

Оригинальная статья

Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность

А.В. Рудакова^{✉1}, В.В. Стругов²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

✉alla.rudakova@pharminnotech.com

Аннотация

Обоснование. В настоящее время терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза предполагает назначение режимов, включающих инновационные препараты, к которым относятся ибрутиниб и комбинация венетоклакса с ритуксимабом. При этом комбинация венетоклакса с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту эрадикации минимальной остаточной болезни и в отличие от ибрутиниба в стандартном варианте отменяется по истечении 2 лет с момента начала терапии.

Цель. Оценка фармакоэкономической эффективности терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса + ритуксимаба и ибрутинибом.

Материалы и методы. Оценку осуществляли с позиции системы здравоохранения методом марковского моделирования. Временной горизонт исследования составил 4 года. При проведении анализа учитывали отсутствие статистически значимых различий в общей и беспрогрессивной выживаемости по результатам непрямого сравнения исследования MURANO для комбинации венетоклакса + ритуксимаб и исследований RESONATE и HELIOS для ибрутиниба. Цена венетоклакса (без НДС), использованная при расчете, соответствовала прайс-листу производителя и составила: таблетки, покрытые п/о, 10 мг №14 – 5830,2 руб.; 50 мг №7 – 14 576,86 руб.; 100 мг №7 – 29 152,65 руб.; 100 мг №14 – 58 306,37 руб.; 100 мг №112 – 466 446,67 руб. Цена ритуксимаба и ибрутиниба соответствовала медиане зарегистрированных цен. Во всех случаях при проведении анализа учитывали НДС и средневзвешенную оптовую надбавку с учетом численности населения в Российской Федерации. При проведении анализа в базовом варианте не учитывали затраты на терапию после перехода к прогрессированию. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант, предполагающий назначение монотерапии венетоклаксом пациентам с прогрессией на ибрутинибе и монотерапии ибрутинибом больным с прогрессией на схеме венетоклакса + ритуксимаб. В рамках анализа чувствительности оценивались также снижение и увеличение цены венетоклакса на 15% и снижение цены ибрутиниба на 30%. Кроме того, оценивали увеличение доли пациентов, переходящих к прогрессированию после отмены венетоклакса через 2 года терапии, на 15% в год, а также изменение частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом и снижение временного горизонта исследования до 3 лет. Анализ проводили с дисконтированием на 3,5% в год.

Результаты. Анализ показал, что назначение режима, включающего венетоклакса, позволяет снизить объем затрат в среднем на 31,3% по сравнению с ибрутинибом (объем затрат за 4 года в расчете на 1 пациента – 13 341 млн руб. и 19 413 млн руб. соответственно). Анализ чувствительности продемонстрировал надежность полученных результатов (при всех проанализированных вариантах моделирования, включая варианты с увеличением цены венетоклакса на 15%, снижением цены ибрутиниба на 30% и снижением временного горизонта исследования до 3 лет, комбинация венетоклакса + ритуксимаб обеспечивает снижение затрат на 1,9–41,0%).

Выводы. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом снизить объем затрат, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов. Основной вклад в снижение затрат вносит тот факт, что терапия венетоклаксом и ритуксимабом при отсутствии прогрессирования прекращается через 2 года после начала лечения, а не проводится до утраты ответа, как в случае ибрутиниба.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, венетоклакс, ритуксимаб, ибрутиниб, эффективность затрат.

Для цитирования: Рудакова А.В., Стругов В.В. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 29–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397

Original Article

The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab

Alla V. Rudakova^{✉1}, Vladimir V. Strugov²

¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

✉alla.rudakova@pharminnotech.com

Abstract

Background. Current treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia implies the use of regimens that include innovative drugs such as ibrutinib and a combination of venetoclax with rituximab. Herewith the combination of venetoclax with rituximab provides a high rate of eradication of minimal residual disease and, in contrast to ibrutinib, in the standard version it is canceled after 2 years from the start of therapy.

Aim. Evaluation of the cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax + rituximab and ibrutinib.

Materials and methods. The evaluation was carried out from a position of the health care system using the Markov model. The study's time horizon was 4 years. There were no statistically significant differences in overall and progression-free survival according to data of an indirect comparison of the study MURANO for the combination of venetoclax + rituximab and the studies RESONATE and HELIOS for ibrutinib. Venetoclax price (excluding VAT) used for calculation was corresponded to the manufacturer's price list and it was: film coated tablets, 10 mg №14 – 5830.2 rubles; 50 mg №7 – 14 576.86 rubles; 100 mg №7 – 29 152.65 rubles; 100 mg №14 – 58 306.37 rubles; 100 mg №112 – 466 446.67 rubles. Prices for rituximab and ibrutinib were corresponded to a median of the prices quoted. In all cases the analysis considered VAT and weighted average wholesale surcharge given population size in the Russian Federation. In the base case, costs of therapy after a transition to progression were not considered. When carrying out the sensitivity analysis, the option of monotherapy with venetoclax in patients who had progression on ibrutinib and monotherapy with ibrutinib in patients who had progression on venetoclax + rituximab was also evaluated. As part of the sensitivity analysis, a decrease and increase in the price of venetoclax by 15% and a decrease in the price of ibrutinib by 30% were also evaluated. In addition, an increase in a proportion of patients who moved to progression followed venetoclax withdrawal after 2 years of therapy was evaluated, by 15% per year, as well as a change in a frequency of progression by 15% compared with the base case and a decrease in the study's time horizon to 3 years. The analysis was performed with discounting at 3.5% per year.

Results. The analysis showed that the use of a regimen that includes venetoclax reduces the cost volume by on average of 31.3% compared to ibrutinib (the cost volume for 1 patient per 4 years – 13.341 million rubles and 19.413 million rubles, respectively). The sensitivity analysis demonstrated a reliability of the data obtained (with all analyzed modeling options, including options with an increase in venetoclax price by 15%, a decrease in ibrutinib price by 30% and a decrease in the study's time horizon to 3 years, the combination of venetoclax + rituximab reduces costs by 1.9–41.0%).

Conclusions. Treatment of relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab is comparable in clinical efficacy with ibrutinib monotherapy and can reduce the cost and, therefore, increase the availability of innovative therapy for this group of patients. The main contribution to cost reduction is made by the fact that treatment with venetoclax and rituximab in the absence of progression stops 2 years after the start of treatment, and is not performed until the response is lost, as in the case of ibrutinib.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, rituximab, ibrutinib, cost-effectiveness.

For citation: Rudakova A.V., Strugov V.V. The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 29–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397

К числу режимов терапии рецидивирующего или рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у пациентов любого возраста относятся терапия комбинацией венетоклакса и ритуксимаба и монотерапия ибрутинибом [1].

При этом комбинация венетоклакса с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту эрадикации минимальной остаточной болезни, сохраняющуюся с течением времени [2]. В соответствии с инструкцией данный режим может быть отменен у пациентов с отсутствием прогрессирования по истечении 2 лет с момента начала терапии.

Эффективность ибрутиниба при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ оценивалась в открытом клиническом исследовании III фазы RESONATE, в котором ибрутиниб сравнивали с офатумумабом [3]. Эффективность комбинации венетоклакса и ритуксимаба оценивалась в открытом исследовании III фазы MURANO, в котором данная комбинация сравнивалась с комбинацией бендамустина и ритуксимаба [2].

Кроме того, в исследовании HELIOS оценивали сравнительную эффективность комбинации ибрутиниба с ритуксимабом и бендамустина с ритуксимабом [4]. На основании результатов исследований RESONATE и HELIOS проведено

непрямое сравнение монотерапии ибрутинибом и комбинации бендамустина и ритуксимаба [5]. Анализ показал, что отношение шансов (ОШ) выживаемости без прогрессирования на монотерапии ибрутинибом по сравнению с комбинацией бендамустина и ритуксимаба составляет 7,52 (95% доверительный интервал – ДИ 4,72–11,99), а ОШ общей выживаемости – 2,24 (95% ДИ 1,14–4,4) [5].

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

В исследовании MURANO анализ, проведенный после корректировки и отбора пациентов, обеспечивших полное соответствие характеристик, влияющих на эффективность терапии в сравниваемых популяциях, показал, что данные варианты терапии статистически значимо не различаются по эффективности как в отношении выживаемости до прогрессирования (PFS), так и в отношении общей выживаемости (OS); табл. 1 [6].

Как следует из табл. 1, ибрутиниб характеризуется отсутствием статистически значимых различий с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб как в отношении критерия выжи-

Таблица 1. Эффективность терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ (сетевой метаанализ, скорректированный для комбинации венетоклакс + ритуксимаб в отношении популяции, аналогичной включенной в исследование RESONATE) [6]
Table 1. Efficacy of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia – CLL (network meta-analysis, adjusted to a combination of venetoclax + rituximab in the population similar to that included in the study RESONATE) [6]

Исследование	Группы сравнения	PFS (ОШ, 95% ДИ)	OS (ОШ, 95% ДИ)
MURANO	Венетоклакс + ритуксимаб vs бендамустин + ритуксимаб	0,19 (0,13–0,28)	0,48 (0,25–0,90)
RESONATE+HELIOS	Ибрутиниб vs бендамустин + ритуксимаб	0,13 (0,083–0,211)	0,45 (0,23–0,88)

Таблица 2. Затраты на терапию (тыс. руб.) рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ в расчете на 1 пациента (базовый вариант)
Table 2. The cost of treatment (thousand rubles) for relapsed/refractory CLL per patient (base case)

Параметры, тыс. руб.	Венетоклакс + ритуксимаб	Ибрутиниб	Различие (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб), тыс. руб. (%)
Затраты на венетоклакс в фазу титрования	311,999	0	311,999
Затраты на таргетные препараты (1-й год)	6820,529	6079,610	740,919
Затраты на ритуксимаб с учетом введения	716,115	0	716,115
Общие затраты на препараты за 1-й год	7848,643	6079,610	1769,033 (+29,1)
Затраты на таргетные препараты за 2-й год	5453,899	4861,438	592,461 (+12,2)
Затраты на таргетные препараты за 3-й год	0	4388,776	-4388,776 (-100)
Затраты на таргетные препараты за 4-й год	0	4067,233	-4067,233 (-100)
Затраты на коррекцию нежелательных явлений	38,942	16,279	22,663
Общие затраты на терапию за 4 года	13 341,484	19 413,337	-6071,853 (-31,3)

Таблица 3. Различие в затратах (тыс. руб./пациента) при назначении режима, включающего венетоклакс и ритуксимаб, по сравнению с монотерапией ибрутинибом при терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ (анализ чувствительности)
Table 3. The difference in costs (thousand rubles/patient) at the use of a regimen that includes venetoclax and rituximab, compared with ibrutinib monotherapy in the treatment of relapsed/refractory CLL (sensitivity analysis)

Вариант	Показатели, тыс. руб. (%)
Базовый вариант	-6071,853 (-31,3)
Снижение цены венетоклакса на 15%	-7959,817 (-41,0)
Увеличение цены венетоклакса на 15%	-4183,889 (-21,6)
Снижение цены ибрутиниба на 30% по сравнению с зарегистрированной ценой	-252,736 (-1,9)
Увеличение частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения	-5580,090 (-30,0)
Снижение частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения	-6563,616 (-32,5)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – монотерапии венетоклаксом	-7751,609 (-31,4)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – монотерапии венетоклаксом с прогрессированием заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом у 15% пациентов в год	-7671,644 (-31,1)
Снижение временного горизонта исследования до 3 лет	-2004,620 (-13,1)

ваемости без прогрессирования (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,78–2,61), так и в отношении общей выживаемости (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,42–2,73) [6].

Целью исследования являлась оценка фармакоэкономической эффективности терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом.

Материалы и методы

Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты. Продолжительность цикла терапии принимали равной 28 дням. Временной горизонт исследования в базовом варианте составил 4 года. В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант со снижением временного горизонта исследования до 3 лет.

Модель предполагала наличие трех постоянных клинических состояний: без прогрессирования, прогрессирование и смерть пациента.

С учетом сопоставимой клинической эффективности комбинации венетоклакс + ритуксимаб с монотерапией ибрутинибом, при проведении оценки использовался метод минимизации затрат.

В базовом варианте вероятность прогрессирования заболевания соответствовала результатам исследования RESONATE. Поскольку темпы прогрессирования ХЛЛ в исследованиях RESONATE и MURANO несколько различались, при проведении анализа чувствительности оценивались также варианты со снижением и увеличением частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом.

При проведении анализа учитывали, что режим, включающий венетоклакс ± ритуксимаб, назначается до прогрессирования или на период, не превышающий 2 лет.

В базовом варианте затраты на терапию пациентов после перехода к прогрессированию не учитывали. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант,

предполагающий назначение после перехода к прогрессированию монотерапии венетоклаксом в группе ибрутиниба и ибрутинибом – в группе венетоклакс + ритуксимаб [7].

В рамках анализа чувствительности оценивались также снижение и увеличение цены венетоклакса на 15% и снижение цены ибрутиниба на 30%. Кроме того, оценивали увеличение доли пациентов, переходящих к прогрессированию после отмены венетоклакса через 2 года терапии, на 15% в год.

Цена венетоклакса, использованная при расчете (без НДС): таблетки, покрытые п/о, 10 мг №14 – 5830,2 руб.; 50 мг №7 – 14 576,86 руб.; 100 мг №7 29 152,65 руб.; 100 мг №7 – 58 306,37 руб.; 100 мг №112 – 466 446,67 руб. При проведении анализа учитывали НДС и средневзвешенную оптовую надбавку с учетом численности населения в Российской Федерации (11,83%).

Затраты на ритуксимаб рассчитывались на основе медианы зарегистрированных цен (114,87 руб./мг) с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ.

Цена ибрутиниба соответствовала зарегистрированной цене (капсулы 140 мг №90 – 445 474,54 руб.) с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ.

При расчете учитывали затраты на коррекцию наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии 3-й степени тяжести и выше – нейтропении (5,7% для комбинации венетоклакса с ритуксимабом и 19,5% для ибрутиниба); тромбоцитопении (5,7% для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 5,6% для ибрутиниба); анемии (10,8% для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 4,6% для ибрутиниба); пневмонии (5,2% для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 6,7% для ибрутиниба) [2, 3]. Затраты на коррекцию нежелательных реакций рассчитывались на основе тарифов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2018 г. При коррекции нейтропении предполагали введение 30 млн МЕ филграстима (Лейкостима) в

течение 10 дней с госпитализацией пациента. При проведении анализа не учитывались затраты на коррекцию реже встречающихся осложнений, таких как артериальная гипертония, диарея, артралгии, дерматиты и пр.

Анализ проводили с дисконтированием на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа затрат при терапии пациентов комбинацией венетоклак + ритуксимаб и ибрутинибом представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что назначение пациентам с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ терапии венетоклак + ритуксимаб позволит снизить затраты по сравнению с ибрутинибом на 31%. Вследствие этого при фиксированном бюджете число пациентов, которым может быть назначена эффективная инновационная терапия, увеличится на 45,5%.

Анализ чувствительности результатов к изменениям параметров моделирования представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при всех проанализированных вариантах моделирования, включая варианты с увеличением цены венетоклакса на 15%, снижением цены ибрутиниба на

30% и снижением временного горизонта исследования до 3 лет, комбинация венетоклак + ритуксимаб обеспечивает снижение затрат на 1,9–41,0%.

Выводы

Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом снизить объем затрат, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов. Основной вклад в снижение затрат вносит тот факт, что терапия венетоклаксом и ритуксимабом при отсутствии прогрессирования прекращается через 2 года после начала лечения, а не проводится до утраты ответа, как в случае ибрутиниба.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2018 – February 12, 2018. NCCN.org
2. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107–20.
3. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018; 32: 83–91.
4. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200–11. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00465-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00465-9)
5. Hillmen P, Fraser G, Jones J et al. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. *Blood* 2015; 126: 2944.
6. National Institute of Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097]. *Committee Papers*. 25.10.2018.
7. National Institute of Health and Care Excellence. Lead team presentation. Venetoclax with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097] – STA. 1st Appraisal Committee meeting. Lead team: Derek Ward and David Chandler ERG: Warwick Evidence. Technical team: Julia Sus and Sally Doss. 27 September 2018.

Информация об авторах / Information about the authors

Рудакова Алла Всеволодовна – д-р фармацевт. наук, проф. каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПбФУ. E-mail: alla.rudakova@pharminnotech.com

Стругов Владимир Владимирович – науч. сотр. НИЛ онкогематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Alla V. Rudakova – D. Sci. (Pharmaceut.), Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. E-mail: alla.rudakova@pharminnotech.com

Vladimir V. Strugov – Res. Officer, Almazov National Medical Research Centre

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019