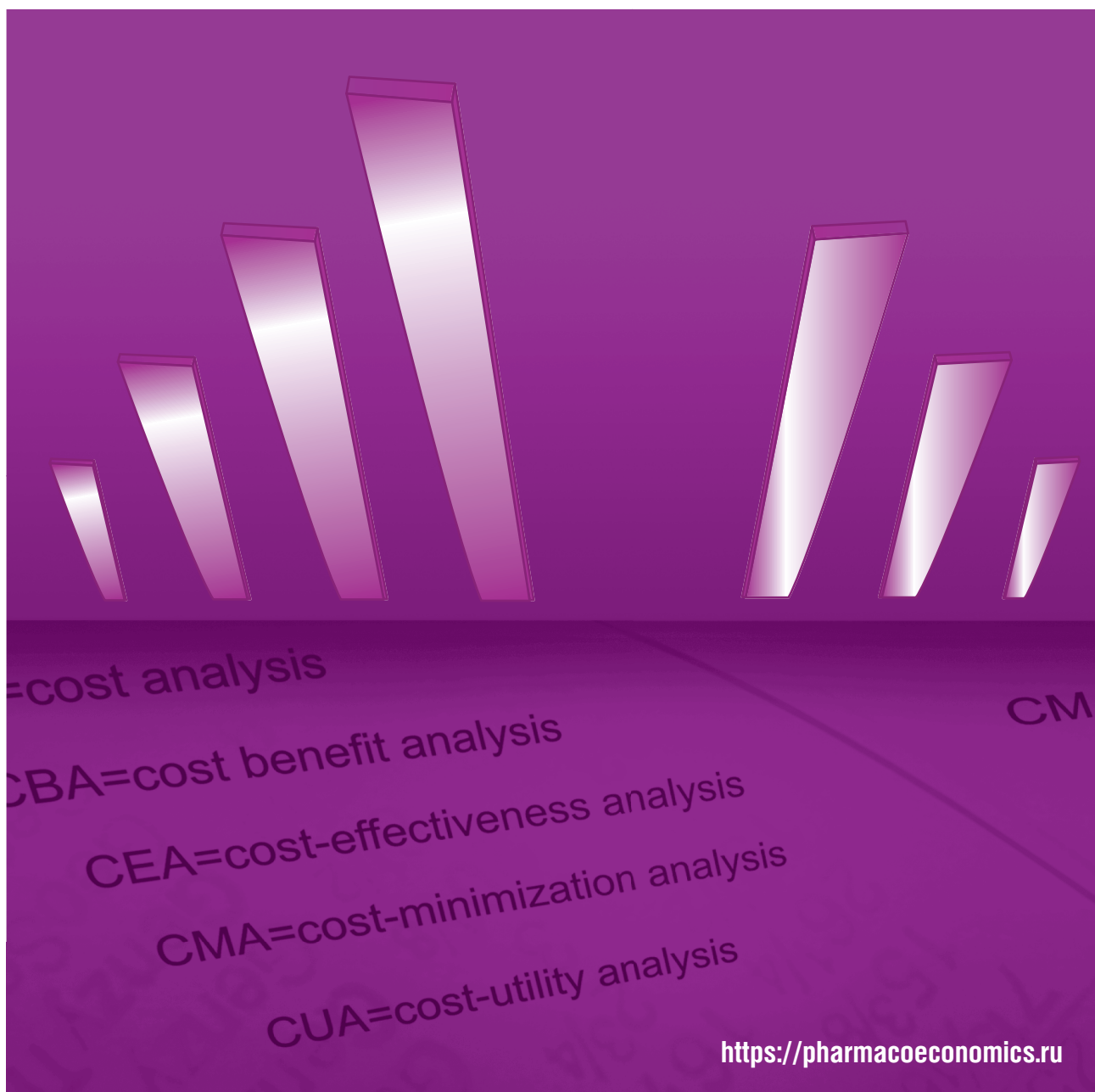


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 2

№2

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.259>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Клинико-экономическое исследование применения лекарственного препарата акалабрутиниб для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы, получавших ранее по крайней мере одну линию терапии

С.К. Зырянов¹, И.Н. Дьяков^{2,3}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 3, Москва 117198, Россия)

² Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» (ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, Москва 111024, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный пер., д. 5А, Москва 105064, Россия)

Для контактов: Илья Николаевич Дьяков, e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: провести клинико-экономическое исследование применения лекарственного препарата акалабрутиниб в условиях Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы, получавших ранее по крайней мере одну линию терапии.

Материал и методы. В качестве сравниваемых вариантов терапии рассматривались препараты акалабрутиниб и ибрутиниб. На основании скорректированного непрямого сравнения установлено, что они сопоставимы по критериям эффективности «общая выживаемость» и «выживаемость без прогрессирования». В связи с этим для исследования был выбран метод анализа минимизации затрат. Для разработки модели распределенной выживаемости использовано клиническое исследование ACE-LY-004. Модель применяли для расчета прямых медицинских затрат (затрат на лекарственные препараты) на горизонте 3 лет. Результаты анализа минимизации затрат проверяли на устойчивость в рамках анализа чувствительности. Проведена оценка упущенных возможностей: определено количество пациентов в гипотетической когорте, которых возможно дополнительно пролечить при применении менее затратного препарата. Рассчитано среднее количество сохраненных лет жизни и среднее количество лет без прогрессии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы при использовании ингибиторов тирозинкиназы Брутона.

Результаты. По результатам моделирования в горизонте 3 лет среднее количество прожитых лет жизни у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы в случае применения акалабрутиниба или ибрутиниба составило 2,45, а среднее количество лет без прогрессии – 1,75. Средние затраты на терапию акалабрутинибом как за 1 год, так и суммарно за 3 года оказались ниже на 36,6% по сравнению с ибрутинибом. Так, в 1-й год затраты на акалабрутиниб составили 3 546 237,60 руб., на ибрутиниб – 5 591 391,00 руб. (разница 2 045 153,40 руб.). Использование акалабрутиниба в течение 3 лет ассоциировано с затратами в размере 7 252 980,60 руб. в сравнении с 11 435 852,60 руб. при терапии ибрутинибом (снижение на 4 182 872,00 руб.). Однофакторный разнонаправленный анализ чувствительности показал устойчивость результатов моделирования к колебанию цен в диапазоне $\pm 10\%$. Для гипотетической когорты из 100 пациентов применение акалабрутиниба вместо более затратного ибрутиниба в рамках одного и того же бюджета позволит обеспечить терапией дополнительно 57 больных в год.

Заключение. Результаты клинико-экономического исследования продемонстрировали, что использование акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы позволяет снизить затраты за 1-й год терапии на 2 045 153,40 руб. (36,6%), за 3 года – на 4 182 872,00 руб. (36,6%). Таким образом, применение препарата акалабрутиниб у пациентов целевой популяции в условиях Российской Федерации фармакоэкономически обосновано и целесообразно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Акалабрутиниб, ибрутиниб, анализ минимизации затрат, анализ упущенных возможностей, мантийноклеточная лимфома, рецидивирующая/рефрактерная мантийноклеточная лимфома, клинико-экономический анализ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 14.06.2024. В доработанном виде: 24.06.2024. Принята к печати: 29.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономическое исследование применения лекарственного препарата акалбрутиниб для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы, получавших ранее по крайней мере одну линию терапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 129–136. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.259>.

Cost-effectiveness analysis of acalabrutinib in treatment of patients with relapsed/refractory form of mantle cell lymphoma who previously received at least one line of therapy

S.K. Zyryanov¹, I.N. Dyakov^{2,3}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (10 corp. 3 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

² Scientific and Practical Center for Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics (50 bldg 2 Aviamotornaya Str., Moscow 111024, Russia)

³ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (5A Malyy Kazennyy Passage, Moscow 105064, Russia)

Corresponding author: Ilya N. Dyakov, e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

SUMMARY

Objective: to conduct a clinical and economic study of acalabrutinib for the treatment of adult patients with relapsed/refractory form of mantle cell lymphoma who previously received at least one line of therapy in the Russian Federation.

Material and methods. Acalabrutinib and ibrutinib were considered as compared treatment options. Based on the adjusted indirect comparison, they were found to be comparable in terms of overall survival and progression-free survival. Therefore, a cost minimization analysis method was selected for the study. Based on results of ACE-LY-004 clinical trial a distributed survival model was developed. The model was used to calculate drug costs over a 3-year horizon. To explore uncertainty in the results of economic evaluations we conducted a sensitivity analysis. A number of patients in the hypothetical cohort who could be further treated with a less expensive drug was determined during a missed opportunity analysis. Both mean life years gained and mean progression-free life years were calculated too.

Results. Based on simulations over a 3-year horizon, the mean life years gained were 2.45, and the mean progression-free life years were 1.75. The average costs of acalabrutinib therapy both over 1 year and in total over 3 years were 36.6% lower compared to ibrutinib. So, in the 1st year, the costs for acalabrutinib were 3,546,237,60 rubles, for ibrutinib – 5,591,391,00 rubles (a difference of 2,045,153,40 rubles). Using acalabrutinib for 3 years was associated with costs of 7,252,980,60 rubles compared to 11,435,852,60 rubles for ibrutinib (a decrease of 4,182,872,00 rubles). Univariate multi-way sensitivity analysis showed the robustness of modeling results to price fluctuations in the range $\pm 10\%$. For a hypothetical cohort of 100 patients, using acalabrutinib instead of the more expensive ibrutinib within the same budget will provide therapy to additional 57 patients per year.

Conclusion. The results of the study demonstrated that acalabrutinib compared to ibrutinib for the treatment of adult patients with relapsed/refractory form of mantle cell lymphoma can reduce costs for the 1st year of therapy by 2,045,153,40 rubles (36.6%), and by 4,182,872,00 rubles (36.6%) for 3 years. Thus, acalabrutinib is the cost-saving option for previously treated adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the Russian Federation.

KEYWORDS

Acalabrutinib, ibrutinib, cost minimization analysis, missed opportunity analysis, mantle cell lymphoma, relapsed/refractory mantle cell lymphoma, cost-effectiveness analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 14.06.2024. Revision received: 24.06.2024. Accepted: 29.06.2024. Published: 30.06.2024.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Zyryanov S.K., Dyakov I.N. Cost-effectiveness analysis of acalabrutinib in treatment of patients with relapsed/refractory form of mantle cell lymphoma who previously received at least one line of therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2024; 17 (2): 129–136 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.259>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – это зрелоклеточная В-клеточная лимфома из лимфоидных клеток мелких и средних размеров с неправильным контуром ядер. Большинство случаев МКЛ характеризуется агрессивным течением
- ▶ Внедрение ингибиторов тирозинкиназы Брутона в клиническую практику является одной из тенденций последнего десятилетия в терапии МКЛ
- ▶ Акалабрутиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона второго поколения, который ингибирует меньшее число нецелевых киназ и характеризуется меньшей частотой развития побочных эффектов

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что при лечении взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой МКЛ, получавших ранее по крайней мере одну линию терапии, применение препарата акалабрутиниб при сопоставимой эффективности с препаратом ибрутиниб позволяет снизить затраты как за 1 год, так и за 3 года терапии

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Монотерапия акалабрутинибом в сравнении с монотерапией ибрутинибом позволяет либо снизить затраты системы здравоохранения, либо обеспечить лечением большее число пациентов в рамках того же бюджета

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Mantle cell lymphoma (MCL) is a mature B-cell lymphoma of small to medium-sized lymphoid cells with irregular nuclear contours. Most cases of MCL are characterized by an aggressive course
- ▶ The introduction of Bruton's tyrosine kinase inhibitors into clinical practice is one of the last decade trends in MCL therapy
- ▶ Acalabrutinib is a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor that inhibits fewer off-target kinases and is characterized by a lower incidence of side effects

What are the new findings?

- ▶ When treating adult patients with relapsed/refractory MCL who previously received at least one line of therapy, acalabrutinib with comparable efficiency to ibrutinib can reduce costs both over 1 year and 3 years of therapy

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Acalabrutinib compared to ibrutinib can both reduce healthcare costs and provide treatment for more patients within the same budget

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В последние десятилетия наблюдается существенный рост показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, а также увеличение среднего возраста пациентов данной группы [1]. В связи с этим борьба с онкологическими заболеваниями входит в ряд приоритетных направлений в деятельности системы здравоохранения. Согласно опубликованным данным пациенты со злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани являются одной из ведущих категорий в основном объеме контингента онкологических больных [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости неходжкинскими лимфомами в Российской Федерации (РФ) в 2022 г. составил 4,31 случая на 100 тыс. населения, смертности – 2,87 случая на 100 тыс. [2].

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы [3], характеризующийся агрессивным течением, частыми рецидивами и низкой эффективностью химиотерапии [4]. В большинстве случаев диагноз МКЛ устанавливается на III или IV стадии, а общая выживаемость больных составляет 3–5 лет [4, 5].

В соответствии с клиническими рекомендациями (КР) для терапии рецидивирующих форм лимфомы из клеток мантии могут применяться химиотерапевтические режимы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лучевая терапия, а также ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ТКБ) [5].

Учитывая, что медиана возраста больных МКЛ составляет около 65 лет, возможность проведения интенсивной терапии ограничена не менее чем в половине случаев, т.к. интенсификация сопряжена с токсичностью, что усложняет применение такого вида лечения у многих пожилых пациентов [4, 6].

Среди вариантов нецитостатической терапии рецидивирующей МКЛ препаратами выбора являются ингибиторы ТКБ [7]. В соответствии с КР назначение ибрутиниба возможно у пожилых больных уже в первом рецидиве при невозможности проведения интенсивной терапии, а также при развитии раннего рецидива [5].

Акалабрутиниб является ингибитором ТКБ второго поколения, который образует необратимую ковалентную связь в Cys481-ки-назном домене. Препарат обладает довольно высокой эффективностью даже в монотерапии и значительно лучшим профилем безопасности по сравнению с химиотерапией [7, 8]. Отличаясь более высокой селективностью по сравнению с ингибитором ТКБ первого поколения, акалабрутиниб ингибирует меньшее число нецелевых киназ и характеризуется меньшей частотой развития побочных эффектов [7]. Так, согласно данным литературы применение акалабрутиниба по сравнению с монотерапией ибрутинибом приводит к снижению риска фибрилляции предсердий III–IV степени и тромбоцитопении III–IV степени [9].

Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным проведение клинико-экономического исследования (КЭИ) применения лекарственного препарата (ЛП) акалабрутиниб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (Р/Р) формой МКЛ.

Цель – провести КЭИ применения ЛП акалабрутиниб в условиях РФ для лечения взрослых пациентов с Р/Р МКЛ, получавших ранее по крайней мере одну линию терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Препараты сравнения / Comparators

Согласно общей характеристике ЛП акалабрутиниб показан для лечения [10]:

- хронического лимфоцитарного лейкоза / мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы у взрослых пациентов;
- МКЛ у взрослых пациентов, которые получили по крайней мере одну линию терапии.

Помимо акалабрутиниба в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) включен также другой ингибитор ТКБ, применяемый по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, – ибрутиниб. Кроме того, данный препарат является единственным ингибитором ТКБ в РФ, включенным в КР 2020 г. для лечения лимфомы из клеток мантии

[5, 11]. Исходя из этого, в качестве ЛП сравнения был выбран ибрутиниб.

Таким образом, в проводимом анализе оценивали экономическую эффективность терапии пациентов с Р/Р МКЛ с использованием препаратов акалабрутиниба и ибрутиниба в монотерапии.

Данные об эффективности и безопасности препаратов / Data on drug effectiveness and safety

Для сопоставления эффективности сравниваемых ЛП проводили информационный поиск в базе данных PubMed/MEDLINE. В ходе первого этапа работы выполнен систематический поиск публикаций по результатам клинических исследований, оценивающих эффективность ингибиторов ТКБ у пациентов с Р/Р МКЛ.

Результатов прямых сравнений акалабрутиниба с ибрутинибом найдено не было. Однако обнаружено скорректированное не прямое сравнение (СНС) С. Telford et al. (2019 г.) [9]. Именно оно использовалось как источник данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий лечения. В СНС включено клиническое исследование акалабрутиниба II фазы ACE-LY-004 [8, 12]. Результаты были скорректированы для соответствия средним базовым характеристикам популяций из исследований альтернативных схем лечения Р/Р МКЛ. Популяции пациентов сопоставлены по возрасту, полу, расе, статусу МКЛ, баллу по упрощенному международному прогностическому индексу МКЛ (англ. simplified mantle cell lymphoma international prognostic index, sMIPI), массе опухоли, концентрации лактатдегидрогеназы, коморбидным заболеваниям, вовлечению костного мозга и количеству предыдущих схем лечения [9].

В материалах СНС представлены результаты анализа эффективности акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом по критериям общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (табл. 1) [9]. Данные показывают, что по результатам СНС отсутствовала статистически значимая разница между препаратами по ОВ и ВБП.

Математическая модель исследования / Mathematical model of the study

Для проведения клинико-экономической оценки разработана модель распределенной выживаемости (рис. 1), в которой учтены следующие взаимоисключающие состояния:

- без прогрессии;
- прогрессия;
- смерть.

Длительность цикла составила 30 дней, горизонт анализа – 3 года.

Поскольку по результатам СНС между акалабрутинибом и ибрутинибом отсутствуют статистически значимые различия в эффективности по критериям ОВ и ВБП, было сделано допущение об эквивалентности значений как ОВ, так и ВБП для анализируемых ЛП. Базовые значения ОВ и ВБП для создания модели распределенной выживаемости были взяты из включенного в СНС [9]

исследования М. Wang et al. (2018 г.), посвященного применению акалабрутиниба у пациентов с Р/Р МКЛ [12]. Через 12 мес терапии они составили: ОВ – 87%, ВБП – 67%.

Для целей данного КЭИ требовалась информация о вероятностях ОВ и ВБП за один цикл в модели. Допуская равномерную плотность распределения событий, рассчитывали частоту прогрессирования для анализируемого периода на основании методики, представленной в публикации R. Gidwani и L.B. Russell (2020 г.) [13]. Дополнительно для корректного учета времени пребывания пациентов в каждом из состояний модели была использована поправка на половину одного цикла.

Учитываемые затраты / Considered costs

В качестве прямых медицинских затрат учитывали только расходы на лекарственную терапию, которые определяли в соответствии с режимами приема сравниваемых ЛП согласно инструкциям по медицинскому применению:

- акалабрутиниб – выпускается в форме капсул с дозировкой по 100 мг, № 60, препарат принимают 2 раза в сутки по 100 мг с интервалом 12 ч, суточная доза составляет 200 мг [10];
- ибрутиниб выпускается в виде капсул с дозировкой 140 мг, № 90, препарат принимают 1 раз в сутки по 4 капсулы, суточная доза составляет 560 мг [11].

При оценке затрат учитывали, что терапию получают пациенты, находящиеся в состоянии без прогрессии, а при прогрессировании терапия исследуемыми ЛП прекращается.

В расчетах использовали цены на препараты согласно государственному реестру предельных отпускных цен [14] с учетом налога на добавленную стоимость 10% по состоянию на май 2024 г. Данные о стоимости препаратов представлены в таблице 2.

Все учитываемые затраты оценивались в расчете на 1 пациента с позиции российского здравоохранения в 2024 г. и дисконтировались по ставке 5% годовых начиная со 2-го года.

Фармакоэкономический анализ / Pharmacoeconomical analysis

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 [15] в случае, если сравниваемые препараты

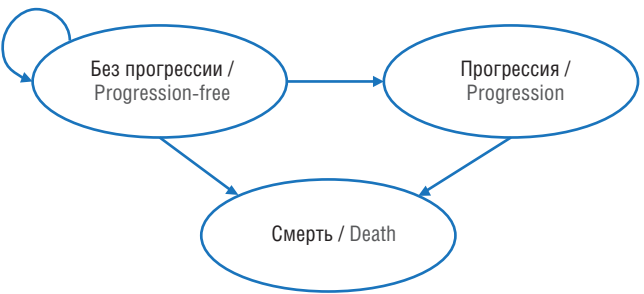


Рисунок 1. Модель распределенной выживаемости, использованная при моделировании

Figure 1. Distributed survival model used in the simulations

Таблица 1. Результаты анализа эффективности акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом по критериям общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (по данным [9])

Table 1. Results of effectiveness analysis of acalabrutinib versus ibrutinib by criteria of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) (after [9])

Критерий / Criterion	ОР (95% ДИ)* / HR (95% CI)*
Общая выживаемость / Overall survival	0,84 (0,61–1,15)
Выживаемость без прогрессирования / Progression-free survival	0,76 (0,47–1,23)

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал. * Акалабрутиниб по сравнению с ибрутинибом.

Note. HR – hazard ratio; CI – confidence interval. * Acalabrutinib compared to ibrutinib.

Таблица 2. Стоимость сравниваемых лекарственных препаратов [14]

Table 2. Cost of compared drugs [14]

МНН / INN	Упаковка / Package	Стоимость упаковки, руб. / Cost of package, rub.		Стоимость за 1 сут с 10% НДС, руб. / Cost per 1 day with 10% VAT, rub.
		Без НДС / Without VAT	С 10% НДС, руб. / With 10% VAT	
Акалабрутиниб / Acalabrutinib	100 мг, № 60	326 000,00	358 600,00	11 953,33
Ибрутиниб / Ibrutinib	140 мг, № 90	385 505,82	424 056,40	18 846,95

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость.

Note. INN – international nonproprietary name; VAT – value added tax.

обладают сопоставимой эффективностью, применяется анализ минимизации затрат (АМЗ) с помощью формулы:

$$МЗ = З_2 - З_1,$$

где МЗ – минимизация затрат; $З_2$ – прямые затраты на рассматриваемый режим терапии (акалабрутиниб); $З_1$ – прямые затраты на режим терапии сравнения (ибрутиниб).

Отрицательное значение МЗ свидетельствует о снижении затрат при применении акалабрутиниба, положительное – об их увеличении.

На следующем этапе проведен анализ упущенных возможностей, представляющий собой расчет количества пациентов, которых возможно пролечить на экономленные денежные средства при использовании более экономически выгодной схемы терапии [16].

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Анализ чувствительности проводили при многократном изменении входных параметров – стоимости сравниваемых ЛП в пределах $\pm 10\%$. Поскольку эффективность препаратов сопоставима и в клинко-экономическом анализе использовали метод АМЗ, анализ чувствительности в отношении эффективности сравниваемых режимов терапии не применялся.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ эффективности / Effectiveness analysis

На рисунке 2 представлены результаты моделирования ОБ и ВБП для горизонта исследования 3 года. Как указывалось ранее, данные как по ОБ, так и по ВБП для акалабрутиниба и ибрутиниба были приняты сопоставимыми в связи с отсутствием статистически значимой разницы по результатам СНС [9].

Дополнительно были рассчитаны сохраненные годы жизни при применении ингибиторов ТКБ акалабрутиниб или ибрутиниб в рамках 3-летнего горизонта исследования (табл. 3). Количество прожитых лет жизни составит 2,45, прожитых лет без прогрессии – 1,75.

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Затраты на применение сравниваемых режимов терапии определяли для каждого цикла с учетом коэффициента дисконтирования и спрогнозированной доли больных, продолжающих получать терапию. Оценивали затраты из расчета на 1 пациента. В таблицах 4, 5 приведены результаты анализа отдельно для 1-го года и для всего горизонта исследования (3 года). Как видно, применение акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом в терапии пациентов с Р/Р МКЛ в условиях системы здравоохранения

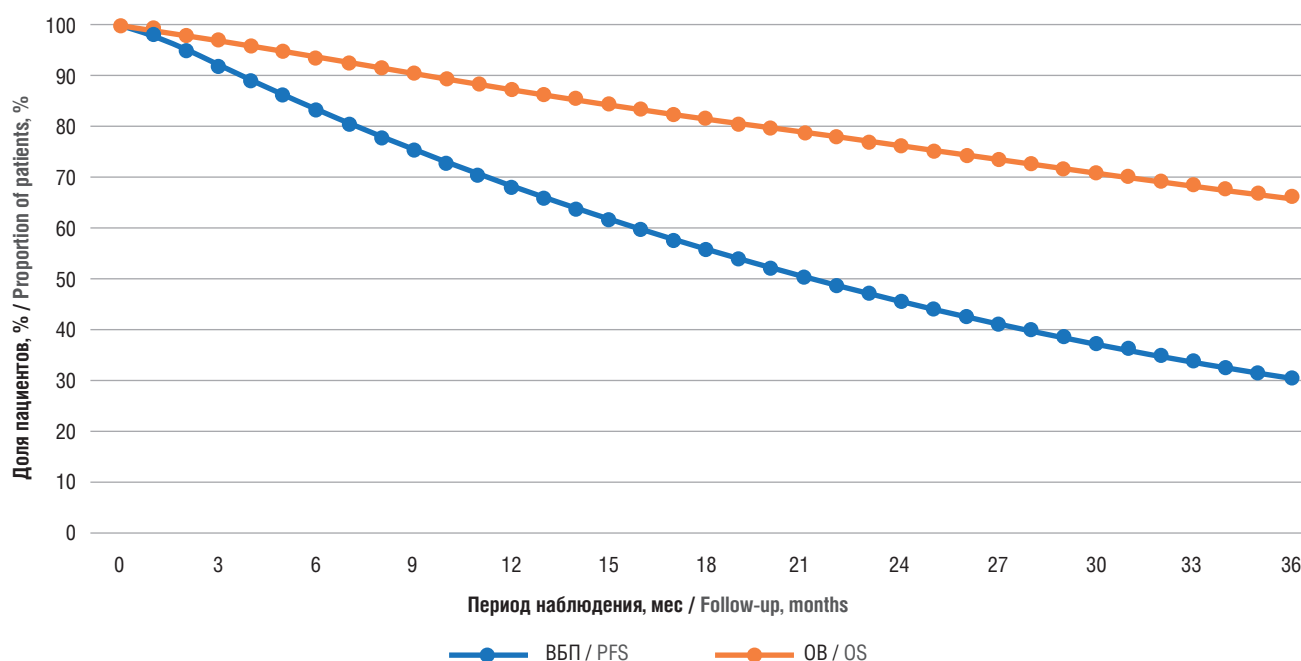


Рисунок 2. Доли пациентов по критериям общей выживаемости (ОБ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рамках горизонта исследования 3 года (с учетом коррекции на половину цикла)

Figure 2. The proportions of patients by criteria of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) within the study horizon of 3 years (adjusted for half-cycle)

Таблица 3. Сохраненные годы жизни при применении акалабрутиниба или ибрутиниба в рамках 3-летнего горизонта исследования

Table 3. Life years gained with acalabrutinib or ibrutinib within the 3-year study horizon

Год / Year	Годы жизни* / Life years*	Годы жизни без прогрессии* / Progression-free years*
1	0,93	0,82
2	1,75	1,38
3	2,45	1,75

Примечание. * Накопительным итогом.

Note. * Cumulative total.

РФ позволит снизить затраты на 2,04 млн руб. В относительных значениях сокращение затрат при использовании акалабрутиниба как за 1-й год, так и суммарно за 3 года составит 36,6%.

Анализ упущенных возможностей / Missed opportunity analysis

Анализ упущенных возможностей показал, что для гипотетической когорты из 100 пациентов применение акалабрутиниба вместо более затратной терапии ибрутинибом позволит дополнительно пролечить 57 больных в год.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Однофакторный анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов КЭИ к одновременному колебанию цен на сравниваемые препараты в диапазоне $\pm 10\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Злокачественные новообразования лимфатической и кровеносной ткани являются одной из наиболее значимых проблем современной онкологии.

Основу лечения МКЛ в настоящее время составляет иммунохимиотерапия с последующей консолидацией и/или поддерживающей терапией [5]. Согласно КР РФ к основным тенденциям в терапии МКЛ относят, в частности, внедрение ингибиторов ТКБ [5]. Дополнительным фактором, свидетельствующим в пользу использования ингибиторов ТКБ являются ограничения в назначении высокодозной химиотерапии в связи с тем, что медиана возраста пациентов с МКЛ колеблется около 65 лет, что не позволяет проводить интенсивную терапию не менее чем в половине случаев [4–6]. Механизм действия ингибиторов ТКБ направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки, что снижает токсичность в сравнении со среднедозовой химиотерапией [7].

В настоящее время в КР (не пересматривались с 2020 г.) в качестве ингибитора ТКБ рекомендуется назначать ЛП ибру-

тиниб (зарегистрирован в РФ в 2015 г.) как единственный препарат данного класса, зарегистрированный на тот момент в РФ. В 2023 г. был зарегистрирован другой препарат этого класса – акалабрутиниб, являющийся ингибитором ТКБ второго поколения и характеризующийся меньшей частотой развития побочных эффектов (в т.ч. фибрилляции предсердий III–IV степени и тромбоцитопении III–IV степени) в сравнении с ЛП первого поколения. При этом, как отмечалось выше, препараты акалабрутиниб и ибрутиниб сопоставимы по эффективности в отношении как ОВ, так и ВБП [9].

Учитывая ограниченность бюджетного финансирования, при выборе ЛП необходимо учитывать не только показатели клинической эффективности и безопасности, но также и экономические параметры. При сопоставимой эффективности применение менее затратной медицинской технологии позволит высвободить денежные средства, которые могут быть израсходованы, в частности, на обеспечение терапией большего числа пациентов.

Проведенный анализ показал, что применение акалабрутиниба требует меньших затрат на лечение 1 пациента в сравнении с терапией ибрутинибом – экономия превышает 36%. В случае, если сэкономленные средства будут израсходованы на обеспечение терапией ингибиторами ТКБ дополнительного числа пациентов, выбор менее затратного акалабрутиниба вместо ибрутиниба при сопоставимой эффективности позволит обеспечить лечением более чем в 1,5 раза больше больных. Разница в затратах также может быть перераспределена на оказание медицинской помощи пациентам с другими заболеваниями.

Наличие сопоставимых по эффективности альтернатив лекарственной терапии, применяемой по одному показанию в одинаковой клинической ситуации, позволяет сделать обоснованный выбор с точки зрения рациональной фармакотерапии и обеспечить лечением большее число пациентов в рамках того же или даже меньшего бюджета.

Ограничения исследования / Study limitations

Моделирование длительности терапии в обоих вариантах сравнения осуществлялось на основании данных, полученных в зарубежных исследованиях [9, 12]. В связи с этим КЭИ может не в полной мере отражать клиническую практику в РФ (из-за различий в характеристиках пациентов, подходов к ведению больных), что в итоге может оказать влияние как на показатели длительности лечения, так и на затраты.

В проведенном КЭИ применялись результаты СНС ингибиторов ТКБ. Однако сравнение ЛП в условиях рандомизированного клинического испытания могло показать результаты, отличные от полученных авторами СНС.

Таблица 4. Анализ минимизации затрат за 1-й год терапии

Table 4. Cost minimization analysis for the 1st year of therapy

Режим терапии / Therapy regimen	Затраты, руб. / Costs, rub.	Разница, руб. (%) / Difference, rub. (%)
Акалабрутиниб / Acalabrutinib	3 546 237,60	–2 045 153,40 (–36,6)
Ибрутиниб / Ibrutinib	5 591 391,00	

Таблица 5. Анализ минимизации затрат с учетом дисконтирования за 3 года терапии

Table 5. Discounted cost minimization analysis for 3 years of therapy

Режим терапии / Therapy regimen	Затраты, руб. / Costs, rub.	Разница, руб. (%) / Difference, rub. (%)
Акалабрутиниб / Acalabrutinib	7 252 980,60	–4 182 872,00 (–36,6)
Ибрутиниб / Ibrutinib	11 435 852,60	

Для моделирования длительности терапии использовались данные о ВБП. В условиях реальной клинической практики прекращение терапии может происходить при появлении нежелательных явлений, в результате чего средние расходы на лекарственную терапию анализируемыми ЛП на 1 пациента снизятся.

В исследовании не учитывались иные прямые медицинские затраты, связанные с применением сравниваемых методов лечения (например, купирование нежелательных явлений, расходы на ведение пациентов в лечебно-профилактических учреждениях), а также иные виды затрат (прямые немедицинские, косвенные). Разница в затратах на 1 пациента может отличаться от полученной в данном КЭИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы:

- согласно данным СНС акалабрутиниба сопоставим с ибрутинибом по эффективности в отношении показателей ОВ (ОР 0,84; 95% ДИ 0,61–1,15) и ВБП (ОР 0,76; 95% ДИ 0,47–1,23);
- по результатам моделирования в горизонте 3 лет среднее количество сохраненных лет жизни у пациентов с Р/Р МКЛ в случае применения акалабрутиниба или ибрутиниба составило 2,45, а среднее количество лет без прогрессии – 1,75;

ЛИТЕРАТУРА:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023: 239 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Лисичникова И.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023: 275 с.
- Канкумашева Э.И., Валиахметова Ч.Х. Лимфомы клеток мантийной зоны. Новые возможности диагностики и лечения (эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология*. 2019; 9 (4): 261–5. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Ассоциация онкологов России. 2014. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/limfoproliferaivnye-zabolevaniya.pdf> (дата обращения 27.05.2024).
- Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/136_1 (дата обращения 27.05.2024).
- Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т., Литвинович С.Н. Лечение пожилых пациентов с лимфомой из клеток зоны мантии (клинический случай). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015; 5: 165–7.
- Girard J., Reneau J., Devata S., et al. Evaluating acalabrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma: design, development, and place in therapy. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 8003–14. <https://doi.org/10.2147/OTT.S155778>.
- Wang M., Rule S., Zinzani P.L., et al. Long-term follow-up of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018; 132 (Suppl. 1): 2876. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110327>.
- Telford C., Kabadi S.M., Abhyankar S., et al. Matching-adjusted indirect comparisons of the efficacy and safety of acalabrutinib versus other targeted therapies in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Clin Ther*. 2019; 41 (11): 2357–79.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.09.012>.
- Общая характеристика лекарственного препарата акалабрутиниба. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=659f9d2cfb44f127f4dbb6f8&codeId=P.MM.01> (дата обращения 13.06.2024).
- Общая характеристика лекарственного препарата ибрутиниба. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63ff2c2cfb44f1027b3a06e9&codeId=P.MM.01> (дата обращения 13.06.2024).
- Wang M., Rule S., Zinzani P.L., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018; 391 (10121): 659–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2).
- Gidwani R., Russell L.B. Estimating transition probabilities from published evidence: a tutorial for decision modelers. *Pharmacoeconomics*. 2020; 38 (11): 1153–64. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00937-z>.
- Государственный реестр предельных отпускных цен. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 31.05.2024).
- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: <https://base.garant.ru/70728348/> (дата обращения 31.05.2024).
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармако-экономического метода: анализ «влияния на бюджет». *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*. 2011; 4 (2): 9–12.

REFERENCES:

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2022. Moscow: Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology; 2023: 252 pp. (in Russ.).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology; 2023: 275 pp. (in Russ.).
3. Kankumasheva E.I., Valiakhmetova Ch.Kh. Mantle zone cell lymphomas. New opportunities for diagnosis and treatment (epidemiological research). *Creative Surgery and Oncology*. 2019; 9 (4): 261–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>.
4. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Association of Oncologists of Russia. 2014. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/limfoproliferaivnye-zabolevaniya.pdf> (in Russ.) (accessed 27.05.2024).
5. Mantle cell lymphoma. Clinical guidelines. Rubricator of clinical guidelines. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/136_1 (in Russ.) (accessed 27.05.2024).
6. Zuhovitskaya E.V., Fiyas A.T., Litvinovich S.N. Treatment of elderly patients with mantle cell lymphoma (clinical case). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2015; 5: 165–7 (in Russ.).
7. Girard J., Reneau J., Devata S., et al. Evaluating acalabrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma: design, development, and place in therapy. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 8003–14. <https://doi.org/10.2147/OTT.S155778>.
8. Wang M., Rule S., Zinzani P.L., et al. Long-term follow-up of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018; 132 (Suppl. 1): 2876. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110327>.
9. Telford C., Kabadi S.M., Abhyankar S., et al. Matching-adjusted indirect comparisons of the efficacy and safety of acalabrutinib versus other targeted therapies in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Clin Ther*. 2019; 41 (11): 2357–79.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.09.012>.
10. General characteristics of the drug acalabrutinib. Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=659f9d2cfb44f127f4dbb6f8&codeId=P.MM.01> (in Russ.) (accessed 13.06.2024).
11. General characteristics of the drug ibrutinib. Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63ff2c2cfb44f1027b3a06e9&codeId=P.MM.01> (in Russ.) (accessed 13.06.2024).
12. Wang M., Rule S., Zinzani P.L., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018; 391 (10121): 659–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2).
13. Gidwani R., Russell L.B. Estimating transition probabilities from published evidence: a tutorial for decision modelers. *Pharmacoeconomics*. 2020; 38 (11): 1153–64. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00937-z>.
14. The State register of marginal selling prices. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (in Russ.) (accessed 31.05.2024).
15. Decree of the Government of the RF of 28.08.2014 No. 871 “On approval of the Rules for the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines necessary for the provision of medical care”. Available at: <https://base.garant.ru/70728348/> (in Russ.) (accessed 31.05.2024).
16. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu. Theoretical basis of pharmacoeconomics analysis: budget impact analysis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011; 4 (2): 9–12 (in Russ.).

Сведения об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; PИНЦ SPIN-код: 2725-9981.

Дьяков Илья Николаевич – к.б.н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; WoS ResearcherID: K-2024-2018; Scopus Author ID: 25723245000; PИНЦ SPIN-код: 1854-0958. E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru.

About the authors

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981.

Ilya N. Dyakov – PhD (Biol.), Director General, Scientific and Practical Research Center for Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics; Head of Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Leading Researcher, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; WoS ResearcherID: K-2024-2018; Scopus Author ID: 25723245000; RSCI SPIN-code: 1854-0958. E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru.