

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-196-204



# Фармакоэкономический анализ применения фиксированных по длительности режимов таргетной терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в сравнении с терапией, применяемой до прогрессии или непереносимой токсичности

А.Р. Касимова<sup>1,2</sup>, А.С. Колбин<sup>1,3</sup>, М.А. Проскурин<sup>3</sup>, Ю.Е. Балыкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 127994 Москва, Рахмановский пер., 3/25;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

**Контакты:** Алина Рашидовна Касимова [kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

**Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. При ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз ( $\geq 5000$  моноклональных В-лимфоцитов), отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга. В российских клинических рекомендациях «Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» 2020 г. утверждены несколько основных режимов химиотерапии, применяемых для лечения пациентов с ХЛЛ.

**Цель исследования** – фармакоэкономический анализ целесообразности применения фиксированных режимов терапии на основе венетоклакса в сравнении с другими таргетными лекарственными препаратами, зарегистрированными в России, относящимися к классу ингибиторов брутонкиназы, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или непереносимой токсичности.

**Материалы и методы.** Был составлен перечень прямых затрат в системе здравоохранения. Для оценки изменения структуры затрат и анализа влияния на бюджет построены 4 математические модели с позиции системы здравоохранения. В рамках модели 1 проанализированы прямые затраты системы здравоохранения за 5 лет без учета добавления в модель новых пациентов. На начало моделирования пациенты были равно разделены между стратегиями, в дальнейшем происходило естественное выбывание пациентов из цикла. В рамках моделей 2–4 проанализированы экономические последствия увеличения доли применения режимов с фиксированным приемом на основе венетоклакса.

**Результаты.** При использовании комбинаций венетоклак + ритуксимаб и венетоклак + обинутузумаб у 65 % новых пациентов на 2-й год анализа влияния на бюджет будет наблюдаться снижение затрат на 6,97 %. В случае увеличения использования для новых пациентов венетоклакса в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом до 80 % на 5-й год анализа влияния на бюджет прямые затраты уменьшатся на 31,17 %, до 9 077 299 932 руб.

**Заключение.** Увеличение доли использования комбинаций на основе венетоклакса с фиксированным режимом приема по сравнению с режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или непереносимой токсичности, во всех моделях демонстрирует экономическую целесообразность.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, фармакоэкономический анализ, химиотерапия, анализ влияния на бюджет, венетоклак, ингибитор брутонкиназы

**Для цитирования:** Касимова А.Р., Колбин А.С., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения фиксированных по длительности режимов таргетной терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в сравнении с терапией, применяемой до прогрессии или непереносимой токсичности. Онкогематология 2022; 17(4):196–204. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-196-204

## Pharmacoeconomic analysis of fixed-duration targeted therapy regimens for chronic lymphocytic leukemia compared with therapy used until progression or intolerable toxicity

A.R. Kasimova<sup>1,2</sup>, A.S. Kolbin<sup>1,3</sup>, M.A. Proskurin<sup>3</sup>, Yu.E. Balykina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 3/25, Rakhmanovskiy Pereulok, Moscow 127994, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

**Contacts:** Alina Rashidovna Kasimova *kasi-alina@yandex.ru*

**Background.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a B-cell tumor of small B-lymphocytes. In CLL, significant lymphocytosis ( $\geq 5000$  monoclonal B-lymphocytes) is observed in the blood, there are no morphological signs of bone marrow involvement. The 2020 Russian Clinical Guidelines “Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocyte lymphoma” approved several main chemotherapy regimens for the treatment of CLL patients.

**Aim.** To perform a pharmacoeconomic analysis of the feasibility of fixed therapy regimens based on venetoclax in comparison with other targeted drugs registered in Russia, from the class of Bruton kinase inhibitors, used until CLL progression or unacceptable toxicity.

**Materials and methods.** A list of direct costs in the health care system was compiled. To assess the change in the cost structure and budget impact analyze, 4 mathematical models were constructed from a health care system perspective. Model 1 analyzed the direct costs of the health care system over 5 years, without taking into account the addition of new patients to the model. At the beginning of the modeling, the patients were equally divided between the strategies; later, there was a natural withdrawal of patients from the cycle. Models 2–4 analyze the economic impact of increasing the proportion of venetoclax-based fixed regimens.

**Results.** With venetoclax + rituximab and venetoclax + obinutuzumab combinations used in 65 % of new patients, a cost reduction of 6.97 % would be observed in 2<sup>nd</sup> year of the budget impact analysis. In the case of an increase in the use of venetoclax in combination with rituximab or obinutuzumab to 80 % for new patients in the 5<sup>th</sup> year of the budget impact analysis, direct costs will decrease by 31.17 %, to 9,077,299,932 rubles.

**Conclusion.** Increasing the proportion of fixed-dose venetoclax-based combinations compared to regimens prior to CLL progression or unacceptable toxicity in all models demonstrates cost-effectiveness.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, pharmacoeconomic analysis, chemotherapy, budget impact analysis, venetoclax, Bruton kinase inhibitor

**For citation:** Kasimova A.R., Kolbin A.S., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Pharmacoeconomic analysis of fixed-duration targeted therapy regimens for chronic lymphocytic leukemia compared with therapy used until progression or intolerable toxicity. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):196–204. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-196-204

## Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. При ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз ( $\geq 5000$  моноклональных В-лимфоцитов), отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга.

Заболеваемость ХЛЛ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет около 4 случаев на 100 тыс. населения в год [1], в России регистрируемая распространенность ниже и остается стабильной на протяжении нескольких лет. Так, в 2017 г. в России заболеваемость ХЛЛ составила 2,91 случая на 100 тыс. населения, в том числе в Центральной России – 3,48 на 100 тыс. населения [2], в 2020 г. – 2,62 случая на 100 тыс. населения, в том числе в Центральной России – 2,88 на 100 тыс. населения [3]. Заболевание наиболее распространено в старшей возрастной группе. Медиана возраста при установлении диагноза составляет примерно 70 лет, также есть различия по полу: мужчины заболевают в 1,5–2,0 раза чаще [4]. Соотношение вновь диагностированных случаев к количеству летальных исходов составляет 3:1 [1].

Данное заболевание характеризуется высокой клинико-биологической гетерогенностью, в связи с чем ранняя диагностика может быть затруднительна. Основой ХЛЛ является пролиферация клона зрелых В-лимфоцитов преимущественно в костном мозге, в даль-

нейшем их количество увеличивается в крови, лимфатических узлах и селезенке. Прогноз для пациентов с ХЛЛ зависит от стадии заболевания и группы риска, медиана выживаемости варьирует от нескольких месяцев до десятков лет [5].

Цель лечения пациентов с ХЛЛ зависит от возраста и общесоматического статуса. Поскольку около 30 % пациентов имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, которое в момент выявления не оказывает влияния на продолжительность и качество жизни, терапия должна начинаться при наличии как минимум одного из показаний по критериям Международной рабочей группы по ХЛЛ (IWCLL) 2018 г. [6].

В российских клинических рекомендациях «Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» 2020 г. [7] утверждено несколько основных режимов химиотерапии для лечения пациентов с ХЛЛ. При этом режимы, назначаемые в 1-й и 2-й линиях, различаются, а некоторые режимы могут применяться и в 1-й, и во 2-й линии (табл. 1).

Терапия венетоклаксом является режимом с фиксированным по длительности применения курсом. Длительность курса венетоклакс + ритуксимаб составляет 24 мес, курс венетоклакс + обинутузумаб состоит из 12 циклов продолжительностью около 1 года [8]. Применение альтернативных схем происходит до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

**Таблица 1.** Режимы химиотерапии, применяемые для лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

**Table 1.** Chemotherapy regimens for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

1-я линия 1 <sup>st</sup> line	2-я линия 2 <sup>nd</sup> line
Ибрутиниб Ibrutinib	Ибрутиниб Ibrutinib
Ибрутиниб + ритуксимаб Ibrutinib + rituximab	Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib + bendamustine + rituximab
Венетоклак Venetoclax	Венетоклак Venetoclax
Венетоклак + обинутузумаб Venetoclax + obinutuzumab	Венетоклак + ритуксимаб Venetoclax + rituximab
Акалабрутиниб Acalabrutinib	Акалабрутиниб Acalabrutinib
Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab

**Цель исследования** — фармакоэкономический анализ целесообразности применения фиксированных режимов терапии на основе венетоклакса в сравнении с другими таргетными лекарственными препаратами, зарегистрированными в России, относящимися к классу ингибиторов брутонкиназы, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности.

### Материалы и методы

На основании российских клинических рекомендаций «Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» 2020 г. были посчитаны прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи профильным пациентам для различных схем химиотерапии. Продолжительность цикла терапии принимали равной 28 дням, длительность курса — 12 мес. Временной горизонт исследования составил 5 лет.

На основании опубликованных данных о распространенности заболевания [9, 10], показаний к назначению химиотерапии 1-й и 2-й линий была рассчитана целевая популяция. Для каждого режима химиотерапии в соответствии с российскими клиническими рекомендациями рассчитана средняя доза на цикл. Акалабрутиниб не входит в рекомендованные схемы химиотерапии, режим его использования указан в инструкции по медицинскому применению [11].

Был составлен перечень прямых затрат в системе здравоохранения:

- стоимость лекарственных препаратов для лечения пациентов с ХЛЛ;

- стоимость введения лекарственных препаратов в условиях дневного стационара;
- стоимость купирования нежелательных лекарственных реакций;
- стоимость сопутствующей и сопроводительной терапии.

Для оценки изменения структуры затрат и анализа влияния на бюджет (АВБ) построены 4 математические модели с позиции системы здравоохранения. В рамках модели 1 проанализированы прямые затраты системы здравоохранения за 5 лет без учета добавления в модель новых пациентов. На начало моделирования пациенты были равно разделены между стратегиями, в дальнейшем происходило естественное выбывание пациентов из цикла.

В рамках моделей 2–4 проанализированы экономические последствия увеличения доли применения режимов с фиксированным приемом на основе венетоклакса:

- до 60 % (суммарно) к 5-му году моделирования (модель 2);
- до 60 % (в каждой из линий терапии) к 3-му году и до 80 % к 5-му году моделирования (модель 3);
- до 60 % (в каждой из линий терапии) к 1-му году и до 80 % к 5-му году моделирования (модель 4).

Во всех моделях на 1-й год моделирования распределение пациентов принимали равным. В дальнейшем изменяли только вероятность распределения новых пациентов. В табл. 2 представлены вероятности перехода на очередной год терапии для режимов 1-й и 2-й линий. При этом стоимость терапии пациентов, не завершивших год по любым причинам, принимали равной стоимости 6 мес терапии. Временной горизонт исследования: краткосрочный (1 год), среднесрочный (3 года), долгосрочный (5 лет).

### Результаты

Исходная популяция составила 800 пациентов, при этом число пациентов, получающих режимы 1-й линии терапии, было 268, режимы 2-й линии терапии — 532.

Стоимость 1 цикла каждого из рекомендованных режимов химиотерапии приведена в табл. 3. При расчете цены 1 мг ритуксимаба учитывались данные только о лиофилизате для приготовления раствора для внутривенного введения.

При оценке стоимости введения лекарственного средства исходили из того, что для 1 внутривенного введения пациенту необходимо однократно посетить лечебное учреждение. В качестве стоимости введения лекарственного средства был взят тариф на 1 посещение стационара/дневного стационара «хронический лимфолейкоз», который в 2022 г. составляет 1693,50 руб. (рис. 1) [12].

В стоимости сопутствующей терапии учитывали заместительную терапию гипогаммаглобулинемии, лечение болевого синдрома, сезонную вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. Стоимость

Таблица 2. Вероятность перехода на очередной год терапии для режимов 1-й и 2-й линий, %

Table 2. Probability of the next therapy year for 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line regimens, %

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	1-й год 1 <sup>st</sup> year	2-й год 2 <sup>nd</sup> year	3-й год 3 <sup>rd</sup> year	4-й год 4 <sup>th</sup> year	5-й год 5 <sup>th</sup> year
<b>Режимы 1-й линии</b> 1 <sup>st</sup> line regimens					
Ибрутиниб Ibrutinib	86,0	66,0	46,3	28,0	8,0
Ибрутиниб + ритуксимаб Ibrutinib + rituximab	78,7	67,3	60,7	61,0	60,5
Венетоклакс Venetoclax	69	46	27	12	12
Венетоклакс + обинутузумаб Venetoclax + obinutuzumab	77,3	—	—	—	—
Акалабрутиниб Acalabrutinib	90	79	50	50	50
Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	90	79	79	74,5	74,5
<b>Режимы 2-й линии</b> 2 <sup>nd</sup> line regimens					
Венетоклакс Venetoclax	69	46	27	12	12
Венетоклакс + ритуксимаб Venetoclax + rituximab	72	72	—	—	—
Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib + bendamustine + rituximab	70,7	66,0	59,2	30,0	7,0
Ибрутиниб Ibrutinib	86,0	66,0	46,3	28,0	8,0
Акалабрутиниб Acalabrutinib	90	79	50	50	50
Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	90	79	79	74,5	74,5

сопутствующей терапии составила 132 325,78 руб. (см. рис. 1).

Стоимость терапии, направленной на коррекцию нежелательных лекарственных реакций, складывали из стоимости лекарственного средства, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием нежелательных явлений с учетом частоты их возникновения при различных режимах химиотерапии. Затраты на сопутствующую терапию учитывались во всех режимах химиотерапии (см. рис. 1).

Как видно из данных рис. 1, при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты были при применении стратегии ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб — 7563414 руб. Суммарные затраты при использовании акалабрутиниба в комбинации с обинутузумабом были на 0,9 % ниже и составили 7495453 руб. в расчете на 1 пациента. Разница в затратах возникла вследствие различной стоимости курса лекарственного препарата, а также купирования нежелательных явлений.

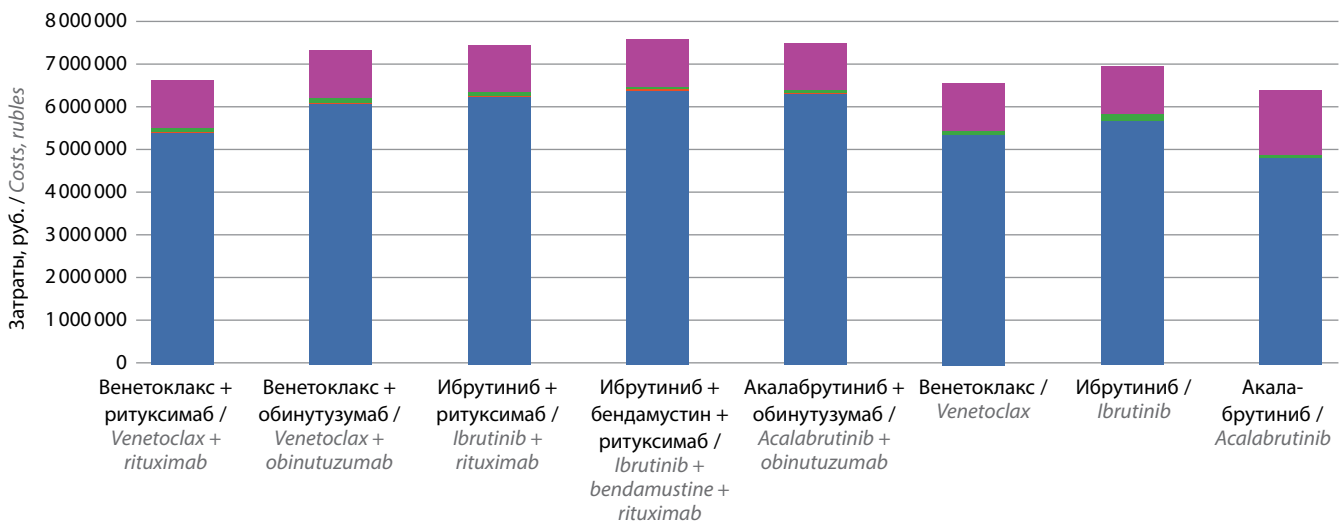
В рамках модели 1 наименьшие прямые затраты среди режимов 1-й линии были при использовании фиксированного режима венетоклакс + обинутузумаб — 244 304 384 руб. Терапия фиксированным режимом за 3 года была на 86,76 % дешевле самой дорогой стратегии акалабрутиниб + обинутузумаб, на 85,49 % дешевле монотерапии ибрутинибом и на 84,19 % дешевле монотерапии акалабрутинибом. К 5 годам разница становится еще больше: фиксированный режим венетоклакс + обинутузумаб на 91,3 % дешевле стратегии акалабрутиниб + обинутузумаб, на 88,74 % дешевле монотерапии ибрутинибом и на 88,81 % дешевле монотерапии акалабрутинибом. Суммарные прямые затраты за 5 лет представлены на рис. 2.

Аналогичные результаты получены при анализе стратегий 2-й линии терапии. Наименьшие прямые затраты среди режимов 2-й линии были при использовании фиксированного режима венетоклакс + ритуксимаб — 744 081 048 руб. Терапия фиксированным режимом

Таблица 3. Стоимость одного курса различных режимов лекарственной терапии, руб.

Table 3. The cost of one therapy course in various regimens, rubles

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	1-й год 1 <sup>st</sup> year	2-й год 2 <sup>nd</sup> year	Последующие годы Subsequent years
Венетоклак Venetoclax	5 317 456,60	5 651 665,68	5 651 665,68
Ибрутиниб Ibrutinib	5 659 739,45	5 659 739,45	5 659 739,45
Акалабрутиниб Acalabrutinib	4 786 114,67	4 786 114,67	4 786 114,67
Венетоклак + ритуксимаб Venetoclax + rituximab	5 366 076,66	5 216 922,16	Не используется Not used
Венетоклак + обинутузумаб Venetoclax + obinutuzumab	6 061 621,80	Не используется Not used	Не используется Not used
Ибрутиниб + ритуксимаб Ibrutinib + rituximab	6 225 274,83	5 659 739,45	5 659 739,45
Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб Ibrutinib + bendamustine + rituximab	6 360 739,09	5 659 739,45	5 659 739,45
Акалабрутиниб + обинутузумаб Acalabrutinib + obinutuzumab	6 291 081,01	4 786 114,67	4 786 114,67



■	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274	1 132 274
■	100 727	100 727	58 588	39 917	56 856	85 506	158 492	62 180
■	10 161	15 242	11 855	30 483	15 242	–	–	–
■	5 367 909	6 061 622	6 227 413	6 360 739	6 291 081	5 317 457	5 659 739	4 786 115

- Стоимость сопутствующей и сопроводительной терапии / The cost of supportive care
- Стоимость купирования нежелательных явлений / The cost of adverse events treatment
- Стоимость введения лекарственного средства / The cost of drug administration
- Стоимость лекарственного средства / The cost of drug

Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на 1 пациента (горизонт моделирования 1 год)

Fig. 1. Total costs of treatment by comparison strategies per 1 patient (modeling horizon 1 year)

за 3 года была на 59,67 % дешевле самой дорогой стратегии применения акалабрутиниб + обинутузумаб, на 55,8 % дешевле монотерапии ибрутинибом

и на 51,83 % дешевле монотерапии акалабрутинибом. За 5 лет разница становится более существенной. Использование фиксированного режима венетоклак +

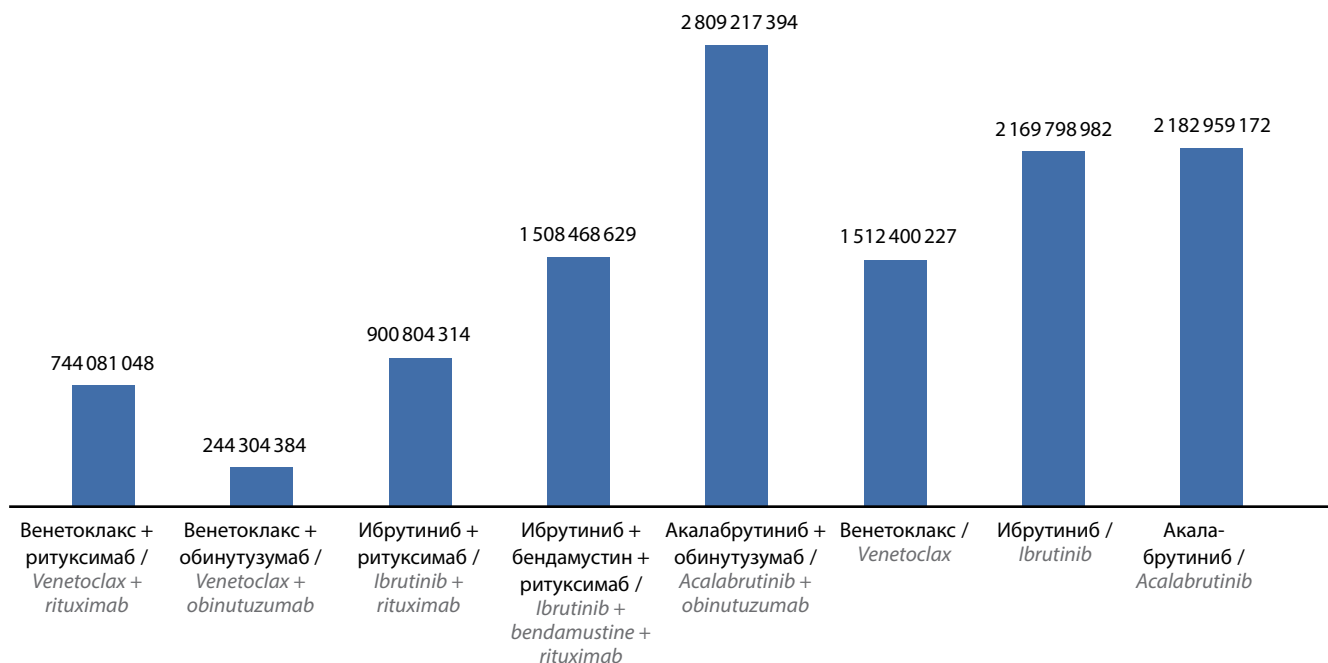


Рис. 2. Суммарные (за 5 лет) затраты на химиотерапию с учетом всех пролеченных пациентов, руб.

Fig. 2. Total (over 5 years) costs of chemotherapy, including all treated patients, rubles

ритуксимаб дешевле самой дорогой стратегии применения акалабрутиниб + обинутузумаб на 73,51 %, дешевле монотерапии ибрутинибом на 65,71 % и на 65,91 % дешевле монотерапии акалабрутинибом (см. рис. 2).

Для проверки гипотезы о снижении общих затрат и экономии бюджета при увеличении доли пациентов, получающих фиксированные режимы на основе венетоклакса, были построены модели 2, 3 и 4. В этих моделях анализировали экономические последствия увеличения доли применения режимов с фиксированным приемом на основе венетоклакса.

Во всех моделях при увеличении доли использования комбинаций на основе венетоклакса было продемонстрировано снижение итоговых затрат. При этом, чем больше доля венетоклакса, тем большей экономии удавалось достичь. Так, в модели 4 исходили из постепенного увеличения доли применения комбинаций на основе венетоклакса до 60 % к 1-му году и до 80 % к 5-му году моделирования (в каждой из линий терапии).

Было установлено, что увеличение использования венетоклакса для лечения пациентов с ХЛЛ по сравнению с режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности в целевой популяции, приводит к снижению затрат на терапию данной группы пациентов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

При использовании комбинаций венетоклак + ритуксимаб и венетоклак + обинутузумаб у 65 % новых пациентов на 2-й год АВБ будет наблюдаться снижение затрат на 6,97 %.

При увеличении применения венетоклакса в комбинации с ритуксимабом или с обинутузумабом до 70 % для новых пациентов на 3-й год АВБ затраты

на терапию уменьшатся на 17,84 %, до 7477073277 руб., в расчете на целевую популяцию.

При расширении использования комбинаций венетоклак + ритуксимаб и венетоклак + обинутузумаб до 75 % для новых пациентов на 4-й год АВБ будет наблюдаться снижение затрат на 24,45 %.

В случае увеличения использования для новых пациентов венетоклакса в комбинации с ритуксимабом или с обинутузумабом до 80 % на 5-й год АВБ прямые затраты уменьшатся на 31,17 %, до 9077299932 руб., в расчете на целевую популяцию 1677 пациентов относительно текущей практики лечения (13187837660 руб. при популяции 2453 пациента). При этом суммарная экономия бюджета за 5 лет составит 8829103021 руб. (31,17 %) (рис. 3, 4).

В рамках модели 4 также был проведен расчет числа пациентов, которых можно дополнительно пролечить на средства, сэкономленные от внедрения стратегий с фиксированным режимом. Суммарная экономия бюджета за 5 лет 8829103021 руб. позволит пролечить 1626 пациентов с помощью комбинации венетоклак + обинутузумаб или 1056 пациентов с применением комбинации венетоклак + ритуксимаб.

Как видно из данных рис. 3, при краткосрочной оценке (1 год) будет наблюдаться экономия бюджета в размере 6875875 руб. относительно затрат на целевую популяцию. При среднесрочном моделировании (3 года) бюджет текущей практики лечения составит 20233948932 руб. против 18113983842 руб. при рассмотрении бюджета моделируемой практики лечения (снижение на 10,48 %). В долгосрочном периоде (5 лет) суммарный бюджет текущей практики лечения составит 44050568370 руб., для моделируемой практики суммарный бюджет будет на 20,04 % ниже — 35221465349 руб.

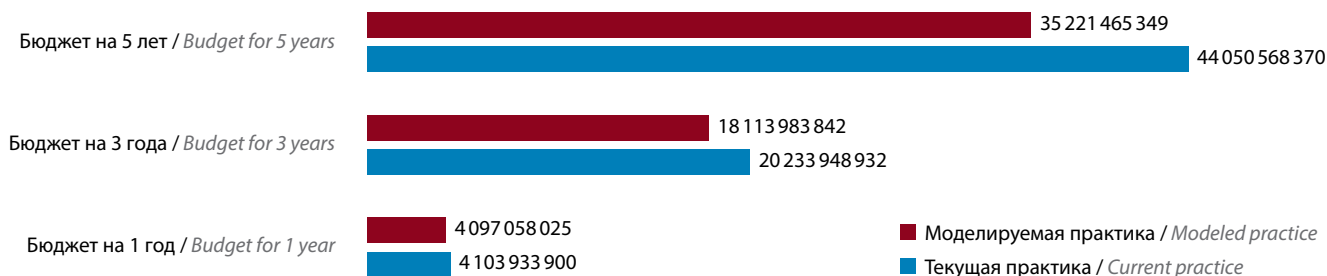


Рис. 3. Бюджет на 1, 3 и 5 лет относительно текущей и моделируемой практики лечения, руб.

Fig. 3. Budget for 1, 3 and 5 years according to current and modeled treatment practice, rubles

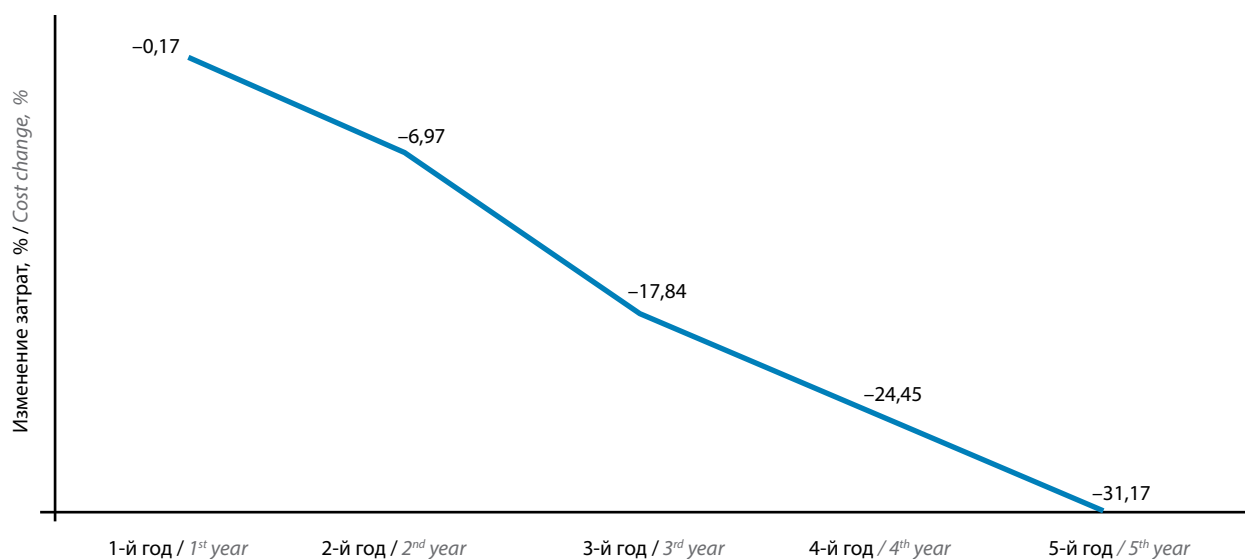


Рис. 4. Тенденция изменения суммарных прямых затрат

Fig. 4. Trend in total direct costs

## Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях проведена фармакоэкономическая оценка целесообразности использования комбинаций с фиксированным режимом приема по сравнению со всеми режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности в условиях российской системы здравоохранения, с учетом расчетной целевой популяции пациентов.

Временной горизонт анализа динамики экономических последствий внедрения комбинаций на основе венетоклакса в качестве 1-й и 2-й линии терапии ХЛЛ у пациентов до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности на основе АВБ составил 5 лет. Исходная целевая популяция, для которой предусмотрено применение включенных в исследование режимов терапии в текущей практике, составила 800 пациентов (268 – 1-я линия и 532 – 2-я линия). Для оценки АВБ были построены 4 математические модели анализа принятия решений.

А.В. Рудакова и соавт. продемонстрировали снижение объема затрат за 4 года на 46,3 % при предпочтении комбинации венетоклак + ритуксимаб по срав-

нению с монотерапией ибрутинибом. По данным авторов, в случае назначения 100 % пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ комбинации венетоклак + ритуксимаб вместо монотерапии ибрутинибом затраты на лечение 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 [13]. Такую же тенденцию мы наблюдали в наших моделях: первоначальный прирост затрат обусловлен накоплением к концу 1-го года – началу 2-го года наибольшего числа пациентов в терапии.

Напротив, С.В. Недогода и соавт. продемонстрировали худший экономический профиль комбинаций на основе венетоклакса как в режимах 1-й, так и 2-й линии по сравнению с акалабрутинибом [14]. Однако при более детальном анализе статьи установлен ряд ограничений, не позволяющих учитывать данную работу для сравнения, так как затраты на рассматриваемый препарат акалабрутиниб противопоставляются сумме затрат на все альтернативные схемы, и такая подача приводит к ложному пониманию, что каждая из альтернатив дороже предложенной схемы с акалабрутинибом, включая комбинации с венетоклаксом, что не соответствует действительности.

## Заключение

Увеличение доли использования комбинаций на основе венетоклакса с фиксированным режимом приема по сравнению с режимами, применяющимися до прогрессии ХЛЛ или неприемлемой токсичности, во всех моделях демонстрирует экономическую целесообразность.

Наибольший экономический эффект достигается при увеличении доли применения комбинаций

на основе венетоклакса до 60 % к 1-му году моделирования, до 70 % к 3-му году и до 80 % к 5-му году (в каждой из линий терапии). Экономия наблюдается начиная с 1-го года, при этом суммарная экономия бюджета за 3 года составит 16,08 %, за 5 лет – 66,9 %, что позволит пролечить на 103,25 % пациентов больше комбинацией венетоклакс + обинутузумаб или на 32 % пациентов больше комбинацией венетоклакс + ритуксимаб без дополнительного увеличения бюджета.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miranda-Filho A., Piñeros M., Ferlay J. et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol* 2018;5(1):e14–24. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30232-6
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol* 2008;81(4):253–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
- Dighiero G., Hamblin T.J. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1017–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60456-0
- Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
- Российские клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. 2020. Russian clinical guidelines. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. 2020. (In Russ.).
- Венетоклакс. Инструкция по применению. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Venetoclax. Instructions for medical use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
- Акалабрутиниб. Инструкция по применению. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Acalabrutinib. Instructions for medical use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.).
- Генеральное тарифное соглашение ОМС г. Санкт-Петербург, 2022 г. Электронный ресурс. Доступно по: <https://spboms.ru/page/docs>. General Tariff Agreement of CHI of Saint Petersburg, 2022. Electronic resource. Available at: <https://spboms.ru/page/docs>. (In Russ.).
- Рудакова А.В., Стругов В.В. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность. *Современная онкология* 2019;21(2):29–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397 Rudakova A.V., Strugov V.V. The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(2):29–32. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397
- Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Клинико-экономическое исследование применения акалабрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом. *Современная онкология* 2021;23(4):612–20. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339 Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N. et al. Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2021;23(4):612–20. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339



**Вклад авторов**

А.Р. Касимова: разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи, редактирование статьи;  
А.С. Колбин: разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи, финальное утверждение рукописи;  
М.А. Проскурин: проведение математических расчетов, анализов чувствительности, написание текста статьи;  
Ю.Е. Балькина: построение модели, проведение математических расчетов, анализов чувствительности.

**Authors' contributions**

A.R. Kasimova: model development, results analysis and interpretation, article writing, article editing;  
A.S. Kolbin: model development, results analysis and interpretation, article editing, final article approval;  
M.A. Proskurin: mathematical calculations, sensitivity analyses, article writing;  
Yu.E. Balykina: model development, mathematical calculations, sensitivity analyses.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Р. Касимова / A.R. Kasimova: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>  
А.С. Колбин / A.S. Kolbin: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>  
М.А. Проскурин / M.A. Proskurin: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>  
Ю.Е. Балькина / Yu.E. Balykina: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.