

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения лекарственных препаратов обинутузумаб и ибрутиниб при хроническом лимфоцитарном лейкозе в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами

Е. В. Деркач¹, В. К. Федяева^{1,2}, О. Ю. Реброва^{1,2,3}, Е. А. Никитин^{4,5}

¹ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

² Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁵ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия

Цель. Провести оценку экономической целесообразности применения лекарственных препаратов обинутузумаб и ибрутиниб при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) в рамках обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами.

Методы. На основании данных клинических исследований и регистра пациентов с ХЛЛ построена модель для оценки влияния на бюджет программы семи высокочрезвычайных нозологий (7ВЗН) включения в нее новых препаратов – обинутузумаба и ибрутиниба. В модели учитывались затраты на лекарственные препараты, предоставляемые в рамках федеральной программы, и были проведены расчеты как числа пациентов, получающих доступ к новым препаратам при разных вариантах расширения перечня лекарственных препаратов программы, так и дополнительных расходов, связанных с применением этих препаратов при моделируемых изменениях перечня. Временной горизонт модели – 3 года.

Результаты. Включение в программу 7ВЗН новых препаратов обинутузумаба и ибрутиниба позволит обеспечить доступ к эффективной терапии 652, 1328 и 2014 больных ХЛЛ в 1-й, во 2-й и в 3-й год действия программы, соответственно. В условиях включения в программу только одного из новых препаратов, бремя для бюджета программы 7ВЗН начиная со 2-го года будет меньшим на 482 млн руб. (на 12,4%), а на 3-й год - на 2407 млн руб. (на 41,5%) при реализации стратегии с обинутузумабом по сравнению со стратегией с ибрутинибом; при этом данная стратегия позволит обеспечить доступность эффективного лечения большему числу больных ХЛЛ, чем при включении в программу только ибрутиниба.

Заключение. В случае включения в программу 7ВЗН новых препаратов для лечения больных ХЛЛ дополнительные затраты, связанные с использованием обинутузумаба, в отдаленной перспективе будут ниже по сравнению с затратами, связанными с использованием ибрутиниба.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический лимфоцитарный лейкоз, обинутузумаб, ибрутиниб, не прямое сравнение эффективности, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет.

A Comparative Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in a Program of Access to High-Cost Medicines

E. V. Derkach¹, V. K. Fedyayeva^{1,2}, O. Yu. Rebrova^{1,2,3}, E. A. Nikitin^{4,5}

¹ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

² Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Goal. To evaluate economic efficiency of the use of obinutuzumab and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL) within the framework of access to high-cost medicines.

Methods. A model was created to assess budgetary changes of the program of seven high-cost diseases (7HCD) after the inclusion of new drugs, i. e. obinutuzumab and ibrutinib. The model was based on clinical studies and a registry of patients with CLL, and considered costs of medications offered within the federal program. The number of patients who would gain access to new drugs in various versions of expanded list of medications was calculated, as well as additional costs associated with the use of these drugs in the changed modeled lists. The time horizon of the model was 3 years.

Results. The inclusion of new drugs (obinutuzumab and ibrutinib) into 7HCD program would enable to effectively treat 652, 1328 and 2014 patients with CLL in the first, second and third year of the program, respectively. A separate modeling of costs for each of the new drugs showed that the burden of obinutuzumab was 482 million RUB (12,4%) lower for the budget of 7HCD program starting from the second year, and 2407 million RUB (41,5%) lower at the third year, compared with ibrutinib. This in turn will enable to provide effective treatment to a higher number of patients with CLL.

Conclusion. If 7HCD program will be expanded with new drugs for patients with CLL, additional costs connected with the use of obinutuzumab will be lower in a long-term perspective compared to costs associated with the use of ibrutinib.

KEYWORDS: chronic lymphocytic leukemia, obinutuzumab, ibrutinib, indirect comparison of efficiency, pharmacoeconomics, budget impact analysis

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – наиболее распространенный вид лейкозов в странах Европы и Северной Америки: на его долю приходится около 30% всех лейкозов. Частота его в европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 65 лет она достигает 20:100 000, а среди лиц старше 80 лет возрастает до 30:100 000 и более в год. Медиана возраста на момент установления диагноза составляет в европейских странах 69 лет. В России ХЛЛ выявляется реже, и медиана возраста на момент установления диагноза ниже, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян [1].

Хромосомные нарушения в лимфоцитах могут не выявляться на ранних стадиях заболевания и обнаруживаться лишь по мере его прогрессирования. Наиболее неблагоприятным фактором считается делеция в 17-й хромосоме (17p), встречающаяся у 5–8% нелеченых больных ХЛЛ [2] и обуславливающая резистентность к химиотерапии и химиоиммунотерапии [3]. Данная делеция почти всегда затрагивает участок гена 17p13, отвечающий за синтез важного тумор-супрессивного белка TP53. Мутация TP53 обнаруживается у 4–37% больных ХЛЛ и ассоциирована с очень плохим прогнозом [4]. При наличии делеции 17p в более чем 80% случаев обнаруживается и мутация TP53. В отсутствие делеции 17p мутация TP53 редка, но столь же неблагоприятна в отношении резистентности к химиотерапии и общей выживаемости [5].

В последние годы интенсивное развитие получили лекарственные препараты т.н. таргетной терапии ХЛЛ. Они оказывают воздействие исключительно на опухолевые клетки, практически не повреждая нормальные ткани. К таким препаратам относятся, в частности, моноклональные антитела (например, ри-

туксимаб, обинутузумаб) и ингибиторы тирозинкиназ (например, ибрутиниб).

Основные критерии, определяющие выбор тактики ведения пациента, включают: наличие/отсутствие факторов неблагоприятного прогноза, возраст больного и наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний и другие факторы. Первичным больным высокого риска (с делецией 17p/мутацией TP53 или с рефрактерностью к флударабину) показана аллогенная трансплантация костного мозга – метод, который в нашей стране, к сожалению, может быть предложен лишь единичным пациентам. В качестве альтернативных вариантов лечения, в том числе больных с рефрактерностью к флударабину, рассматриваются монотерапия алемтузумабом, назначение высоких доз кортикостероидов в сочетании с моноклональными антителами, иммунохимиотерапия. Наиболее доступным подходом в настоящее время стало применение высоких доз метилпреднизолона в сочетании с ритуксимабом (режим RHDMP). В данной группе больных оказался высокоэффективен новый препарат ибрутиниб (Ibr) [1, 6].

Основными режимами, применяющимися в первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом, являются: «золотой стандарт» – флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (режим FCR), а также менее эффективный, но и менее токсичный режим – бендамустин в сочетании с ритуксимабом (режим BR) [1].

У больных преклонного возраста с коморбидностью с точки зрения токсичности возможно применение дозоредуцированного режима FCR (FCR-Lite) или хлорамбуцила в сочетании с ритуксимабом (режим R-Clb), а также монотерапии хлорамбуцилом (Clb). В Европе и США терапией выбора для данной категории пациентов уже признается комбинация обину-

тузумаба с хлорамбуцилом (режим G-C1b), значимо превосходящая другие режимы по эффективности [1].

Длительность первой линии терапии ХЛЛ составляет обычно 6 месяцев (за исключением использования ибрутиниба, терапия которым осуществляется непрерывно до момента прогрессирования). В случае развития раннего рецидива (< 24 месяцев) рекомендуется включить пациента в группу высокого риска и затем вести его, следуя соответствующим рекомендациям. При позднем рецидиве в качестве терапии второй линии можно вернуться к первоначальной схеме. В терапии рецидивов рекомендуется применять ибрутиниб [1].

Больные ХЛЛ имеют право на бесплатное получение лекарств в рамках программы семи высокочастотных нозологий (7ВЗН). Согласно перечню программы [7], больным ХЛЛ могут быть бесплатно предоставлены два препарата: ритуксимаб и флударабин, применение которых обосновано качественными научными данными и представлено в клинических рекомендациях [1].

Использование препаратов ибрутиниб и обинутузумаб в настоящее время ограничено и предоставляется только в рамках региональных бюджетов или клинических исследований. Ибрутиниб в 2015 г. вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), но так же, как обинутузумаб, пока не доступен в рамках программы 7ВЗН.

Целью настоящего исследования была оценка экономической целесообразности применения лекарственных препаратов обинутузумаб и ибрутиниб при хроническом лимфоцитарном лейкозе в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами.

Гипотеза исследования заключалась в следующем: включение в программу 7ВЗН новых препаратов – обинутузумаба и ибрутиниба – потребует дополнительных расходов программы 7ВЗН, однако в отдаленной перспективе дополнительные затраты, связанные с использованием обинутузумаба, будут ниже по сравнению с затратами, связанными с использованием ибрутиниба.

МЕТОДИКА

Анализ влияния на бюджет программы 7ВЗН использования обинутузумаба и ибрутиниба у больных ХЛЛ выполнен в марковской модели; моделируемый период – 3 года.

В модели сравниваются четыре стратегии, в каждой из которых прогнозируются последствия соответствующего варианта изменения программы 7ВЗН:

- стратегия «7ВЗН» – базовая; описывает расходы на популяцию больных ХЛЛ в рамках действующего на момент выполнения исследования нормативного обеспечения программы;

- стратегия «7ВЗН + G» – описывает прогнозируемое изменение расходов программы в случае включения в нее препарата обинутузумаб;
- стратегия «7ВЗН + Ibr» – описывает прогнозируемое изменение расходов программы в случае включения в нее препарата ибрутиниб;
- стратегия «7ВЗН + G + Ibr» – описывает прогнозируемое изменение расходов программы в случае включения в нее обоих препаратов.

Оценка расходов выполнена с соблюдением следующих условий:

- в отношении части впервые выявленных больных, имеющих медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, применяется выжидательная тактика (лечение не проводится);
- новые препараты, будучи включенными в программу 7ВЗН, вытесняют другие виды лечения у 25,0% больных ХЛЛ в соответствующих терапевтических группах (указанная доля является допущением, сформулированным по результатам экспертной оценки);
- обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом¹ преимущественно применяется у ранее не леченых больных с коморбидностью (в том числе преклонного возраста), однако, согласно инструкции, возможно применение препарата у всех пациентов, которым показана терапия ХЛЛ первой линии;
- ибрутиниб применяется в первой линии терапии в группе высокого риска, а во второй линии – у всех больных.

Для прогнозирования изменений в расходах бюджета программы было определено число пациентов, которым могут быть назначены новые лекарственные препараты вместо применяющихся в настоящее время.

Начальной точкой модели является совокупность случаев впервые выявленного ХЛЛ, при котором показано начало терапии (рис. 1). Моделью предусмотрено три возможных состояния: исходное – «без прогрессирования», промежуточное – «прогрессирование» и конечное – «смерть». В состоянии без прогрессирования пациенты находятся в период проведения первой линии терапии и в течение последующего наблюдения до момента развития рецидива заболевания. Переход пациента в состояние прогрессирования подразумевает начало второй линии терапии и последующее наблюдение. Пациенты могут оставаться в одном и том же состоянии в течение нескольких циклов. Из любого состояния возможен переход в конечное – смерть. Продолжительность цикла – 1 год.

Вероятности переходов между состояниями (табл. 1) определены на основании предположения, что 3-летняя вероятность отсутствия событий (смерти или прогрессирования) в когорте составляет 45,21%, веро-

¹ Обинутузумаб назначается в сочетании с хлорамбуцилом.

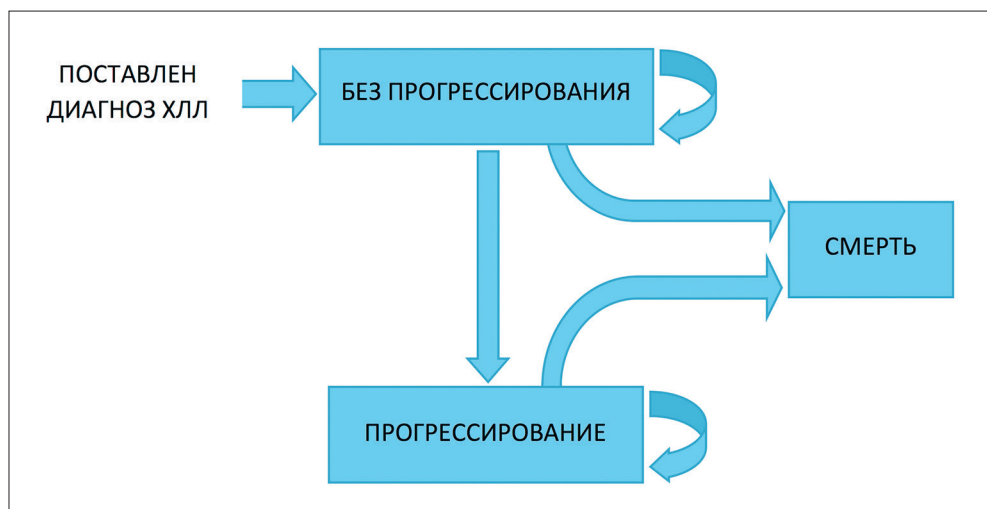


Рис. 1. Структура марковской модели.

Таблица 1. Вероятности перехода из одного состояния в другое в марковской модели

Время в модели	Без прогрессирования	Прогрессирование	Смерть
Начальная точка	1,00	0,00	0,00
Конец 1-го года	0,77	0,20	0,04
Конец 2-го года	0,59	0,34	0,07
Конец 3-го года	0,45	0,44	0,11

ятность смерти – 11,35%; эти показатели были определены с учетом данных регистра [8]. Также мы приняли допущение о равных вероятностях перехода из одного состояния в другое для ибрутиниба и обинутузумаба; основанием тому были результаты ранее выполненного нами непрямого сравнения эффективности двух рассматриваемых препаратов через общую технологию сравнения – использование хлорамбуцила [19, 20]. Непрямое сравнение показало отсутствие статистически значимых различий между ибрутинибом и обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом по трем критериям эффективности: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, достижение частичного ответа. При этом популяция, на которой изучалась эффективность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом, включала все группы пациентов (как высокого, так и низкого риска), а популяция в исследовании ибрутиниба исключала пациентов высокого риска, в связи с чем можно обоснованно предполагать, что обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом может оказаться более эффективным, чем ибрутиниб, при проведении прямого сравнения на идентичных популяциях больных ХЛЛ. Полное описание выполненного непрямого сравнения представлено в приложении.

В каждом цикле в начальную точку модели «входят» новые пациенты, количество которых соответствует числу случаев впервые выявленного ХЛЛ, при котором показано начало терапии. Расчет этого показателя выполнен по формуле:

$$A = B \times C \times (1 - D), \quad (1)$$

где A – число случаев впервые выявленного ХЛЛ, при котором показано начало терапии, B – заболеваемость населения РФ злокачественными новообразованиями (ЗНО) лимфатической и кроветворной ткани (С81-96), C – доля случаев ХЛЛ (С91.1) в структуре заболеваемости ЗНО лимфатической и кроветворной ткани, D – доля случаев медленно прогрессирующего ХЛЛ, при котором рекомендована выжидательная тактика.

Источником информации служили данные статистики онкологической заболеваемости за 2014 г., согласно которой в РФ было зарегистрировано 24 325 новых случаев ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (С81-96) [9]. Доля случаев ХЛЛ в данной группе случаев принята равной 23,10% на основании результатов выборочного исследования структуры заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной тканей [10]. На основании литературных данных [1] частота медленно прогрессирующего течения ХЛЛ принята равной 40%.

Как показали расчеты, выполненные по формуле 1, в каждом цикле в модель «входят» 3 619 новых случаев ХЛЛ, при которых показано начало лечебных мероприятий; следовательно, за 3 года наблюдения число пациентов в модели должно составить 10 857 человек. Полученное в марковской модели распределение пациентов с ХЛЛ по состояниям в 1-й, 2-й и 3-й годы представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов с ХЛЛ по состояниям марковской модели в 1-й, 2-й и 3-й годы

Группа пациентов	1-й год			2-й год			3-й год		
	БП	П	С	БП	П	С	БП	П	С
Пациенты 1-го года после начала терапии	3619	–	–	3619	–	–	3619	–	–
Пациенты 2-го года после начала терапии	–	–	–	2778	699	142	2778	699	142
Пациенты 3-го года после начала терапии	–	–	–	–	–	–	2132	1208	279

Примечание: БП – без прогрессирования, П – прогрессирование, С – смерть.

Для оценки расходов в модели определена частота использования различных режимов терапии ХЛЛ в трех группах пациентов, выделяемых по следующим признакам:

- ХЛЛ высокого риска;
- преклонный возраст (≥ 65 лет), коморбидность;
- молодой возраст (< 65 лет), хороший соматический статус.

По литературным данным, на момент начала лечения признаки высокого риска выявляются у 10,0%

больных ХЛЛ всех возрастных групп [11]; соответственно, данная частота была использована в модели (табл. 3). Доля лиц моложе 65 лет в российском регистре больных ХЛЛ составляет около 62% [8]. Мы предположили, что среди молодых пациентов частота отсутствия сопутствующей патологии выше, чем в общей популяции (17,18% по данным регистра [8]) и в базовой модели приняли ее равной 50,0%. На основании этих данных доля лиц молодого возраста с хорошим соматическим статусом была рассчитана по формуле:

Таблица 3. Структура популяции больных ХЛЛ

Группа	Доля в общей популяции больных ХЛЛ
Высокий риск	10,00
Преклонный возраст, коморбидность	62,10
Молодой возраст, хороший соматический статус	27,90
Всего	100,00

Таблица 4. Схемы терапии, учтенные в модели, и частота (%) их применения

Группа пациентов	Режим	Частота использования режимов терапии ХЛЛ в зависимости от варианта изменения программы 7ВЗН							
		Первая линия				Вторая линия			
		7ВЗН	7ВЗН+G	7ВЗН+lbr	7ВЗН+G+lbr	7ВЗН	7ВЗН+G	7ВЗН+lbr	7ВЗН+G+lbr
Высокий риск	RHDMP	60	60 (45)*	45	45	–	–	–	–
	G-Clb	–	– (25)*	–	– (12,5)*	–	–	–	–
	lbr	–	–	25	25 (12,5)*	–	–	25	25
	другие	40	40 (30)*	30	30	100	100	75	75
	Итого	100	100	100	100	100	100	100	100
Преклонный возраст, коморбидность	FCR-L	50	37,5	50	37,5	50	50	37,5	37,5
	R-Clb	20	15	20	15	20	20	15	15
	Clb	20	15	20	15	20	20	15	15
	G-Clb	–	25	–	25	–	–	–	–
	lbr	–	–	–	–	–	–	25	25
	другие	10	7,5	10	7,5	10	10	7,5	7,5
	Итого	100	100	100	100	100	100	100	100
Молодой возраст, хороший соматический статус	FCR	90	90 (67,5)*	90	90 (67,5)*	50	50	37,5	37,5
	BR	10	10 (7,5)*	10	10 (7,5)*	50	50	37,5	37,5
	G-Clb	–	– (25)*	–	– (25)*	–	–	–	–
	lbr	–	–	–	–	–	–	25	25
	другие	–	–	–	–	–	–	–	–
	Итого	100	100	100	100	100	100	100	100

Примечание: RHDMP: ритуксимаб + метилпреднизолон; FCR / FCR-L: ритуксимаб + флударабин + циклофосфамид; R-Clb: ритуксимаб + хлорамбуцил BR: ритуксимаб + бендамустин; lbr: ибрутиниб; G-Clb: обинутузумаб + хлорамбуцил

* в скобках указана частота использования препаратов в дополнительном анализе (при назначении обинутузумаба согласно инструкции)

$$E = (1 - F) \times G \times H, \quad (2)$$

где E – доля лиц молодого возраста с хорошим соматическим статусом; F – доля лиц с высоким риском; G – доля лиц моложе 65 лет; H – вероятность отсутствия сопутствующей патологии среди лиц моложе 65 лет.

Структура популяции больных ХЛЛ, определенная с учетом описанных выше допущений, представлена в таблице 3.

Для оценки расходов на лекарственную терапию мы предусмотрели в модели несколько возможных режимов терапии для каждой из трех групп пациентов. Частоты использования различных режимов терапии, принятые в модели, представлены в таблице 4. Для базовой модели (7ВЗН без изменений) были выбраны схемы, имеющие наибольшую доступность в реальной практике, с учетом клинических рекомендаций, публикаций специалистов, посвященных данной проблеме, и данных реальной практики [1, 6, 8].

Методика расчета затрат

Расчет затрат выполнен с позиции бюджета программы 7ВЗН. Затраты на лекарственную терапию и медицинскую помощь, финансируемые из других источников, не учитывались. В базовой модели (7ВЗН без изменений) учтены расходы на лекарственные препараты, включенные в программу на момент проведения исследования: ритуксимаб и флударабин. В прогностических моделях (7ВЗН + G, 7ВЗН + Ibr, 7ВЗН + G + Ibr) дополнительно учтены расходы на препараты обинутузумаб или ибрутиниб, соответственно.

Данные о ценах на лекарственные препараты, которые учитываются в настоящей модели, представлены в таблице 5. Источником сведений о ценах на ритуксимаб, флударабин и ибрутиниб², входящие в перечень ЖНВЛП [7], служил Государственный реестр предельных отпускных цен производителя; использовались цены без НДС и дополнительных наценок. По состоянию на момент проведения исследования препарат обинутузумаб не входил в перечень ЖНВЛП, и его цена определялась по данным сайта госзакупок (<http://zakupki.gov.ru>) за вычетом оптовой надбавки

(10%) и НДС (10%). При анализе данных завершенных аукционов (за период 01.01.2015 – 01.01.2016) использовалась цена, указанная в договоре закупки³. В каждом случае в исследование брали средние значения цен из указанных источников.

Схемы использования препаратов, на основании которых рассчитано их потребление (в мг), представлены в таблице 6. При расчете затрат на каждый цикл модели (1 год) принималось, что все пациенты получают лечение в полном объеме: продолжительность применения всех режимов, кроме ибрутиниба, составляет примерно 6 месяцев, т. е. половину одного цикла в марковской модели; использование ибрутиниба продолжается в течение полного цикла модели.

Затраты на когорту рассчитаны с учетом вероятности использования каждого режима (см. табл. 4).

Результаты анализа влияния на бюджет приведены в виде ожидаемых расходов бюджета программы 7ВЗН за каждый год в течение 3-летнего моделируемого периода как с включением новых препаратов в программу, так и без них; представлены результаты для двух вариантов использования новых препаратов:

- в базовом анализе рассматривается использование обинутузумаба у ранее не леченых больных с коморбидностью (в том числе преклонного возраста); при этом ибрутиниб применяется в первой линии в группе высокого риска и во второй линии – у всех больных;
- в дополнительном анализе рассматривается использование обоих препаратов в соответствии с инструкцией по применению: обинутузумаб – у всех пациентов, которым показана терапия первой линии, ибрутиниб – в первой линии в группе высокого риска и во второй линии – у всех больных.

Далее проводился анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений входных параметров модели. Эффект увеличения доли лиц преклонного возраста с коморбидностью моделировали путем увеличения до 80,0% частоты сопутствующей патологии у лиц моложе 65 лет. Влияние на результаты показателей выживаемости (общей и беспрогрессивной) оценивали путем изменения по-

Таблица 5. Цены на лекарственные препараты, включенные в расчет затрат

Препарат, единица измерения	Цена за единицу*, руб.	Источник сведений
Ритуксимаб, 1 мг	113,12	Государственный реестр предельных отпускных цен
Флударабин, 1 мг	121,13	Государственный реестр предельных отпускных цен
Обинутузумаб, 1 мг	331,61	Окончательные цены аукционов по проведению государственных закупок
Ибрутиниб, 1 мг	35,36	Государственный реестр предельных отпускных цен

Примечание: *без НДС (10%) и оптовой надбавки.

² Цена (без НДС) упаковки Имбрувика (ибрутиниб) капс. 140 мг, 90 шт. – 445 474,54 руб. Источник: Государственный реестр предельных отпускных цен.

³ Средняя цена (включая НДС и опт. надбавку) упаковки Газива (обинутузумаб) – 401 243,78 руб. Источник: URL: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.

Таблица 6. Описание режимов терапии ХЛЛ, предусмотренных моделью на основании российских клинических рекомендаций [1]

Режим терапии/описание	Длительность терапии	Потребление лекарственных препаратов, предоставляемых в рамках 7ВЗН, в расчете на 1 пациента на период, равный 1 циклу марковской модели (1 год)	
		Количество препарата*, мг	Суммарные затраты на препараты, руб.
RHDMP: Ритуксимаб 375 мг/м ² (дни 1, 8, 15, 22) Метилпреднизолон 1 г/м ² (дни 1–3)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 16 772	1 897 289
FCR–L: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Флударабин 20 мг/м ² (дни 1–3) Циклофосфамид 150 мг/м ² (дни 1–3)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 5358 F: 671	687 344
R–Clb: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Хлорамбуцил 10 мг/м ² (дни 1–7)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 5358	606 078
FCR: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Флударабин 25 мг/м ² (дни 1–3) Циклофосфамид 250 мг/м ² (дни 1–3)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 5358 F: 839	707 660
BR: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Бендамустин 90 мг/м ² (дни 1, 2)	1 курс, включающий 6 циклов по 21 день	R: 5358	606 078
lbr: Ибрутиниб 420 мг, ежедневно Постоянно	Ежедневно, постоянно	lbr: 153 300	5 419 940
G–Clb: Обинутузумаб 1000 мг (дни 1–2, 8, 15 первого цикла); 1000 мг (день 1 следующих циклов) Хлорамбуцил – 0,5 мг/кг (дни 1, 15)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	G: 8000	2 652 851

Примечание: *площадь поверхности тела принята равной 1,86 (соотв. росту 170 см и весу 75 кг); R- ритуксимаб; F – флударабин; G – обинутузумаб; lbr – ибрутиниб.

казателя 3-х летней вероятности отсутствия событий (смерти или прогрессирования) в диапазоне от 30,0% до 60,0%. Также был выполнен анализ чувствительности к изменению цен на ибрутиниб и обинутузумаб в пределах $\pm 20\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовый анализ

В таблице 7 представлено ожидаемое число пациентов, которые могут получить доступ к новым пре-

паратам в случае включения их в программу 7ВЗН. Важно отметить, что увеличение числа больных, получающих эффективное лечение, происходит не за счет возрастания численности участников программы, а в результате замены текущих схем терапии на инновационные (при принятом условии, что на новые препараты будут переведены 25,0% больных соответствующей терапевтической группы). Очевидно, что увеличение числа больных ХЛЛ, получающих более эффективную терапию, достигается в большей степени при стратегиях с обинутузумабом.

Таблица 7. Число пациентов, которые будут охвачены новым лечением при включении новых препаратов в программу (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы)

Стратегия	Ограниченное применение (базовый анализ)			Применение по инструкции (дополнительный анализ)		
	1-й год	2-й год	3-й год	1-й год	2-й год	3-й год
7ВЗН + G	562	993	1324	905	1599	2132
7ВЗН + lbr	90	335	690	90	335	690
7ВЗН + G + lbr	652	1328	2014	905	1774	2609

Примечание: G – обинутузумаб; lbr – ибрутиниб.

Таблица 8. Расходы бюджета программы 7ВЗН до и после включения новых препаратов в программу (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы), млн руб.

Стратегия	Ограниченное применение (базовый анализ)				Применение по инструкции (дополнительный анализ)			
	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года
7ВЗН	2 161	2 161	2 161	6 483	2 161	2 161	2 161	6 483
7ВЗН + G	3 390	3 390	3 390	10 171	4 021	4 021	4 021	12 063
7ВЗН + lbr	2 548	3 872	5 798	12 218	2 548	3 872	5 798	12 218
7ВЗН + G+ lbr	3 778	5 101	7 027	15 906	4 146	5 281	7 063	16 490

Примечание: G – обинутузумаб; lbr – ибрутиниб.

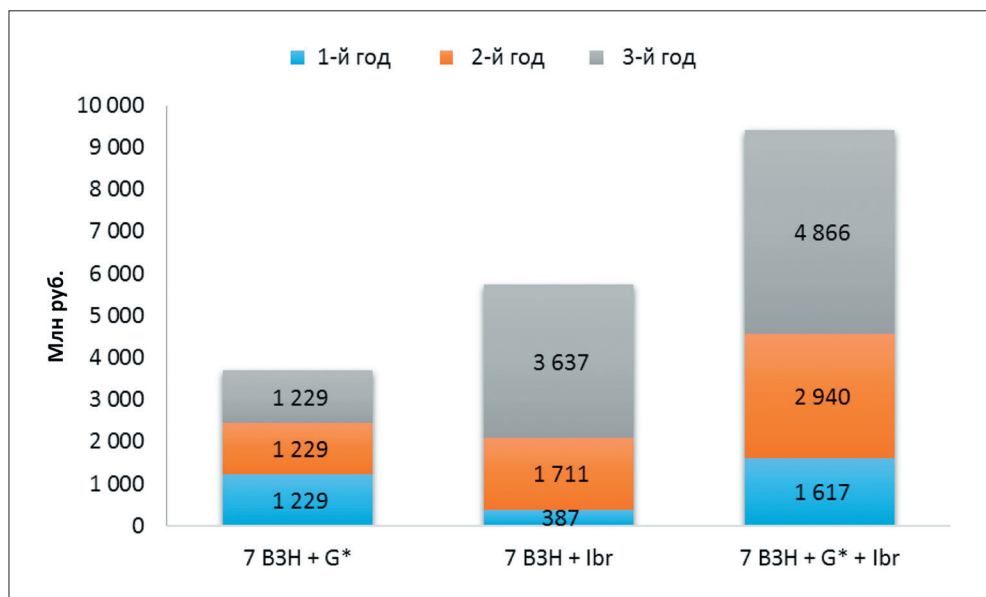


Рис. 2. Влияние на бюджет программы 7ВЗН включения в нее новых лекарственных препаратов (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы), млн руб.

Обозначения: *ограниченное применение; G – обинутузумаб; lbr – ибрутиниб.

По данным моделирования, расходы программы 7ВЗН на больных ХЛЛ составляют 2 161 млн руб. в год (табл. 8). При вариантах с включением в программу ибрутиниба (7ВЗН + lbr, 7ВЗН + G + lbr) с каждым последующим годом бремя для бюджета будет возрастать в связи с необходимостью постоянной терапии. Ежегодная сумма расходов в случае включения в программу только обинутузумаба составит 3 390 млн руб.

На рисунке 2 показаны результаты анализа влияния на бюджет программы 7ВЗН при включении в нее новых препаратов. В 1-й год после включения в программу 7ВЗН двух новых препаратов затраты федерального бюджета возрастут на 1 617 млн руб. Во 2-й год потребуется дополнительно 2 940 млн руб., и на 3-й год дополнительные вложения составят 4 866 млн руб. Суммарно за 3 года размер дополнительных вложений составляет 9 423 млн руб. Включение в программу ибрутиниба в 1-й год потребует наименьших дополнительных вложений (по сравнению со сравниваемыми альтернативами) – 387 млн руб. Однако в последующие годы реализации такой программы потребуется дополнительно 1 711 млн руб., а затем

3 637 млн руб. Совокупно за три года необходимо дополнительно 5 735 млн руб. Включение обинутузумаба в программу потребует ежегодных дополнительных расходов в размере 1 229 млн руб.; соответственно, за три года эти расходы составят 3 688 млн руб.

Если рассматривать вариант включения в программу 7ВЗН только одного из препаратов, то в 1-й год альтернатива с ибрутинибом требует меньших расходов. Но ежегодный прирост размера дополнительных вложений приведет к тому, что со 2-го года они станут выше, чем при стратегии с обинутузумабом. Учитывая, что терапия ибрутинибом предполагает постоянный прием препарата, следует ожидать, что в последующие годы такая тенденция сохранится и эту стратегию следует рассматривать как более затратную в отдаленной перспективе.

Дополнительный анализ

В случае применения новых препаратов в условиях максимальной доступности (во всех терапевтических группах, предусмотренных инструкцией по применению) неизбежно возрастет число лиц, ох-

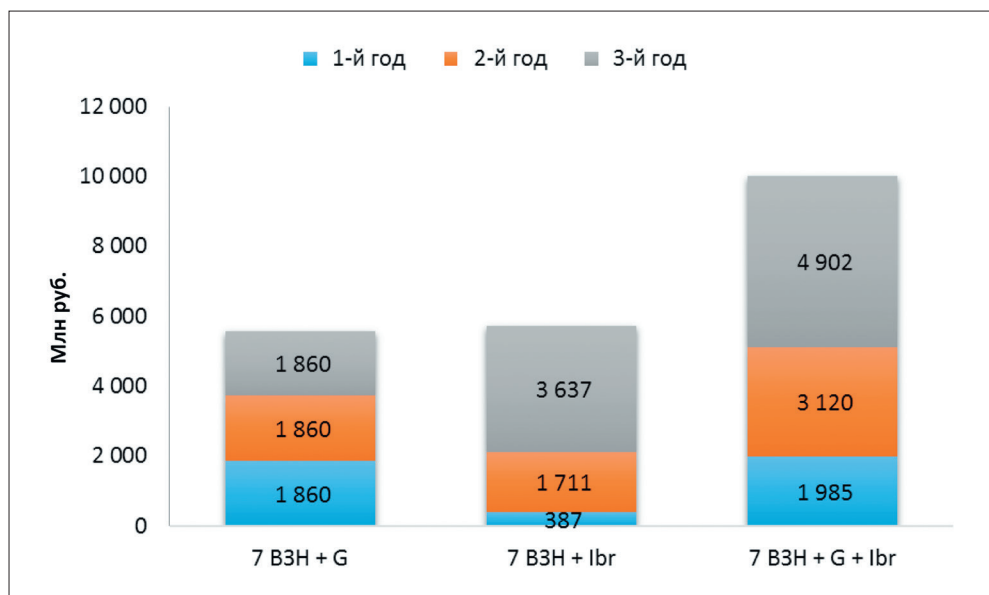


Рис. 3. Влияние на бюджет программы 7ВЗН включения новых лекарственных препаратов в случае их применения по инструкции (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы).

ваченных лечением обинутузумабом (см. табл. 7), и увеличатся дополнительные расходы на реализацию стратегий 7ВЗН + G и 7ВЗН + G + Ibr (по сравнению с расходами на ограниченное применение новых препаратов; см. табл. 8).

На рисунке 3 показаны результаты анализа влияния на бюджет программы 7ВЗН. Суммарный размер дополнительных вложений за 3 года будет сопоставим для стратегий 7ВЗН+G (5 580 млн руб.) и 7ВЗН + Ibr (5 735 млн руб.). При этом в 1-й год после внедрения программы 7ВЗН+Ibr потребуются дополнительно 387 млн руб., что в 5 раз меньше дополнительных вложений при альтернативных стратегиях. На 2-й год внедрения стратегия с ибрутинибом приблизится к стратегии с обинутузумабом по величине дополнительного бремени для бюджета программы, а в 3-й

год стратегия с ибрутинибом будет требовать в 2 раза больше дополнительных средств, чем стратегия с обинутузумабом (3 637 млн против 1 860 млн руб.).

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Изменение входных параметров модели приводит к изменению размера дополнительных расходов программы 7ВЗН, прогнозируемых в случае включения в программу новых препаратов. При этом для 1-го года реализации программы преимущество стратегии с ибрутинибом перед стратегией с обинутузумабом сохраняется как при базовом, так и при дополнительном анализе (табл. 9). Для 2-го года реализации программы выявленное в базовом анализе преимущество стратегии с обинутузумабом сохраняется при всех изменени-

Таблица 9. Влияние изменения входных параметров модели на разницу в дополнительных расходах программы 7ВЗН, обусловленную альтернативными стратегиями 7ВЗН + G и 7ВЗН + Ibr, млн руб. (отрицательное значение свидетельствует о преимуществе стратегии 7ВЗН + G по сравнению с 7ВЗН + Ibr).

Изменение условий модели	Ограниченное применение (базовый анализ)				Применение по инструкции (дополнительный анализ)			
	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года
Исходные значения входных параметров модели	842	-482	-2 407	-2 047	1 473	149	-1 777	-155
Снижение цены обинутузумаба (-20%)	544	-780	-2 705	-2 941	993	-331	-2 257	-1 595
Рост цены обинутузумаба (+20%)	1 140	-184	-2 109	-1 153	1 953	629	-1 297	1 285
Снижение цены ибрутиниба (-20%)	940	-119	-1 659	-838	1 571	512	-1 029	1 054
Рост цены ибрутиниба (+20%)	744	-844	-3 155	-3 256	1 374	-214	-2 525	-1 364
Увеличение доли лиц с коморбидностью (по сравнению с базовым уровнем) до 80%	1 173	-150	-2 076	-1 053	1 508	184	-1 741	-50
Уменьшение показателя БПВ* до 30%	842	-915	-3 462	-3 535	1 473	-284	-2 832	-1 643
Увеличение показателя БПВ* до 60%	842	-146	-1 531	-836	1 473	484	-901	1 056

* БПВ - беспрогрессивная выживаемость.

ях входных параметров модели. К изменениям в пользу обинутузумаба в дополнительном анализе могут привести: снижение цены обинутузумаба на 20%, рост цены ибрутиниба на 20% или снижение показателя беспрогрессивной выживаемости до 30%. Для 3-го года реализации программы преимущество стратегии с обинутузумабом перед стратегией с ибрутинибом сохраняется как в базовом, так и в дополнительном анализе.

Таким образом, результаты базового анализа устойчивы к изменению всех входных параметров, проверяемых в анализе чувствительности. Увеличение доли лиц с коморбидностью не влияет на результаты моделирования ни в базовом, ни в дополнительном анализе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам моделирования, включение обинутузумаба в федеральную программу лекарственного обеспечения позволит обеспечить доступность современной эффективной терапии для большего числа больных ХЛЛ, чем в случае включения в программу ибрутиниба; при этом дополнительные расходы, которые потребуются для реализации измененной программы финансирования, в случае с обинутузумабом будут ниже, начиная со 2-го года (при условии применения препаратов в ограниченных терапевтических группах) или с 3-го года ее действия (при условии применения препаратов по инструкции).

Наша модель основана на ряде допущений, обусловленных дефицитом данных. Допущения связаны, главным образом, с отсутствием данных о структуре популяции больных ХЛЛ в РФ с точки зрения критериев, определяющих выбор режима лекарственной терапии. Если частота наличия показаний к началу терапии и частота неблагоприятных хромосомных нарушений среди больных ХЛЛ описана в научных публикациях [8], то критерии деления пациентов на терапевтические группы по возрасту и наличию сопутствующей патологии однозначно не определены. Специалисты подчеркивают, что цели лечения и мера допустимого риска у пожилых и молодых пациентов разные, при этом коморбидность, если она имеется, оказывает влияние на прогноз у больных ХЛЛ. Однако критерии стратификации больных остаются нечеткими [12]. В нашем исследовании мы разделили популяцию больных ХЛЛ, основываясь на данных российского регистра больных онкогематологическими заболеваниями [8] и приняв возрастную границу равной 65 годам. Однако сведения о сопутствующей патологии у больных представлены в регистре на всю когорту (82,82%), без детализации для разных возрастных групп. Мы предположили, что среди молодых пациентов сопутствующая патология встречается реже, и в базовой модели приняли ее равной 50,0%. В анализе чувствительности мы показали, что даже при увеличении этого показателя до 80,0% альтернатива с включением в программу обинутузумаба – на фоне ро-

ста расходов при всех стратегиях – остается наименее затратной, начиная с 3-го года внедрения.

Точные данные о количестве больных ХЛЛ в РФ отсутствуют (в федеральном регистре указана их общая численность по состоянию на 31.12.13 – 132 393 человек [13]). Данные федерального регистра больных, подлежащих лекарственному обеспечению в рамках программы 7ВЗН, в открытом доступе не представлены. В отраслевых статистических сборниках представлены сведения по агрегированной группе – ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (С81-96) [9]. Мы использовали опубликованные данные выборочного исследования о доле ХЛЛ в структуре этой группы заболеваний [10] и экстраполировали их на популяцию всех больных ХЛЛ в РФ.

Мы также предположили, что все пациенты, которым показано начало терапии, имеют равный доступ к обеспечению лекарственными препаратами в рамках программы 7ВЗН. Такое предположение, вероятно, переоценивает число участников программы, но мы ориентировались на данные, представленные в докладе Минздрава России, а именно: удовлетворение спроса на лекарственные препараты, предназначенные для лечения больных в рамках программы [7ВЗН] составляет 97,0% [13].

Еще одно ограничение модели заключается в том, что мы приняли единые показатели выживаемости (общей и без прогрессирования заболевания) независимо от способа терапии ХЛЛ. Для построения марковской модели мы использовали данные регистра, согласно которым в когорте из 511 больных ХЛЛ – при медиане наблюдения 29 месяцев от момента начала первой линии терапии – умерло 58 человек (11,35%), а вторую линию терапии не получал 231 больной (45,21%) [8]. В нашей модели показатель 3-х летней выживаемости без прогрессирования влияет на количество пациентов, получающих вторую линию терапии, а значит, и на ассоциированные с нею расходы. Выполненный анализ чувствительности показал устойчивость базовой модели к колебанию величины этого показателя от 30,0% до 60,0%, но в дополнительном анализе было выявлено, что снижение показателя до 30% оказывает влияние на результаты. Мы считаем, что возможность учета различий в эффективности сравниваемых режимов терапии может стать предпосылкой последующих фармакоэкономических исследований в данной области.

Выбор режимов терапии, которые были учтены в модели при расчете затрат, выполнен тоже с рядом допущений. Для базовой модели мы приняли наибольшую частоту применения для режимов FCR и FCR-L (для пожилых), что соответствует реальной практике ведения больных ХЛЛ в РФ [8]. В прогностических моделях мы повышали доступность только двух современных режимов терапии (G-Clb и Ibr), но не рассматривали возможность федераль-

ного финансирования для препарата бендамустин, роль которого в лечении больных ХЛЛ возрастает за рубежом [14]. В отличие от зарубежной практики, в РФ данный препарат еще не нашел достаточно широкого применения, о чем свидетельствуют данные регистра [8]. С другой стороны, стоимость курса лечения этим препаратом сопоставима со стоимостью ритуксимаба (620 тыс. руб. на 1 человека на курс, включающий 6 циклов; данные Государственного реестра предельных отпускных цен производителя [7]), и потому учет такого лечения в нашей модели не оказал бы критического влияния на ее результаты, описывающие расходы на дорогостоящие ибрутиниб и обинутузумаб.

Ключевым элементом модели является длительность курсов терапии новыми дорогостоящими препаратами. Мы разработали модель, исходя из предположения, что в условиях ограниченных ресурсов, обинутузумаб будет использоваться у пациентов с коморбидностью. Однако российская инструкция по применению этого препарата охватывает более широкий круг пациентов – обинутузумаб может быть использован у пациентов любой терапевтической группы в первой линии. Именно поэтому мы выполнили дополнительный анализ с учетом максимальной доступности лекарственного препарата.

ВЫВОДЫ

1. Включение в программу 7ВЗН новых препаратов обинутузумаба (для применения у больных с коморбидностью) и ибрутиниба позволит обеспечить доступ к эффективной терапии 652, 1328 и 2014 больным ХЛЛ в 1-й, во 2-й и в 3-й год действия программы, соответственно; в условиях включения в программу только одного из новых препаратов, в отдаленной перспективе экономичнее представляется стратегия с обинутузумабом, так как, начиная со 2-го года ее применения, бремя для бюджета программы 7ВЗН будет меньшим на 482 млн руб. (на 12,4%), а на 3-й год – на 2407 млн руб. (на 41,5%) по сравнению со стратегией с ибрутинибом.

2. Результаты анализа чувствительности показали, что при изменении входных параметров модели преимущество стратегии с обинутузумабом (для применения у больных с коморбидностью) со 2-го года реализации программы сохраняется.

ПРИЛОЖЕНИЕ

НЕПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ОБИНУТУЗУМАБ И ИБРУТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

В соответствии с российскими инструкциями по применению обинутузумаба и ибрутиниба, первый из них показан в комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с

ранее не леченым ХЛЛ, тогда как второй используется у взрослых пациентов с ХЛЛ, получивших, по крайней мере, одну линию терапии, либо в первой линии терапии у пациентов с делецией 17p или мутацией TP53 при наличии противопоказаний к химиотерапии.

Таким образом, целевые популяции для этих двух лекарственных препаратов различаются, в связи с чем сравнительный анализ возможно было провести только для популяции высокого риска.

Материалы и методы

В целях сравнительного анализа клинической эффективности и безопасности выполнен систематический поиск и обзор доказательств. Поиск исследований проведен в базе данных Medline и регистре клинических исследований www.clinicaltrials.gov 20.12.2015. Оценивалось методологическое качество отобранных исследований (риски систематических ошибок и вероятности некорректности результатов статистического анализа) по методике [15] и в соответствии с рекомендациями [16, 17].

Доверительные интервалы (с доверительной вероятностью 95%) для относительных рисков вычислялись с помощью онлайн-калькулятора www.statpages.org/ctab2x2.html. Непрямые сравнения проведены по методу [18].

Результаты

В результате систематического поиска было найдено 50 клинических исследований по обинутузумабу и 80 исследований по ибрутинибу, для рассмотрения оставлено 1 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в котором изучалась эффективность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом [19] и 1 РКИ ибрутиниба [20]. В обоих РКИ изучаемые лекарственные препараты применялись в первой линии терапии. Прямые сравнительные исследования обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом и ибрутиниба нами не обнаружены, в связи с чем возникла необходимость в непрямом сравнении. Такое сравнение оказалось возможным выполнить через общий компаратор хлорамбуцил, однако его обоснованность ограничена следующими обстоятельствами:

1) Не было найдено ни одного контролируемого исследования ибрутиниба на целевой популяции пациентов (с делецией 17p или мутацией TP53); документ Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по ибрутинибу тоже не содержит ссылок на какие-либо релевантные исследования применения ибрутиниба в первой линии терапии. Имеется лишь несравнительное исследование больных с мутацией TP53 [21], в которое включена группа нелеченых пациентов. Включенное нами в рассмотрение исследование [20] выполнено на

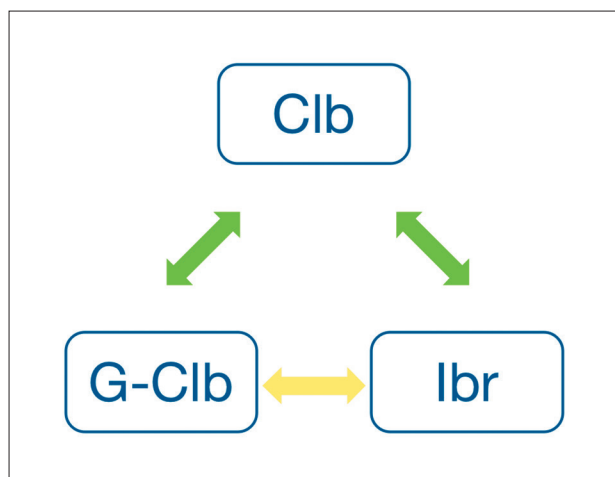


Рис. 4. Сеть доказательств для непрямого сравнения обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-C1b) и ибрутиниба (Ibr) через общий компаратор хлорамбуцил (C1b). Зеленые стрелки обозначают прямые сравнительные исследования, желтая – не прямое сравнение.

популяции, исключаяющей больных с делецией 17p. Также отсутствуют исследования обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом отдельно на популяции высокого риска. Еще одно отобранное нами исследование [19] включает 8% пациентов с делецией 17p в группе получавших обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом, что соответствует типичной частоте данной мутации у больных ХЛЛ.

2) В исследование [20] включены также больные с лимфомами из малых лимфоцитов (small lymphocytic lymphoma, SLL), однако доля таких больных составляет менее 10%.

3) Популяции несколько различаются по возрасту – в исследование [20] включали пациентов с 65 лет, в [19] такого ограничения не было. Медианы возрастов

в группах «обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом» и «ибрутиниб» практически совпали (74 и 73 года, соответственно), при этом в исследовании с ибрутинибом уровень коморбидности был ниже, чем в исследовании с обинутузумабом.

4) В исследованиях [19] и [20] не вполне идентичны критерии частичного ответа.

5) Нами были сделаны допущения о сопоставимой комплаентности пациентов, получавших инфузии обинутузумаба, капсулы ибрутиниба, таблетки хлорамбуцила.

Оба исследования имеют низкое методологическое качество (Пс), основная причина которого – отсутствие в тексте публикации описания урегулирования конфликта интересов, связанного с участием компании-производителя лекарственного препарата в разработке дизайна РКИ и анализе результатов; также причинами снижения методологического качества являлись неопределенные риски систематических ошибок распределения пациентов по группам.

Непрямое сравнение оказалось возможным выполнить по результатам 1 этапа исследования [19] и по данным исследования [20], в которых общим компаратором служил хлорамбуцил (рис. 4).

Непрямое сравнение возможно было выполнить по следующим критериям эффективности: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота достижения пациентами частичного ответа. Результаты непрямого сравнения эффективности обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом и ибрутиниба через общий контроль (хлорамбуцил) приведены в таблице 10.

Как видно из таблицы 10, различий между обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом и ибрутинибом по результатам непрямого сравнения через общий контроль (хлорамбуцил) по 3-м критериям эффективности выявлено не было. Учитывая,

Таблица 10. Результаты не прямых сравнений обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-C1b) и ибрутиниба (Ibr) через общий компаратор хлорамбуцил (C1b)

Тип сравнения	Сравниваемые ЛП	Результаты сравнения	Источник данных
Общая выживаемость, hazard ratio [95% ДИ]			
Прямое сравнение	G-C1b и C1b	0,41 [0,23; 0,74]	[19]
Прямое сравнение	Ibr и C1b	0,16 [0,05; 0,56]	[20]
Непрямое сравнение	G-C1b и Ibr	2,56 [0,67; 9,80]*	Собственные расчеты
Выживаемость без прогрессирования, оцениваемая независимым комитетом, hazard ratio [95% ДИ]			
Прямое сравнение	G-C1b и C1b	0,19 [0,14; 0,27]	[19]
Прямое сравнение	Ibr и C1b	0,16 [0,09; 0,28]	[20]
Непрямое сравнение	G-C1b и Ibr	1,19 [0,62; 2,29]*	Собственные расчеты
Частота достижения частичного ответа, относительный риск [95% ДИ]			
Прямое сравнение	G-C1b и C1b	1,76 [1,31; 2,41]*	Расчеты по данным [19]
Прямое сравнение	Ibr и C1b	2,28 [1,79; 2,89]*	Расчеты по данным [20]
Непрямое сравнение	G-C1b и Ibr	0,77 [0,52; 1,14]*	Собственные расчеты

Таблица 11. Профили безопасности обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-C1b) и ибрутиниба (Ibr)

Событие	G-C1b [19]	Ibr [20]
Нежелательные явления 3–5 степеней (> 2%)		
Любые НЯ 3–5 степеней	73% 175/241	Нет данных
Нейтропения	35% 84/241	10% 14/135
Реакции на инфузию	21% 51/241	Неприменимо
Тромбоцитопения	11% 27/241	3% 2/135
Инфекции, в т. ч.	11% 27/241	Нет данных
– пневмония	3% 8/241	4% 5/135
– фебрильная нейтропения	2% 4/241	2% 3/135
Лейкопения	5% 13/241	Нет данных
Анемия	5% 11/241	6% 8/135
Диарея	Нет данных	4% 5/135
Серьезные нежелательные явления		
Любое СНЯ	41% 99/241	Нет данных
Инфекции	12% 28/241	Нет данных
Реакции на инфузию	11% 27/241	Неприменимо
Новообразования	7% 17/241	Нет данных
Пневмония	4% 10/241	4% 5/135
Базальноклеточная карцинома	1% 3/241	4% 5/135

что популяция, на которой изучалась эффективность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом, включала все группы пациентов (как высоко-го, так и низкого риска), а популяция, получавшая ибрутиниб, включала только пациентов низкого риска, можно обоснованно предполагать, что обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом окажется более эффективным, чем ибрутиниб, при проведении прямого сравнения на идентичных популяциях больных ХЛЛ.

Основные характеристики профилей безопасности приведены в таблице 11; есть основания предполагать, что они могут несколько различаться, если будет проведено прямое сравнение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. 2014: 274 с.
2. Hallek M. (2015). Chronic lymphocytic leukemia Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): 446–460.
3. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2010; 376(9747): 1164–1174.
4. Zenz T., Vollmer D., Trbusek M., et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: Evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010; 24(12): 2072–2079.
5. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012. 53: 1023–1031.
6. Никитин Е. А., Судариков А. Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология.* 2013; 6(1): 59–67.
7. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год». URL: http://www.zdrav.ru/files/news/zhnvlp_2016.pdf.
8. Никитин Е. А. Особенности пациентов с хроническим лимфолейкозом в России – данные Российского регистра больных онкогематологическими заболеваниями. Презентация доклада на XII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», 22-23 октября 2015 г. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report06>.
9. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016: 250 с.
10. Жигулева Л. Ю., Абдулкадыров К. М. Первичная заболеваемость населения Санкт-Петербурга опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в 1990–2011 гг. и прогноз до 2021 г. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2015: 8(4): 362–367.
11. Eichhorst B., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26(suppl. 5): v78–v84.
12. Никитин Е. А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза. Дисс. ... доктора мед. наук. Москва. 2014: 203 с.
13. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год. URL: http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013.
14. Материалы Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», 22-23 октября 2015 г., Москва. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report07> (Дата запроса: 02.02.2016).
15. Реброва О. Ю., Федяева В. К., Хачатрян Г. Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии, оценка и выбор.* 2015; 1(19): 9–17.
16. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе».

туре (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014;1(15): 11–16.

17. Реброва О. Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. Международный журнал медицинской практики. 2000; № 4: 43–45.
18. Bucher H. C., Guyatt H. G., Griffith L. E., et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6):683–691.
19. Goede V., Fischer K., Busch R., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine.* 2014; 370(12): 1101–1110.
20. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(25): 2425–2437.
21. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S., et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 169–176.

REFERENCES

1. Russian clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds. I. V. Poddubnaya, V. G. Savchenko. M.: MMA MediaMedica. 2014; 128 p.
2. Hallek M. (2015). Chronic lymphocytic leukemia Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): 446–460.
3. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2010; 376(9747): 1164–1174.
4. Zenz T., Vollmer D., Trbusek M., et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: Evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010; 24(12): 2072–2079.
5. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012. 53: 1023–1031.
6. Nikitin E. A., Sudarikov A. B. High-risk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. *Clinical Oncohematology.* 2013; 6(1): 59–67.
7. The decree of the RF Government of December 26, 2015 № 2724–R «On approval of the list of vital and essential medicinal products for medical use by 2016».
8. Nikitin E. A. Characteristics of patients with chronic lymphocytic leukemia in Russia – data of the Russian registry of patients with oncohematological diseases. Presentation of the report at the XII Russian conference with international participation «Malignant lymphomas», 22–23 October, 2015. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report06>.
9. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Edited by Caprino A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. M.: FGBU «MNIIOI after P. A. Herzen», Russian Ministry of Health, 2016; 250 p.
10. Zhiguleva L. Yu., Abdulkadyrov K. M. Primary morbidity of population of St. Petersburg tumors of hematopoietic and lymphoid tissues in 1990–2011 and forecast up to 2021 *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* 2015; 8(4): 362–367.
11. Eichhorst B., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26(suppl. 5): v78–v84.
12. Nikitin E. A. Differentiated therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Dissert. D. Sci. M.,* 2014. (In Russ.).
13. Report on the state of public health and health organizations on the results of the executive authorities of the Russian Federation in 2013. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013.
14. The materials of the Russian conference with international participation «Malignant lymphomas», 22–23 October 2015, Moscow, Russia. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report07> (date of access: 02.02.2016).

15. Rebrova O. Yu., Fedyeva V. K., Khachatryan G. R. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2015; 1(19): 9–17.
16. Lang T., Altman D. Basic Statistical Reporting for Articles Published in Clinical Medical Journals: the SAMPL Guidelines. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2014; 1(15): 11–16.
17. Rebrova O. Yu. Description of the procedure and the results of statistical analysis of medical data in scientific publications. *International journal of medical practice.* 2000; No. 4: 43–45.
18. Bucher H. C., Guyatt H. G., Griffith L. E., et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6):683–691.
19. Goede V., Fischer K., Busch R., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine.* 2014; 370(12): 1101–1110.
20. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(25): 2425–2437.
21. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S., et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 169–176.

Сведения об авторах:

Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117485, г. Москва, ул. Бултерова, д.12

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: evd@hta-rus.ru

Федяева Влада Константиновна

научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ

Адрес для переписки:

117485, г. Москва, ул. Бултерова, д.12

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук.

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Никитин Евгений Александрович

доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ГБОУ Дополнительного профессионального образования ««Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, заведующий дневным стационаром гематологии Московского городского гематологического центра Городской клинической больницы им. С. П. Боткина, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5
Телефон: +7 (499) 728-83 96
E-mail: eugene_nikitin@mail.ru

Writing Committees:**Derkach Elena Vladimirovna**

Leading Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), PhD

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12
Tel.: +7 (495) 545-0927
E-mail: evd@hta-rus.ru

Fedyeva Vlada Konstantinovna

Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Junior Researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12
Tel.: +7 (499) 956-9528
E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com

Rebrova Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Leading Researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, PhD, DHab

Address for correspondence:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997
Tel.: +7 (495) 434-5478
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Nikitin Eugene Aleksandrovich

Assistant professor at the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of Day Patient Department of Hematology of the Moscow City Haematological Centre of Moscow City Clinical Hospital Named after S. P. Botkin of Moscow Healthcare Department PhD, DHab

Address for correspondence:

5 2-nd Botkinsky pr-d, Moscow 125284
Tel.: +7 (499) 728-83 96
E-mail: eugene_nikitin@mail.ru