняли без дисконтирования.

Результаты. Согласно результатам оценки эффективности затрат в базовом варианте режим, включающий венетоклас, позволяет снизить объем затрат на 46,3 % по сравнению с ибрутинибом (объем затрат за 4 года в расчете на 1 пациента 10,422 и 19,413 млн руб. соответственно).

Назначение комбинации венетоклас + ритуксимаб 100 % вновь выявленным пациентам с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ ежегодно вместо монотерапии ибрутинибом повлечет за собой снижение затрат на терапию на 29,0 %, или на 1,579 млрд руб. за 4 года в расчете на 100 пациентов, ежегодно начинающих терапию.

Анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных результатов.

Заключение. Терапия рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ комбинацией венетокласа и ритуксимаба по клинической эффективности сопоставима с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом существенно снизить затраты системы здравоохранения, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, венетоклас, ритуксимаб, ибрутиниб, минимизация затрат, анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Рудакова А.В., Стадник Е.А. Фармакоэкономические аспекты терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза. Онкогематология 2020;15(1):73–82.

Pharmacoeconomic aspects of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treatment

A.V. Rudakova¹, E.A. Stadnik^{2,3}¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Ministry of Health of Russia;
14A Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St.,
Saint Petersburg 197022, Russia;³Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Background. Currently, treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) involves the appointment of regimens with innovative drugs, which include ibrutinib and a combination of venetoclax and rituximab. Wherein said combination provides continuing over time high frequency eradication of minimal residual disease. Thereby, this regimen can be canceled if patients do not progress after 2 years from therapy start.

The objective of the study was to assess the pharmacoeconomic aspects of therapy with venetoclax and rituximab combination in patients with recurrent/refractory CLL compared with ibrutinib monotherapy.

Materials and methods. Analysis was performed by a simulation method from a position of the health care system. In accordance with network meta-analysis results of clinical studies in the recurrent/refractory CLL treatment (MURANO for venetoclax + rituximab combination and RESONATE and HELIOS for ibrutinib), which showed the absence of statistically significant differences in progression-free and overall survival between these treatment options, the cost-minimization method was used in the analysis. In the basic version, the model time horizon is 4 years.

The price of venetoclax, rituximab and ibrutinib in the calculation corresponded to that registered (for rituximab – the median of the registered prices) with the value-added tax and the weighted average wholesale allowance taking into account the population in Russia.

When analyzing the healthcare system budget impact, the time horizon of the study was 4 years. Therapy with combination of venetoclax + rituximab starting from the first year was suggested in 100 % of newly identified recurrent/refractory CLL patients. In the base case, it was estimated that 100 patients would need therapy every year.

In the basic version of analysis, the cost of therapy after progression was not taken into account. In sensitivity analysis, an option taking into account therapy cost after progression, suggesting the appointment of venetoclax in the ibrutinib group and ibrutinib in the venetoclax + rituximab group, was also evaluated. In addition, variants with disease progression were additionally evaluated in 15 % of patients per year in the venetoclax therapy group at the end of the 2-year treatment course, as well as with an increase and decrease in the disease progression rate by 15 % in both comparison groups.

As part of the sensitivity analysis, an assessment is made of a 15 % decrease and increase in Venetoclax price, a 30 % decrease in Ibrutinib price compared to registered price and the option with a 3-year study time horizon. When analyzing the budget impact, options with an increase in the number of patients annually identified and requiring treatment by 10, 20, 30 and 50 % were evaluated.

Clinical and economic analysis was carried out with a discount rate of 3.5 % per year. A budget impact analysis was performed without discounting.

Results. According to the results of cost-effectiveness analysis in the basic version, a regimen including venetoclax can reduce costs by 46.3 % compared with ibrutinib (cost for 4 years per patient is 10.422 and 19.413 million rubles, respectively).

Therapy with combination of venetoclax + rituximab in 100 newly identified recurrent/refractory CLL patients annually instead of ibrutinib monotherapy will result in a reduction in therapy costs by 29.0 %, or by 1.579 billion rubles for 4 years per 100 patients starting therapy annually.

The sensitivity analysis demonstrated the high reliability of the results.

Conclusion. The treatment of recurrent/refractory CLL with a combination of venetoclax and rituximab is comparable in clinical efficacy with ibrutinib monotherapy and can significantly reduce the cost of the healthcare system, and therefore increase the availability of innovative therapy for this group of patients.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, rituximab, ibrutinib, cost minimization, budget impact analysis

For citation: Rudakova A.V., Stadnik E.A. Pharmacoeconomic aspects of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):73–82. (In Russ.).

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. В европейских странах его частота составляет 4 на 100 тыс. населения в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30 на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет. В России ХЛЛ выявляется несколько реже, а медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян [1].

Около 40 % пациентов с ХЛЛ имеют медленно прогрессирующее течение заболевания, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной, и у данной группы не возникает необходимости в немедленном начале лечения [1].

Стандартом терапии 1-й линии (кроме пациентов с делецией 17p и/или мутацией TP53) являются иммунохимиотерапевтические режимы. Несмотря на успехи в лечении ХЛЛ с помощью флударабин- и бендамустинсодержащих схем в 1-й линии терапии, у части больных развиваются ранние рецидивы (в течение 24 мес

после окончания лечения) [1]. В среднем 20 % пациентов с ХЛЛ (16–23 % в зависимости от статуса) нуждаются в начале и/или продолжении терапии инновационными препаратами по жизненным показаниям [2].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ХЛЛ в случае неэффективности стандартной химиоиммунотерапии, а также при ХЛЛ высокого риска рекомендовано применение ибрутиниба или венетоклакса в комбинации с ритуксимабом [1]. Эффективность данной терапии значительно превосходит таковую при химиоиммунотерапии у этой категории пациентов [1, 3].

Особенностью комбинации венетоклакса с ритуксимабом служит выявленная в исследовании MURANO высокая частота эрадикации минимальной остаточной болезни, сохраняющаяся с течением времени. В связи с этим в отличие от терапии ибрутинибом данный режим может быть отменен в случае отсутствия прогрессирования по истечении 2 лет с момента начала терапии.

Цель исследования — оценка фармакоэкономических аспектов применения комбинации венетоклакса и ритуксимаба у пациентов с ХЛЛ по сравнению с монотерапией ибрутинибом.

Материалы и методы

Эффективность ибрутиниба при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ оценивали в открытом клиническом исследовании III фазы RESONATE, в котором эффективность монотерапии ибрутинибом сравнивали с эффективностью монотерапии офатумумабом [4]. Кроме этого, в исследовании HELIOS оценивали сравнительную эффективность комбинации ибрутиниба с ритуксимабом и бендамустина с ритуксимабом [5]. На основании результатов исследований RESONATE и HELIOS было проведено не прямое сравнение монотерапии ибрутинибом и комбинации бендамустина и ритуксимаба [6].

Эффективность комбинации венетоклакса и ритуксимаба оценивали в открытом исследовании III фазы MURANO, в котором данную комбинацию сравнивали с комбинацией бендамустина и ритуксимаба [3].

Популяции пациентов, включенных в исследование MURANO и RESONATE, различаются по ряду параметров, и проведение непрямого сравнения между комбинацией венетоклакса с ритуксимабом и ибрутиниба потребовало поправки на эти различия.

Анализ, проведенный после корректировки и отбора пациентов в исследовании MURANO, обеспечивших полное соответствие характеристик, влияющих на эффективность терапии, показал, что сравниваемые варианты терапии не различаются статистически значимо по эффективности как в отношении выживаемости до прогрессирования, так и в отношении общей выживаемости (табл. 1) [7].

В связи с этим при проведении анализа клинико-экономической эффективности комбинации вене-

Таблица 1. Эффективность терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (сетевой метаанализ, скорректированный для комбинации венетоклакс + ритуксимаб в отношении популяции, аналогичной включенной в исследование RESONATE) [7]

Table 1. Treatment efficacy of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia (network meta-analysis for venetoclax + rituximab combination adjusted for a population similar to that included in the RESONATE study)

Исследование Study	Группы сравнения Comparison groups	Выживаемость до прогрессирования, ОШ, 95 % ДИ Progression-free survival, OR, 95 % CI	Общая выживаемость, ОШ, 95 % ДИ Overall survival, OR, 95 % CI
MURANO	Венетоклакс + ритуксимаб vs бендамустин + ритуксимаб Venetoclax + rituximab vs bendamustine + rituximab	0,19 (0,13–0,28)	0,48 (0,25–0,9)
RESONATE + HELIOS	Ибрутиниб vs бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib vs bendamustine + rituximab	0,13 (0,083–0,211)	0,45 (0,23–0,88)

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

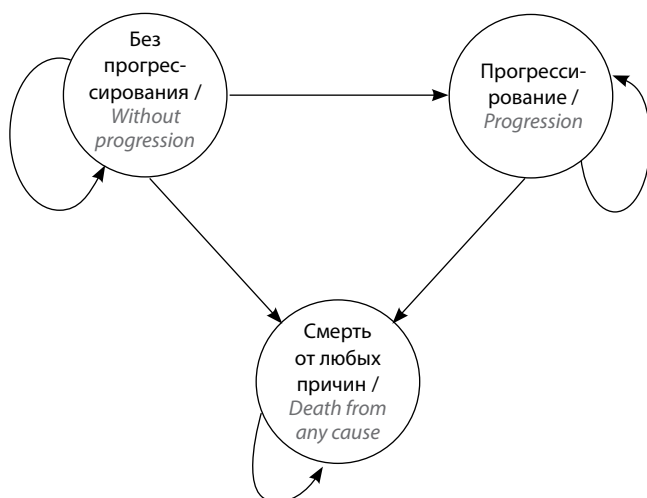
Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

токлакса и ритуксимаба по сравнению с ибрутинибом был использован метод минимизации затрат.

Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Продолжительность цикла составила 28 дней. Временной горизонт исследования в базовом варианте — 4 года. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с горизонтом исследования 3 года. Кроме этого, учитывали, что режим, включающий венетоклакс и ритуксимаб, назначается до прогрессирования или на период, не превышающий 2 лет.

Модель предполагала наличие 3 постоянных клинических состояний: без прогрессирования, прогрессирование и смерть пациента (см. рисунок).

Вероятность прогрессирования заболевания соответствовала результатам исследования RESONATE [3]. Поскольку темпы прогрессирования ХЛЛ в исследованиях RESONATE и MURANO несколько различались, при проведении анализа чувствительности оценивали также варианты со снижением и увеличением частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом. Кроме этого, оценивали вариант с увеличением частоты прогрессирования заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом на 15 % по сравнению с терапией ибрутинибом.



Модель прогрессирования рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза
 Recurrence/refractory chronic lymphocytic leukemia progression model

При проведении анализа влияния на бюджет системы здравоохранения предполагали назначение комбинации венетоклакс + ритуксимаб 100 % вновь выявленных пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, начиная с 1-го года. Предполагали, что в терапии будут нуждаться 100 пациентов каждый год.

При проведении клинко-экономического анализа затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет выполняли без дисконтирования.

Цена ибрутиниба, венетоклакса и ритуксимаба при расчете соответствовала зарегистрированной (в случае ритуксимаба — медиане зарегистрированных цен) с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в России (11,83 %) (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в соответствии с зарегистрированной ценой без учета налога на добавленную стоимость и оптовой надбавки затраты на терапию венетоклаксом (400 мг/сут) в течение месяца на 13,6 % ниже по сравнению с ибрутинибом (420 мг/сут) (384 953,41 и 445 474,54 руб. соответственно).

Затраты на терапию представлены в табл. 3.

При расчете учитывали затраты на коррекцию наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии \geq III степени тяжести — нейтропении (57,7 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 19,5 % для ибрутиниба); тромбоцитопении (5,7 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 5,6 % для ибрутиниба); анемии (10,8 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 4,6 % для ибрутиниба); пневмонии (5,2 % для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 6,7 % для ибрутиниба) [2].

Затраты на коррекцию нежелательных реакций рассчитывали на основе тарифов обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу на 2020 г. [8].

Поскольку в исследованиях RESONATE и MURANO было показано, что максимальная частота нежелательных реакций отмечается в первые 6 мес терапии, затраты на их коррекцию учитывали в 1-м цикле терапии (без разделения на циклы) [3, 4].

В базовом варианте стоимость терапии после прогрессирования не учитывали. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с учетом стоимости терапии пациентов после перехода к прогрессированию, предполагающий назначение венетоклакса в группе ибрутиниба и ибрутиниба в группе венетоклакс + ритуксимаб [7].

Кроме этого, в рамках анализа чувствительности оценивали также влияние на результаты анализа снижения и увеличения цены регистрации венетоклакса

Таблица 2. Цены лекарственных препаратов, которые учитывали при расчете

Table 2. Drugs prices that were taken into account in the calculation

Препарат Drug	Дозировка, мг Dosage, mg	Количество в упаковке Package Quantity	Цена регистрации, руб. Registration price, rubles	Цена, использованная при расчете, руб. Price, taken into account in the calculation, rubles
Имбрувика (ибрутиниб) Imbruvica (Ibrutinib)	140	90	445 474,54	547 991,60
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	10	14	4491,3	5524,88
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	50	7	11 227,88	13 811,75
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	100	7	22 455,76	27 623,50
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	100	14	44 911,51	55 247,00
Венклекста (венетоклакс) Venclexta (venetoclax)	100	112	359 289,85	441 973,22
Ритуксимаб Rituximab			114,87 руб/мг 114.87 rubles/mg	141,31 руб/мг 141.31 rubles/mg

Таблица 3. Затраты на комбинацию венетоклакс + ритуксимаб и ибрутиниб в течение цикла, руб.

Table 3. Therapy cost of venetoclax + rituximab combination and ibrutinib during the cycle, rubles

Период Period	Венетоклакс Venetoclax	Ритуксимаб Rituximab	Венетоклакс + ритуксимаб с учетом затрат на введение ритуксимаба Venetoclax + rituximab considering costs for administering rituximab	Ибрутиниб Ibrutinib
Фаза титрования венетоклакса (5 нед) Venetoclax titration phase (5 weeks)	212 700,44	—	212 700,44	—
1-й цикл (28 дней) 1 st cycle (28 days)	441 973,22	95 380,73	538 490,65	511 458,80
2–6-й цикл (28 дней) 2–6 th cycle (28 days)	441 973,22	127 174,31	570 284,23	511 458,80
7-й и последующие циклы (28 дней) 7 th cycle and subsequent (28 days)	441 973,22	—	441 973,22	511 458,80

Таблица 4. Затраты на терапию рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза в расчете на 1 пациента (базовый вариант)

Table 4. The treatment cost of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia per 1 patient (basic variant)

Затраты Costs	Венетоклакс + ритуксимаб Venetoclax + rituximab	Ибрутиниб Ibrutinib	Различия в затратах (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб) Cost differences (venetoclax + rituximab vs ibrutinib)
На венетоклакс в фазу титрования, тыс. руб. Venetoclax costs in the titration phase, thousand rubles	212,700	0	212,700
На таргетные препараты (1-й год), тыс. руб. Costs of targeted drugs (1 st year), thousand rubles	5253,649	6079,610	—825,961
На ритуксимаб с учетом введения, тыс. руб. Rituximab costs, considering costs for administering, thousand rubles	716,113	0	716,113
Общие затраты на препараты за 1-й год, тыс. руб. (%) Total drug costs for the 1 st year, thousand rubles (%)	6182,462	6079,610	102,852 (+1,7)
На таргетные препараты за 2-й год, тыс. руб. (%) Costs of targeted drugs for the 2 nd year, thousand rubles (%)	4200,974	4861,438	—660,464 (—13,6)
На таргетные препараты за 3-й год, тыс. руб. (%) Costs of targeted drugs for the 3 rd year, thousand rubles (%)	0	4388,776	—4388,776 (—100)
На таргетные препараты за 4-й год, тыс. руб. (%) Costs of targeted drugs for the 4 th year, thousand rubles (%)	0	4067,233	—4067,233 (—100)
На коррекцию нежелательных явлений, тыс. руб. The cost of adverse events therapy, thousand rubles	38,942	16,279	22,663
Общие затраты на терапию за 4 года, тыс. руб. (%) Total therapy costs for 4 years, thousand rubles (%)	10 422,379	19 413,337	—8990,958 (—46,3)

на 15 % и снижения цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с ценой регистрации.

При анализе влияния на бюджет оценивали также варианты с увеличением количества ежегодно выявляемых и нуждающихся в терапии пациентов на 10, 20, 30 и 50 %.

Клинико-экономический анализ проводили со ставкой дисконтирования, равной 3,5 % в год. Анализ влияния на бюджет проводили без дисконтирования.

Результаты

Анализ клинико-экономической эффективности. Затраты при терапии ХЛЛ комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что режим, включающий венетоклакс, позволяет снизить объем затрат за 4 года на 46,3 %.

Результаты анализа чувствительности выявленных показателей к изменению параметров моделирования представлены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что при всех проанализированных вариантах венетоклакс обеспечивает снижение

затрат на терапию на 23,3–57,5 %, что говорит о надежности полученных результатов.

Анализ влияния на бюджет. Затраты при терапии ХЛЛ комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом представлены в табл. 6. Как показывают эти данные, режим, включающий венетоклакс, позволяет снизить объем затрат за 4 года на 1,579 млрд руб. (29,0 %).

При этом в случае назначения 100 % пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ комбинации венетоклакс + ритуксимаб вместо монотерапии ибрутинибом затраты на терапию в 1-й год увеличиваются на 1,9 %, а за 2, 3 и 4-й годы снижаются на 5,1; 33,3 и 48,1 % соответственно. В целом за 4 года снижение нагрузки на бюджет составит 29,0 %.

Результаты анализа чувствительности выявленных показателей к изменению параметров моделирования представлены в табл. 7. Они показывают, что уже через 3 года совокупная нагрузка на бюджет снизится при назначении комбинации венетоклакса и ритуксимаба на 17,3 % по сравнению с назначением ибрутиниба.

Таблица 5. Различия в затратах при назначении режима, включающего венетоклакс и ритуксимаб, по сравнению с монотерапией ибрутинибом при лечении рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (анализ чувствительности)

Table 5. Cost differences in venetoclax + rituximab therapy compared with ibrutinib monotherapy for recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia (sensitivity analysis)

Вариант Variant	Различия в затратах, тыс. руб./пациент (%) Cost differences, thousand rubles/ patient (%)
Базовый Base	–8990,958 (–46,3)
Снижение цены венетоклакса на 15 % 15 % reduction in venetoclax price	–11 171,640 (–57,5)
Увеличение цены венетоклакса на 15 % 15 % increase in venetoclax price	–7540,859 (–38,8)
Снижение цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с зарегистрированной ценой 30 % reduction in ibrutinib price compared to the registered price	–3171,837 (–23,3)
Увеличение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения 15 % increase in progression rate compared with the baseline in both comparison groups	–8425,970 (–45,3)
Снижение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения 15 % decrease in progression rate compared with the baseline in both comparison groups	–9555,942 (–47,2)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – венетоклакса Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group – venetoclax monotherapy	–10 074,780 (–41,8)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – венетоклакса с увеличением частоты прогрессирования заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом на 15 % Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group – venetoclax monotherapy with disease progression after completion of 2-year venetoclax therapy by 15 %	–9994,814 (–41,5)
Снижение временного горизонта исследования до 3 лет Reducing the study time horizon to 3 years	–4923,721 (–32,1)

Таблица 6. Затраты на лечение рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза при назначении таргетной терапии 100 пациентам в год (базовый вариант)

Table 6. The treatment cost for recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia using targeted therapy in 100 patients per year (basic option)

Затраты Costs	Назначение комбинации венетоклакс + ритуксимаб 100 % вновь выявляемых пациентов Venetoclax + rituximab in 100 % of newly diagnosed patients	Назначение ибрутиниба 100 % вновь выявляемых пациентов Ibrutinib in 100 % of newly diagnosed patients	Различия в затратах (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб) Cost differences (venetoclax + rituximab vs ibrutinib)
1-й год <i>1st year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,535	0,618	–0,083
Общие затраты на таргетные препара- ты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,556	0,618	–0,062
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
На коррекцию нежелательных явле- ний, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 1-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 1 st year, billion rubles (%)	0,632	0,620	0,012 (+1,9)
2-й год <i>2nd year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,978	1,131	–0,153
Общие затраты на таргетные препара- ты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,999	1,131	–0,132
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
На коррекцию нежелательных явле- ний, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 2-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 2 nd year, billion rubles (%)	1,075	1,133	–0,058 (–5,1)

Окончание табл. 6

End of table 6

Затраты Costs	Назначение комбинации венетоклакс + ритуксимаб 100 % вновь выявляемых пациентов Venetoclax + rituximab in 100 % of newly diagnosed patients	Назначение ибрутиниба 100 % вновь выявляемых пациентов Ibrutinib in 100 % of newly diagnosed patients	Различия в затратах (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб) Cost differences (venetoclax + rituximab vs ibrutinib)
3-й год <i>3rd year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,978	1,610	−0,632
Общие затраты на таргетные препараты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,999	1,610	−0,611
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
Затраты на коррекцию нежелательных явлений, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 3-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 3 rd year, billion rubles (%)	1,075	1,612	−0,537 (−33,3)
4-й год <i>4th year</i>			
На венетоклакс в фазу титрования, млрд руб. Venetoclax costs in titration phase, billion rubles	0,021	0	0,021
На таргетные препараты без учета фазы титрования, млрд руб. Targeted drugs cost excluding the titration phase, billion rubles	0,978	2,069	−1,091
Общие затраты на таргетные препараты с учетом фазы титрования, млрд руб. The total cost of targeted drugs, considering costs for titration phase, billion rubles	0,999	2,069	−1,070
На ритуксимаб с учетом введения, млрд руб. The cost of rituximab, considering costs for administering, billion rubles	0,072	0	0,072
На коррекцию нежелательных явлений, млрд руб. The cost of adverse events therapy, billion rubles	0,004	0,002	0,002
Общие затраты за 4-й год, млрд руб. (%) Total costs for the 4 th year, billion rubles (%)	1,075	2,071	−0,996 (−48,1)
Общие затраты за 4 года, млрд руб. (%) Total costs for 4 years, billion rubles (%)	3,857	5,436	−1,579 (−29,0)

Таблица 7. Различия нагрузки на бюджет при назначении режима, включающего венетоклак и ритуксимаб, 100 пациентам с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом ежегодно по сравнению с монотерапией ибрутинибом (анализ чувствительности)

Table 7. Budget load differences for venetoclax + rituximab therapy to 100 recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia patients annually compared with ibrutinib monotherapy (sensitivity analysis)

Вариант Variant	Различия в затратах, млрд руб. (%) Cost differences, billion rubles (%)
Базовый Base	–1,579 (–29,0)
Снижение временного горизонта исследования до 3 лет Reducing the study time horizon to 3 years	–0,583 (–17,3)
Снижение цены венетоклакса на 15 % 15 % reduction in venetoclax price	–2,112 (–38,8)
Увеличение цены венетоклакса на 15 % 15 % increase in venetoclax price	–1,046 (–19,2)
Снижение цены ибрутиниба на 30 % по сравнению с зарегистрированной 30 % reduction in ibrutinib price compared to the registered price	+0,020 (+0,5)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклак + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – монотерапии венетоклаксом Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group – venetoclax monotherapy	–1,413 (–21,8)

При большинстве проанализированных вариантах венетоклак за 4 года обеспечивает снижение нагрузки на бюджет. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных результатов.

Заключение

Терапия рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом существенно сни-

Назначение после прогрессирования в группе венетоклак + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – монотерапии венетоклаксом с увеличением частоты прогрессирования заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом на 15 %
Ibrutinib therapy after progression in the venetoclax + rituximab group, and in the ibrutinib group – venetoclax monotherapy with disease progression after completion of 2-year venetoclax therapy by 15 %

–1,390
(–21,4)

Увеличение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения
15 % increase in progression rate compared with the baseline in both comparison groups

–1,480
(–28,2)

Снижение частоты прогрессирования на 15 % по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения
15 % decrease in progression rate compared with the baseline in both comparison groups

–1,678
(–29,9)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 10 % по сравнению с базовым вариантом
10 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–1,737
(–29,0)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 20 % по сравнению с базовым вариантом
20 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–1,895
(–29,0)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 30 % по сравнению с базовым вариантом
30 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–2,053
(–29,0)

Увеличение числа ежегодно выявляемых пациентов, получающих терапию, на 50 % по сравнению с базовым вариантом
50 % increase in the number of annually identified patients receiving therapy compared to the baseline

–2,368
(–29,0)

зитель затраты системы здравоохранения, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под редакцией акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко, 2018. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.:

Acad. I.V. Poddubnaya, Acad. V.G. Savchenko, 2018. (In Russ.)].
2. Ягудина Р.И., Тищенко Д.Г. Валидация прогностической фармакоэкономической модели включения лекарственного препарата ибрутиниба в практику терапии хронического лимфолейкоза

на территории Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика 2015;3(3):37–9. [Yagudina R.I., Tishchenko D.G. Validation of predictive pharmacoeconomic model of introduction of medical product ibrutinib into chronic lymphocytic leukemia therapy practice

- in the territory of the Russian Federation. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika* = Pharmacoeconomics: Theory and Practice 2015;3(3):37–9. (In Russ.).
3. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B. et al. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia – results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 MURANO study. *Blood* 2017;130(Suppl 1):2. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.LBA-2.LBA-2.
 4. Brown J.R., Hillmen P., O'Brien S. et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018;32(1):83–91. DOI: 10.1038/leu.2017.175.
 5. Chanan-Khan A., Cramer P., Demirkan F. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):200–11. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9.
 6. Hillmen P., Fraser G., Jones J. et al. Comparing single-agent ibrutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutinib plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an indirect comparison of the RESONATE and HELIOS trials. *Blood* 2015;126(23):2944. DOI: 10.1182/blood.V126.23.2944.2944.
 7. Single Technology Appraisal. Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097]. National Institute of Health and Care Excellence. Committee Papers. NICE 2018. 119 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6715163053>.
 8. Генеральное тарифное соглашение на 2020 год. Доступно по: <https://spboms.ru/page/мо#Генеральное-тарифное-соглашение>. [General tariff agreement for 2020. Available by: <https://spboms.ru/page/мо#Генеральное-тарифное-соглашение>. (In Russ.).]

Вклад авторов

А.В. Рудакова: планирование исследования, разработка дизайна исследования, построение модели, анализ клинко-экономической эффективности, анализ влияния на бюджет системы здравоохранения, оценка полученных результатов и их обсуждение;
Е.А. Стадник: планирование исследования, разработка дизайна исследования, оценка полученных результатов и их обсуждение.

Authors' contributions

A.V. Rudakova: study planning, study design development, model building, analysis of clinical and economic efficiency, analysis of the impact on the health system budget, assessment of the results and their discussion;
E.A. Stadnik: study planning, study design development, assessment of the results and their discussion.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Рудакова/A.V. Rudakova: <https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.