

# Клинико-экономическое исследование применения акалбрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом

С.В. Недогода, А.С. Саласюк✉, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

## Аннотация

**Цель.** Проведение оценки экономических последствий (клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет – АВБ) при включении нового ингибитора тирозинкиназы Брутона акалбрутиниба в клиническую практику для терапии взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) высокого риска в рамках льготного лекарственного обеспечения.

**Материалы и методы.** В ходе настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести клинико-экономический анализ и АВБ при применении препарата акалбрутиниба в сравнении с ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с обинутузумабом в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска, а также акалбрутиниба, ибрутиниба и комбинации венетоклакса с ритуксимабом в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ (рХЛЛ) высокого риска. В модели учтены только прямые медицинские затраты на 1 пациента (затраты на лекарственную терапию).

**Результаты.** Анализ минимизации затрат показал, что применение препарата акалбрутиниба в 1-й линии и при лечении рецидивов и рХЛЛ высокого риска относительно препаратов сравнения является предпочтительной опцией, обладая сопоставимой эффективностью и меньшей стоимостью. Снижение затрат в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска по сравнению с ибрутинибом составило 0,8 млн руб., или 15,4%, в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска по сравнению с комбинацией венетоклакс + обинутузумаб – 1,2 млн руб., или 21,4%, в терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска по сравнению с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб – 0,9 млн руб., или 17,8%. АВБ показал, что в случае инициации акалбрутинибом 1-й линии и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,813 млрд руб., или 16,0%, за 1 год терапии и на 1,219 млрд руб., или 9,1%, за 3 года терапии при учете только затрат на лекарственные препараты.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, ингибитор тирозинкиназы Брутона, акалбрутиниб, ибрутиниб, обинутузумаб, венетоклакс, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика

**Для цитирования:** Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономическое исследование применения акалбрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Современная Онкология. 2021;23(4):612–620. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339

## Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – неизлечимая В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток, которая характеризуется постоянным рецидивирующим течением. По данным института им. П.А. Герцена, в 2019 г. заболеваемость злокачественными лимфомами, включая ХЛЛ, составила 17 345 случаев, при этом летальность на 1-м году с момента установления диагноза составляет 21,0% [1]. В Российской Федерации медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года.

Основной целью терапии ХЛЛ является увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и качества жизни пациента [2–4]. Выбор терапии в первую очередь определяется возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний.

Согласно российским [2, 5] и международным клиническим рекомендациям [3, 4] большей части пациентов с ХЛЛ в 1-й линии рекомендована иммунохимиотерапия, например FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) и BR (бендамустин и ритуксимаб). Однако при наличии факторов высокого риска, в частности делеций 17p или мутаций TP53, при отсутствии возможности проведения аллогенной трансплантации костного мозга выбором для таких пациентов становятся комбинированная терапия венетоклакс + обинутузумаб или монотерапия ибрутинибом.

Однако рецидив в течение 24 мес после проведения иммунохимиотерапии препаратами, включенными в перечень для терапии злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), наблюдается приблизительно

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; SPIN-код: 2651-2916

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; SPIN-код: 7005-7846

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164; SPIN-код: 5894-7499

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: Zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; SPIN-код: 4601-9910

Попова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; SPIN-код: 6983-1086

✉ Alla S. Salasyuk – D. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; SPIN code: 2651-2916

Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; SPIN code: 7005-7846

Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-7061-6164; SPIN code: 5894-7499

Viktoria O. Lutova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: Zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; SPIN code: 4601-9910

Ekaterina A. Popova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; SPIN code: 6983-1086

# Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia

Sergey V. Nedogoda, Alla S. Salasyuk✉, Irina N. Barykina, Viktoria O. Lutova, Ekaterina A. Popova  
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

## Abstract

**Aim.** Pharmacoeconomic analysis of new Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of high-risk adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) within the framework of health state budget.

**Materials and methods.** In the course of this study, an analytical decision-making model was built in MS Excel, which allows to provide pharmacoeconomic analysis and analysis of the budget impact of acalabrutinib in comparison with the combination of venetoclax with obinutuzumab in the first line of therapy for high-risk CLL, as well as acalabrutinib and the combination of venetoclax with rituximab in the treatment of high-risk relapses and refractory forms of CLL. The model took into account only direct medical costs per patient (drug therapy costs).

**Results.** The “cost minimization” analysis showed that the use of the drug acalabrutinib in the 1st line and for the treatment of relapses and refractory forms of high-risk CLL is the preferred option compared to comparators, having comparable efficacy and lower cost. The cost reduction in the first-line therapy of high-risk CLL and the treatment of relapses and refractory forms of high-risk CLL compared with ibrutinib amounted to 0.8 million rubles or 15.4%, in the first-line therapy of high-risk CLL compared with the combination of venetoclax + obinutuzumab – 1.2 million rubles or 21.0%, in the treatment of relapses and refractory forms of high-risk CLL in comparison with the combination of venetoclax + rituximab – 0.9 million rubles or 17.6%. Budget impact showed that in the case of initiation of first-line acalabrutinib and treatment of relapses and refractory forms in high-risk CLL patients, the burden on the health care system budget can be reduced by 0.813 billion rubles or 16.0% for 1 year of therapy and by 1.219 billion rubles or 9.1% over 3 years of therapy, taking into account only the costs of drugs.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, acalabrutinib, ibrutinib, obinutuzumab, venetoclax, cost minimization analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics

**For citation:** Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):612–620. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339

у 23% больных ХЛЛ (в том числе 7% пациентов, которые не могут перенести иммунохимиотерапию). Схемы FCR и BR продемонстрировали недостаточную эффективность в достижении ремиссии у пациентов с рецидивами ХЛЛ, медианы ВВП составили 21 и 15 мес соответственно, что значительно меньше аналогичных параметров при применении этих схем в 1-й линии терапии (55,2 и 41,7 мес для FCR и BR соответственно) [2–4].

В случае неэффективности химиоиммунотерапии, а также пациентам с ХЛЛ высокого риска с делецией 17p и/или мутацией гена *TP53* рекомендован ибрутиниб или венетоклакс, пациентам с ранним рецидивом и рефрактерностью к химиоиммунотерапии (режимы FCR, BR, включенные в перечень, – флударабин, бендамустин, ритуксимаб, цита-рабин) – комбинация ибрутиниба с бендамустином или венетоклакса с ритуксимабом [2]. Согласно клиническим рекомендациям [2] оптимальной стратегией терапии таких пациентов в 1-й линии является комбинация венетоклакса с обинутузумабом, а после рецидива – комбинация венетоклакса с ритуксимабом или ибрутиниба в 1-й линии и после рецидива.

В настоящее время в РФ в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЛП) включены для терапии ХЛЛ высокого риска ибрутиниб, венетоклакс в комбинации с обинутузумабом (1-я линия терапии) или ритуксимабом (2-я линия терапии)<sup>1</sup>.

Другим ЛП, который показал отличные результаты в доклинических и ранних клинических испытаниях, является акалабрутиниб – низкомолекулярный ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (иТКБ). В доклинических исследованиях акалабрутиниб не ингибировал EGFR, TEC, ИТК и другие мишени [6–8]. Кроме того, преимущество акалабрутиниба в том, что в отличие от ибрутиниба он не является антагонистом индуцированной ритуксимабом антигензависимой клеточной цитотоксичности [9], что свидетельствует о том, что акалабрутиниб оказывает меньшее влияние на Т-клетки или клеточную иммунную защиту по сравнению

с ибрутинибом. Ранние клинические исследования с акалабрутинибом показали общий уровень ответа 95% при медиане наблюдения 14,3 мес и в основном побочные эффекты 1 или 2-й степеней без токсичности, ограничивающих дозу препарата [10]. Благодаря этому акалабрутиниб представляется ценной опцией в терапии ХЛЛ.

С ноября 2019 г. для акалабрутиниба расширен спектр показаний, в который вошли пациенты с ХЛЛ, как ранее не леченные, так и имеющие рецидив после предшествующего лечения. Акалабрутиниб получил от Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США статус прорывной терапии в качестве средства монотерапии взрослых пациентов с ХЛЛ [11]. Основой для предоставления данного статуса стали положительные результаты промежуточных анализов, полученных в ходе исследований ELEVATE-TN (n=535) [12] и ASCEND III фазы (n=310) [13] среди прежде не лечившихся и уже проходивших терапию пациентов соответственно. Использование лекарственного средства позволяет значительно увеличить выживаемость пациентов и продлить время без прогрессирования заболевания.

В исследовании ELEVATE-TN (n=535) [12] пациентам назначался акалабрутиниб в монотерапии либо в сочетании с обинутузумабом (моноклональные антитела против CD20) или обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом. Акалабрутиниб снизил риск прогрессирования заболевания или смертельного исхода на 90% (отношение угроз – ОУ 0,10; 95% доверительный интервал – ДИ 0,06–0,17;  $p < 0,0001$ ) и 80% (ОУ 0,20; 95% ДИ 0,13–0,30;  $p < 0,0001$ ) соответственно в комбинации с обинутузумабом и без него. Прием акалабрутиниба позволил увеличить ВВП по сравнению с использованием других стандартных методов лечения.

В исследовании ASCEND (n=310) [13] пациенты получали либо монотерапию акалабрутинибом, либо сочетание ритуксимаба (моноклональные антитела против CD20) с идемалисибом (моноклональные антитела против  $\delta$ -изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы) или бендамустином. Акалабрутиниб

<sup>1</sup>Распоряжение Правительства РФ №2406-Р от 12.10.2019 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год».

обеспечил снижение риска прогрессирования заболевания или смертельного исхода на 69% (ОУ 0,31; 95% ДИ 0,20–0,49;  $p < 0,0001$ ). У группы акалабрутиниба зафиксирована более длительная ВБП заболевания в сравнении с пациентами, получавшими стандартные методы лечения.

Таким образом, появление препарата акалабрутиниб, второго таргетного иТКБ, позволяет расширить возможности терапии пациентов с ХЛЛ, так как, действуя селективно на клетки опухоли, акалабрутиниб обладает уникальной эффективностью даже в монотерапии [14] и значительно лучшим профилем безопасности по сравнению с химиотерапией [15].

Суммируя вышеизложенное, нынешняя терапия ХЛЛ успешно избавилась от привязки к химиопрепаратам, тем не менее существующие иТКБ, во-первых, требуют фактически бесконечного по времени применения; во-вторых, могут быть токсичны; в-третьих, рано или поздно теряют свою эффективность ввиду развивающихся мутаций. В то же время некоторые пациенты сталкиваются с трансформацией Рихтера, когда иТКБ бессильны. Венетоклакс, избирательный ингибитор антиапоптозного белка BCL-2 (В-клеточная лимфома-2), позволяет добиться не худшей эффективности, причем уложившись в ограниченные сроки терапии, но и его назначение может сопровождаться мутационной резистентностью. В связи с этим нековалентные обратимые иТКБ видятся весьма перспективными: не исключено, что им удастся занять место в 1-й линии терапии.

Фармакоэкономические исследования, проведенные в различных странах, показали высокую клинико-экономическую целесообразность использования акалабрутиниба в ряде стран: Великобритании [16, 17], США [18], Австралии [19], а дальнейшая оценка клинико-экономической эффективности акалабрутиниба привела к его включению в перечень возмещения в Канаде [20], Великобритании [21] (в том числе Шотландии [22]), Австралии [23]. Однако в Германии акалабрутиниб рекомендован к возмещению у пациентов с ХЛЛ только во 2-й линии терапии при невозможности химиотерапии [24, 25], а в Ирландии [26] не рекомендовано возмещение терапии акалабрутинибом с позиции государства.

Учитывая вышеизложенное, проведение оценки экономических последствий (клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет – АВБ) при включении нового иТКБ акалабрутиниба в клиническую практику в рамках лекарственного обеспечения в Российской Федерации является актуальным, что и стало целью настоящего исследования.

## Материалы и методы

В ходе настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2016, которая позволяет провести клинико-экономический анализ и АВБ при применении препарата акалабрутиниба для терапии пациентов с ХЛЛ в 1-й линии, рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ (рХЛЛ).

Сравниваемые стратегии терапии:

- акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом в 1-й линии и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска;
- акалабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс + обинутузумаб в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска;
- акалабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб в терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска.

При проведении анализа руководствовались следующими документами:

- Требования к методологическому качеству клинико-экономических исследований ЛП и исследований с использованием АВБ бюджетной системы РФ. Приложение №5.1 к Правилам формирования перечней ЛП для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (редакция с изменениями №2021 от 03.12.2020);

**Таблица 1. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом, 1-я линия терапии ХЛЛ [27]**  
**Table 1. Frequency of grade 3/4 adverse events (AEs), acalabrutinib compared to ibrutinib, first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL) [27]**

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Фибрилляция предсердий	0,0	4,0	-4,0 (<0,05)
Инфекции	12,4	24,0	-11,6 (<0,05)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4 представлены только статистически значимые различия.

**Note.** In this embodiment of the present invention and Table 2–4 show only statistically significant differences.

**Таблица 2. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс и обинутузумаб, 1-я линия терапии ХЛЛ [27]**  
**Table 2. Frequency of grade 3/4 AEs, acalabrutinib compared to the combination of venetoclax plus obinutuzumab, first-line therapy for CLL [27]**

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

**Таблица 3. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом, терапия рецидивов и рХЛЛ**  
**Table 3. Frequency of grade 3/4 AEs, acalabrutinib compared to ibrutinib, treatment of relapsed and refractory CLL**

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Диарея	0,3	4,6	-4,3 (<0,01)
Инфекции	11,1	21,0	-9,9 (<0,05)
Общая слабость	0,5	3,6	-3,1 (<0,05)
Гипертензия	0,4	6,0	-5,6 (<0,01)
Анемия	16,5	6,0	10,5 (<0,05)

**Таблица 4. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с комбинацией ибрутиниб и ритуксимаб, терапия рецидивов и рХЛЛ**  
**Table 4. Frequency of grade 3/4 AEs, acalabrutinib compared to the combination of ibrutinib plus rituximab, treatment of relapsed and refractory CLL (R/R CLL)**

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Общая частота	40,7	82,0	-41,3 (<0,001)
Нейтропения	18,0	57,7	-39,7 (<0,0001)

- Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки ЛП, утвержденные приказом ФГБУ ЦЭККМП от 29.12.2018 №242-од;
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденные приказом ФГБУ ЦЭККМП от 29.12.2018 №242-од.

## Анализ клинической эффективности сравниваемых альтернатив по выбранным показаниям

В ходе первого этапа работы выполнен систематический поиск публикаций по результатам клинических

**Таблица 5. Стоимость ЛП для анализа**  
**Table 5. Cost analysis of drugs**

МНН	Стоимость (реестр предельных отпускных цен), руб.	Стоимость с учетом НДС 10%, руб.	Форма выпуска, мг	Количество в форме выпуска	Стоимость 1 мг препарата (с НДС), руб.
Акалабрутиниб	326 000,00	358 600,00	100	60	59,77
Венетоклакс	4 491,30	4 940,43	10	14	35,29
	11 227,88	12 350,67	50	7	35,29
	22 455,76	24 701,34	100	7	35,29
	359 289,85	395 218,84	100	112	35,29
Обинутузумаб	155 471,73	171 018,90	1 000	1 (1 000 мг)	171,02
Ритуксимаб					75,86*
Ибррутиниб	385 505,82	424 056,40	140	90	33,66

\*Статистическая медиана цены за 1 мг.  
\*Statistical median cost per 1 mg.

исследований, оценивающих эффективность иТКБ у пациентов с ХЛЛ.

В клинических исследованиях для оценки тяжести заболевания и реакции на проводимое лечение используется несколько критериев эффективности, однако наиболее актуальным для оценки затрат системы здравоохранения являются: ВБП, общая выживаемость (ОВ), общий ответ, частота контроля над заболеванием. Критерием безопасности сравниваемых схем терапии служила частота развития нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени.

Выполнен поиск метаанализов, рандомизированных клинических исследований (РКИ) и не прямых сравнений, в которых изучалась эффективность акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом и венетоклаксом в комбинациях. Поиск выполнен в БД Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Кокрановской библиотеке (<https://www.cochranelibrary.com>).

Поскольку прямых сравнительных РКИ акалабрутиниба и сравниваемых стратегий терапии в 1-й линии ХЛЛ не обнаружено, в качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий приняты данные согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison), выполненного М. Davids и соавт. [27]. Согласно результатам исследования акалабрутиниб обладает сопоставимой эффективностью по ВБП в сравнении с:

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

Оценка безопасности сравниваемых альтернатив показала, что применение акалабрутиниба характеризовалось меньшим риском развития НЯ 3–4-й степени, чем применение ибрутиниба или комбинации венетоклакса с обинутузумабом в 1-й линии терапии ХЛЛ (табл. 1, 2) [27].

В качестве источника информации об эффективности и безопасности сравниваемых стратегий для терапии рецидивов и рХЛЛ также использованы результаты согласованного скорректированного непрямого сравнения [28]. В данном исследовании показано, что стратегия с применением акалабрутиниба обладает сопоставимой эффективностью по ОВ и ВБП в сравнении с:

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

Результаты оценки безопасности сравниваемых альтернатив в терапии рецидивов и рХЛЛ представлены в табл. 3, 4 [28].

### Описание модели

Поскольку при проведении анализа эффективности не выявлено статистически значимых различий между препаратами по выбранным критериям для проведения клинико-экономического исследования, выбран метод анализа минимизации затрат (АМЗ), который выполнен отдельно для 1-й линии терапии и терапии рецидивов/рХЛЛ.

АВБ проводили, сравнивая применение акалабрутиниба с текущей практикой терапии ХЛЛ высокого риска, для рекомендованных схем 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска (акалабрутиниб, венетоклакс + обинутузумаб, ибрутиниб) и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска (акалабрутиниб, венетоклакс + ритуксимаб, ибрутиниб).

### Анализ затрат

В модели учтены прямые медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию, а именно на ЛП в составе сравниваемых схем;
- затраты на терапию НЯ 3–4-й степени (для АМЗ).

### Расчет стоимости курса

Для расчета затрат на лекарственную терапию использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов акалабрутиниб, венетоклакс, обинутузумаб, ритуксимаб и ибрутиниб<sup>2</sup>.

Стоимость акалабрутиниба определена на основании Протокола заседания комиссии Минздрава России по формированию перечней ЛП от 22.04.2021<sup>3</sup>. Стоимость остальных ЛП сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен<sup>4</sup> (табл. 5). В Государственном реестре на момент расчета представлено 4 реестровые записи ибрутиниба, в том числе воспроизведенный ЛП с

<sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Акалабрутиниб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Венетоклакс. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Обинутузумаб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ритуксимаб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ибрутиниб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021.

<sup>3</sup>Материалы по деятельности Департамента регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий МЗ РФ. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858>. Ссылка активна на 02.11.2021.

<sup>4</sup>Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2020.



торговым наименованием Ибрутиниб-натив. Согласно данным анализа электронных аукционов по закупке ЛП для государственных и муниципальных нужд с момента регистрации цены по настоящее время закупок ЛП Ибрутиниб-натив не осуществлялось. Согласно данным, доступным в Реестре изобретений РФ и Реестре евразийских патентов, патентная защита референтного ЛП с торговым наименованием Имбрувика РУ №ЛП-002811 (международное непатентованное наименование – МНН – ибрутиниб) продолжит действовать по меньшей мере до 2028 г.<sup>5</sup> Таким образом, в анализе использовалась предельная зарегистрированная цена на референтный препарат Имбрувика.

В исследовании использовали только данные о стоимости полнодозной терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от терапии по причине отсутствия и невозможности самостоятельного синтеза достоверных сравнительных данных.

Для расчета затрат на терапию НЯ 3–4-й степени использованы коэффициенты затратно-экономности (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)<sup>6</sup>, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 37 382,30 руб., дневной стационар (ДС) – 22 261,50 руб. в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 №2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»<sup>7</sup>. Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах обязательного медицинского страхования (ОМС) и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь<sup>8</sup>, в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке ЛП, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од<sup>9</sup>, использовались поправочные коэффициенты (ПК): 0,65 для ДС и 0,60 для КС соответственно. В силу отсутствия данных допускалось равномерное распределение случаев оказания медицинской помощи между ДС и КС. Расчет стоимости 1 случая оказания медицинской помощи выполнялся по формуле:

$$C_{\text{КС}} = N_{\text{КС}} \times \text{ПК} \times \text{КЗ},$$

где  $C_{\text{КС}}$  – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС;  $N_{\text{КС}}$  – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат;  $\text{КЗ}_{\text{КС}}$  – коэффициент затратно-экономности КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Результаты расчетов затрат на 1 случай терапии НЯ приведены в табл. 6.

### Анализ минимизация затрат

Расчет производили по формуле:

$$\text{CMA} = \text{DC1} - \text{DC2},$$

**Таблица 6. Стоимость 1 случая терапии НЯ 3–4-й степени**  
**Table 6. Cost of 1 case of grade 3/4 AEs therapy**

НЯ 3–4-й степени	Стоимость 1 случая оказания медицинской помощи, руб.
Анемия	17 497,68
Гипертензия	13 847,23
Диарея	13 111,88
Инфекции	22 083,11
Лейкопения	19 320,07
Нейтропения	41 674,68
Общая слабость	7 627,69
Тромбоцитопения	70 766,68
Фибрилляция предсердий	18 949,92

где СМА – разница затрат сравниваемых вмешательств; DC1 – прямые затраты при 1-м методе лечения; DC2 – прямые затраты при 2-м методе лечения.

Дисконтирование затрат не производилось, так как горизонт АМЗ составлял 1 год.

### Анализ влияния на бюджет

Горизонт АВБ был равен сроку планирования бюджета здравоохранения и составил 3 года, при этом результаты АВБ представлены отдельно для каждого года. Для расчета использовалась следующая формула:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C1} - \text{C0},$$

$$\text{АВБ (\%)} = (\text{C1}/\text{C0}) - 1,$$

где АВБ – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого ЛП), руб.; АВБ – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого ЛП), %; C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих акалабрутиниб.

При расчете затрат начиная со 2-го года в модели учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равной 5%, по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{\text{disc}} = \sum \text{Costs}_i \times (1+i)^{-t},$$

где  $\text{Costs}_{\text{disc}}$  – дисконтированные затраты, руб.;  $\text{Costs}_i$  – недисконтированные затраты;  $i$  – ставка дисконтирования;  $t$  – период дисконтирования (в годовом выражении).

Численность целевой популяции для проведения АВБ рассчитана на основании данных, представленных в клинических рекомендациях, статистических и эпидемиологических исследованиях, исследованиях рынка. Расчетное количество наивных пациентов с ХЛЛ, для которых иммунохимиотерапия не является оптимальным выбором, составляет около **329 пациентов** в год. Для **651 пациента** с рецидивирующим/рефрактерным течением ХЛЛ назначение иммунохимиотерапии является невозможным или нецелесообразным из-за высокой токсичности или неэффективности в случае рефрактерного течения заболевания, что и составило целевую популяцию для проведения АВБ (табл. 7).

<sup>5</sup>Реестр изобретений Российской Федерации. Режим доступа: <https://new.fips.ru/registers-web/action?acName=clickRegister&regName=RUPAT>. Ссылка активна на 02.11.2020. Реестр евразийских патентов. Режим доступа: <https://www.eapo.org/ru/?patents=reestr>. Ссылка активна на 02.11.2020

<sup>6</sup>Письмо Минздрава России №11-7/И/2-20691, ФФОМС №00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

<sup>7</sup>Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (подготовлен Минздравом России 27.12.2020).

<sup>8</sup>Федеральный закон от 08.12.2020 №391-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?searchres=&bpas=cd000000&intelsearch=08.12.2020+N+391-%D4%С7+&sort=-1>. Ссылка активна на 02.11.2021.

<sup>9</sup>Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 02.11.2021.

**Таблица 7. Расчет целевой популяции для проведения АВБ**  
**Table 7. The calculation of the target population to perform the budget impact analysis (BIA)**

Показатель	Значение, %	Значение, человек
Ежегодно выявленные пациенты с впервые в жизни установленным диагнозом ХЛЛ в 2019 г. [29]		4725
Ежегодно выявленные пациенты с впервые в жизни установленным диагнозом ХЛЛ в 2019 г., дети [29]		29
<i>Расчетное число ежегодно выявленных пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ХЛЛ в 2019 г., взрослые</i>		4696
Число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, кому <b>не показано</b> назначение специфической терапии [2]	30	
<i>Расчетная доля пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>	70	
<i>Расчетное число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>		3287
Число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ с делецией 17p и/или мутацией TP53 [30]	10	
<b>Расчетное число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ с делецией 17p и/или мутацией TP53</b>		<b>329</b>
Число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, кому <b>не показано</b> назначение специфической терапии [2]	30	
<i>Расчетная доля пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>	70	
<i>Расчетное число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>		3287
Число пациентов с рецидивом или рефрактерным к лечению ХЛЛ/ЛМЛ от количества пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ и получивших терапию 1-й линии [31, 32]	45	
<i>Расчетное число пациентов с рецидивом или рефрактерных к лечению ХЛЛ/ЛМЛ от числа пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ и получивших терапию 1-й линии</i>		1479
Число пациентов с рецидивом или рефрактерных к лечению ХЛЛ/ЛМЛ с делецией 17p и/или мутацией TP53 [33]	44	
<b>Расчетное число пациентов с рецидивом или рефрактерных к лечению ХЛЛ/ЛМЛ, с делецией 17p и/или мутацией TP53</b>		<b>651</b>
<i>Расчетное число пациентов, кому показано назначение акалабрутиниба для терапии ХЛЛ/ЛМЛ</i>		980

**Примечание.** ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов.

Доли потребления препаратов определены на основании данных мониторинга государственных закупок. В качестве гипотезы при проведении АВБ принято следующее: доля венетоклакса в комбинациях для соответствующей линии (с обинутузумабом в 1-й линии, с ритуксимабом в последующих линиях) и ибрутиниба, обладающих большей стоимостью, чем акалабрутиниба, замещалась акалабрутинибом на горизонте 3 лет.

В АВБ, который выполнен в горизонте 3 лет, затраты учитывались следующим образом: для акалабрутиниба и ибрутиниба – непрерывная терапия, для комбинаций венетоклакса – стоп-терапия в соответствии с инструкциями для медицинского применения.

В ходе исследования рассматривались следующие сценарии расчета затрат на лекарственную терапию:

1) «время до прекращения терапии» = «время до прогрессирования». Данное допущение признано недопустимым, несмотря на возможность простой имплементации, учитывая сопоставимые результаты ВБП сравниваемых вмешательств в непрямах сравнениях, по причине того, что прогрессирование заболевания является не единственной и главной причиной прекращения терапии, которое может быть связано с развитием токсичности;

2) выполнение сетевого метаанализа ОУ прекращения терапии представлялось нецелесообразным, так как подразумевало принятие допущения о пропорциональности угроз;

3) выполнение сетевого метаанализа опубликованных данных «время до прекращения терапии» методом J. Jansen [34] или скорректированных непрямы сравнений [35] было невозможно в связи с отсутствием необходимых данных для такого рода анализов.

В результате выбор осуществлен в пользу консервативного допущения о полнодозной терапии как наиболее очевидного, не искажающего результаты и доступного для воспроизведения, в отличие от вышеуказанных возможных сценариев.

**Таблица 8. Стоимость годового курса лекарственной терапии**  
**Table 8. Cost of an annual course of the drug therapy**

Схема лечения	Стоимость года терапии, руб.	Разница затрат, руб.	%
<b>1-я линия терапии ХЛЛ высокого риска</b>			
Акалабрутиниб	4 351 013	–	–
Ибрутиниб	5 145 218	-794 204	-15,4
Венетоклак + обинутузумаб	5 510 539	-1 159 526	-21,0
<b>Терапия рецидивов и рХЛЛ высокого риска</b>			
Акалабрутиниб	4 351 013	–	–
Ибрутиниб	5 145 218	- 794 204	-15,4
Венетоклак + ритуксимаб	5 280 381	-929 368	-17,6

Аналогично для венетоклакса в комбинациях принято допущение о прекращении терапии, а не переключении ее в соответствии с критерием time to next treatment в связи с отсутствием релевантных данных по структуре терапии следующей линии и срокам в группе высокого риска (так, в РКИ CLL14 у пациентов при необходимости назначения следующей линии терапии в 50% назначались иТКБ в монотерапии, однако не представлен анализ времени до следующей терапии у пациентов высокого риска [36, 37]). В РКИ MURANO через 5 лет наблюдения 77% пациентов также потребовалось назначение следующей линии терапии, однако также не представлены отдельные данные по группе высокого риска [38]. В рамках данного допущения иТКБ принимались в постоянном режиме в течение всего горизонта исследования.

**Таблица 9. Результаты АМЗ, 1-я линия терапии, расчет на 1 пациента**  
**Table 9. The results of cost minimization analysis (CMA), first-line therapy, calculation for 1 patient**

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 145 218
Терапия НЯ, руб.	2 738	6 058
Сумма затрат, руб.	4 353 752	5 151 276
Разница затрат, руб.	–	797 524
Разница затрат, %	–	15,5
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 510 539
Терапия НЯ, руб.	10 603	36 578
Сумма затрат, руб.	4 361 616	5 547 118
Разница затрат, руб.	–	1 185 501
Разница затрат, %	–	21,4

**Таблица 10. Результаты АМЗ, терапия рецидивов и рефрактерных форм, расчет на 1 пациента**  
**Table 10. The results of CMA, treatment of relapsed and refractory CLL, calculation for 1 patient**

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 145 218
Терапия НЯ, руб.	5 471	7 396
Сумма затрат, руб.	4 356 485	5 152 614
Разница затрат, руб.	–	796 129
Разница затрат, %	–	15,5
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 280 381
Терапия НЯ, руб.	7 501	24 046
Сумма затрат, руб.	4 358 515	5 304 427
Разница затрат, руб.	–	945 912
Разница затрат, %	–	17,8

**Таблица 11. Доли потребления ЛП ибрутиниб и венетоклакс (на основании данных мониторинга государственных закупок), %**  
**Table 11. Customer share of ibrutinib and venetoclax (based on state purchases monitoring data), %**

МНН	Годы			
	2017	2018	2019	2020
Ибрутиниб	99,9	99,9	91,11	83,17
Венетоклакс	0,004	0,01	8,89	16,83

## Результаты

### Анализ затрат, оценка стоимости курса лекарственной терапии

Результаты оценки стоимости годового курса терапии из расчета на 1 пациента представлены в табл. 8.

### Анализ минимизации затрат

Результаты АМЗ для 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска приведены в табл. 9.

Основные результаты минимизации затрат в течение 1 года: с учетом данных о сопоставимой эффективности сравниваемых альтернатив использование акалабрутиниба в 1-й линии терапии ХЛЛ экономически целесообразно, так

**Таблица 12. Результаты АВБ по годам, учитывая расходы только на лекарственную терапию, 980 пациентов с ХЛЛ высокого риска**  
**Table 12. The results of BIA by year, taking into account the cost of drug therapy, 980 patients with high-risk CLL**

	Текущая практика	Моделируемый сценарий
<b>1-й год</b>		
Пациенты, получающие терапию акалабрутинибом, %	0	100
Сумма затрат, руб.	5 077 346 367	4 263 993 067
Разница затрат, руб.	-813 353 301	
Изменение затрат, %	-16,02	
<b>2-й год</b>		
Пациенты, получающие терапию акалабрутинибом, %	0	100
Сумма затрат, руб.	4 530 137 032	4 060 945 778
Разница затрат, руб.	-469 191 254	
Изменение затрат, %	-10,36	
<b>3-й год</b>		
Пациенты, получающие терапию акалабрутинибом, %	0	100
Сумма затрат, руб.	3 803 890 236	3 867 567 407
Разница затрат, руб.	63 677 172	
Изменение затрат, %	1,67	
<b>На горизонте 3 года терапии</b>		
Сумма затрат, руб.	13 411 373 635	12 192 506 252
Разница затрат, руб.	-1 218 867 383	
Изменение затрат, %	-9,09	

как приводит к снижению показателя затрат на 794 524 руб., или 15,5%, по сравнению с ибрутинибом и на 1 185 501 руб., или 21,4%, в сравнении с применением венетоклакса с обинутузумабом.

Результаты АМЗ для терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска приведены в табл. 10.

Основные результаты минимизации затрат в течение 1 года: с учетом данных о сопоставимой эффективности сравниваемых альтернатив использование акалабрутиниба для терапии рецидивов и рХЛЛ экономически целесообразно, так как приводит к снижению показателя затрат на 796 129 руб., или 15,5%, по сравнению с ибрутинибом и на 945 912 руб., или 17,8%, в сравнении с применением венетоклакса с ритуксимабом.

### Анализ влияния на бюджет

Доли потребления ЛП ибрутиниб и венетоклакс представлены в табл. 11.

В качестве гипотезы при проведении АВБ принято следующее: доли венетоклакса в комбинациях для соответствующей линии (с обинутузумабом в 1-й линии, с ритуксимабом в последующих линиях) и ибрутиниба, обладающих большей стоимостью, чем акалабрутиниб, и сопоставимой эффективностью, замещались акалабрутинибом на горизонте 3 года. Расчет проводили на 329 целевых пациентах в 1-й линии терапии и 651 – во 2-й линии терапии. Затраты на лечение пациентов с использованием различных режимов терапии рассчитывали по описанной ранее методике.

Результаты АВБ приведены в табл. 12.

В случае инициации акалабрутинибом 1-й линии и терапии рецидивов и рефрактерных форм у пациентов с ХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,813 млрд руб., или 16,0%, за 1 год терапии и на 1,219 млрд руб., или 9,1%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

В случае инициации акалабрутинибом 1-й линии терапии пациентов с ХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,282 млрд руб., или 16,4%, за 1 год терапии и на 0,238 млрд руб., или 5,5%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

В случае инициации акалабрутинибом терапии пациентов с рецидивом и рХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,532 млрд руб., или 15,8%, за 1 год терапии и на 0,981 млрд руб., или 10,8%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

## Выводы

1. АМЗ показал, что применение препарата акалабрутиниба в 1-й линии и при лечении рецидивов и рХЛЛ высокого риска экономически целесообразно. Применение акалабрутиниба приводит к снижению затрат в сравнении с ибрутинибом на 0,8 млн руб., или 15,5%, в 1-й линии терапии и терапии рецидивов/рХЛЛ высокого риска, на 1,2 млн руб., или 21,4%, в сравнении с применением венетоклакса с обинутузумабом в 1-й линии терапии ХЛЛ, на 0,9 млн руб., или 17,8%, в сравнении с применением венетоклакса с ритуксимабом в терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска.

2. АВБ показал, что в случае инициации акалабрутинибом 1-й линии и терапии рецидивов и рефрактерных форм у пациентов с ХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,813 млрд руб., или 16,0%, за 1 год терапии и на 1,219 млрд руб., или 9,1%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

## Заключение

На основании комплексного фармакоэкономического исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ высокого риска с

экономической точки зрения является более предпочтительной опцией как в терапии 1-й линии по сравнению с применением ибрутиниба и комбинации венетоклакса с обинутузумабом, так и при терапии рецидивов и рефрактерных форм по сравнению с ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с ритуксимабом, обладая меньшей стоимостью и сопоставимой эффективностью.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests. None of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке ООО «АстраЗенека».

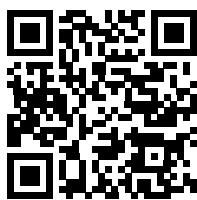
**Funding source.** This study was supported by AstraZeneca.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, 2020 г. Клинические рекомендации 134/1. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/111>. Ссылка активна на 02.11.2021 [Khronicheskii limfotsitarnyi leikoz/limfoma iz malykh limfotsitov, 2020 g. Klinicheskie rekomendatsii 134/1. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/111>. Accessed: 02.11.2021 (in Russian)].
- ESMO Guidelines Committee. Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. Published: 27 June 2017. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations>. Accessed: 02.11.2021.
- NCCN Guidelines for management of CLL Version.3 Feb 12th 2018. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx). Accessed: 02.11.2021.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018 [Rosciiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. IV Poddubnoi, VG Savchenko. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Burki TK. Acalabrutinib for relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):e48. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00610-5
- Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3734-43. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1446.
- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9:21.
- Pan Z, Scheerens H, Li SJ, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *ChemMedChem*. 2007;2(1):58-61. DOI:10.1002/cmdc.200600221
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323-32.
- FDA takes second action under international collaboration, approves new treatment option for patients with chronic lymphocytic leukemia. November 21, 2019. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-second-action-under-international-collaboration-approves-new-treatment-option-patients>. Accessed: 02.11.2021.
- Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Cb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2019;134(Suppl. 1).
- Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib vs Rituximab plus Idelalisib or Bendamustine by Investigator Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Phase 3 ASCEND Study. *Journal of Oncology Navigation & Survivorship*. 2019;10(11).
- Wang M, Simon R, Zinzagi PL, et al. Long-term follow-up of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2876. DOI:10.1182/blood-2018-99-110327
- 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 Therapy*. 2019;12:8003-14. DOI:10.2147/OTT.S155778
- Talha M, Gaitonde P, Waweru C. Cost-Effectiveness of Acalabrutinib Monotherapy Compared with Chlorambucil Plus Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2020;136:13-4.
- Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, et al. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, 2020.
- Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(11):1532-44. DOI:10.18553/jmcp.2021.27.11.1532
- Application No. 1607 – 17p deletion testing for access to acalabrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Available at: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A6913F8408FC5649CA258522000CB855/\\$File/1607%20Final%20PSD\\_Apr2020\\_REDACTED.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A6913F8408FC5649CA258522000CB855/$File/1607%20Final%20PSD_Apr2020_REDACTED.pdf). Accessed: 02.11.2021.



20. CADTH DRUG Reimbursement Review. Acalabrutinib. Available at: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL\\_fnEGR\\_REDACTABBREV\\_EC\\_Post17Nov2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnEGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2020_final.pdf). Accessed: 02.11.2021.
21. NICE Final appraisal document. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/documents/final-appraisal-determination-document>. Accessed: 02.11.2021.
22. The Scottish Medicines Consortium. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6029/acalabrutinib-calquence-final-may-2021-for-website.pdf>. Accessed: 02.11.2021.
23. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. Available at: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/acalabrutinib-psd-march-2020.docx>. Accessed: 02.11.2021.
24. [A21-54] Acalabrutinib (pretreated chronic lymphocytic leukaemia). Available at: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-54.html>. Accessed: 02.11.2021.
25. [A21-52] Acalabrutinib (previously untreated chronic lymphocytic leukaemia). Available at: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-52.html>. Accessed: 02.11.2021.
26. Acalabrutinib (Calquence®) HTA ID: 20063. Available at: <https://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/>. Accessed: 02.11.2021.
27. Davids MS, Telford C, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(10):2342-51. DOI:10.1080/10428194.2021.1913144
28. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Efficacy and Tolerability Outcomes with Acalabrutinib versus Selected Comparators for patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Study Report 4 October 2019.
29. Злокачественные новообразования в России в 2019 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, 2020 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
30. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Independent of Del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. *Clin Cancer Res*. 2009;15(3):995-1004. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-1630
31. Михайлова Н.Б., Калашникова О.Б., и др. Ведение пациентов с хроническим лимфолейкозом. Опыт ПСПбГМУ (поликлиника с КДЦ и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) [Mikhailova NB, Kalashnikova OB, et al. Vedenie patsientov s khronicheskim limfoleikozom. Opyt PSPbGMU (poliklinika s KDTs i NII DOGIT im. R.M. Gorbachevoi) (in Russian)].
32. Поддубная И.В., Бялик Т.Е., Глонина Н.Н., и др. Экспертный совет. Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза. Резолюция. *Современная Онкология*. 2019;21(4):45-7 [Poddubnaya IV, Bialik T., Glonina NN, et al. The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Resolution. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(4):45-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2019.4.190725
33. Zenz T, Häbe S, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*. 2009;114(13):2589-97. DOI:10.1182/blood-2009-05-224071
34. Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:61. DOI:10.1186/1471-2288-11-61
35. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, et al. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11. DOI:10.1177/0272989X17725740
36. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Eng J Med*. 2019;380(23):2225-36. DOI:10.1056/NEJMoa1815281
37. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4-year follow-up analysis of the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4049-60. DOI:10.1200/JCO.21.01181
38. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77. DOI:10.1200/JCO.18.01580



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021