

# КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 1-й И 2-й ЛИНИЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА В КАЗАХСТАНЕ

Л.Г. ТУРГУНОВА<sup>1</sup>, А.А. КЛОДЗИНСКИЙ<sup>2</sup>, М.Н. БУТЮГИНА<sup>1</sup>, И.А. ПИВОВАРОВА<sup>2</sup>,  
В.М. КЕМАЙКИН<sup>3</sup>, А.Б. КАРАБЕКОВ<sup>3</sup>, М.С. ХУДАЙБЕРГЕНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Карагандинский Медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ТОО «Центр гематологии», Караганда, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ТКБ) существенно улучшили исходы при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), однако их высокая стоимость и различия в профиле безопасности требуют фармакоэкономической оценки.

**Цель исследования** – сравнить затраты и эффективность терапии акалабрутинибом и ибрутинибом в 1-й и 2-й линиях ХЛЛ в Казахстане, оценить влияние на бюджет.

**Методы.** Проведен анализ «затраты-эффективность» на основе полумарковской модели с тремя состояниями: без прогрессирования (progression-free survival (PFS), прогрессирование заболевания (progressive disease (PD) и смерть – и горизонтом 20 лет (1-я линия) и 10 лет (2-я линия). Источники эффективности: ключевые исследования ELEVATE-TN, RESONATE-2 и ELEVATE-RR. Учитывались прямые медицинские затраты: стоимость препаратов (по ценам 2024 г.) и лечения нежелательных явлений (НЯ). Эффективность измерялась в годах жизни с поправкой на её качество (quality adjusted life year, QALY) с учетом потерь из-за серьезных НЯ. Проведены анализ чувствительности и влияние на бюджет.

**Результаты:** В базовом сценарии акалабрутиниб и ибрутиниб показали эквивалентную противоопухолевую эффективность (медиана PFS ~8-9 лет в 1-й линии, 38,4 мес во 2-й линии); различий общей выживаемости (overall survival, OS) не выявлено. За счет более благоприятного профиля безопасности акалабрутиниб обеспечил больший выигрыш QALY: +0,48 (1-я линия) и +0,13 (2-я линия) на пациента. Полные затраты до прогрессирования оказались ниже при акалабрутинибе на 3,08 млн тг (-0,93%) в 1-й линии и 1,54 млн тг (-1,16%) во 2-й линии, главным образом за счет снижения стоимости лечения осложнений. Инкрементальные показатели подтверждают доминирование акалабрутиниба: при большей эффективности он сопровождался меньшими затратами (экономия 6,4-11,85 млн тг на 1 QALY). Расширение доли применения до 85% у пациентов высокого риска снижает бюджетные расходы на 0,23% за 3 года.

**Заключение:** Акалабрутиниб демонстрирует лучшую фармакоэкономическую эффективность по сравнению с ибрутинибом при ХЛЛ за счет сопоставимой эффективности и меньших затрат на лечение осложнений. Результаты подтверждают целесообразность более широкого применения акалабрутиниба, особенно у пациентов высокого риска, для оптимизации исходов и ресурсов.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ), ибрутиниб, акалабрутиниб, фармакоэкономический анализ, затраты-эффективность, влияние на бюджет.

**Введение:** В большинстве стран хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости всех лейкозов у взрослых. За период 1990-2019 гг. во всем мире число впервые выявленных случаев ХЛЛ возросло на 155,2%, и в ближайшее десятилетие прогнозируется дальнейший рост заболеваемости [1]. В то же время, несмотря на рост заболеваемости, в странах с высоким социально-демографическим индексом отмечено снижение глобального бремени ХЛЛ за счет сокращения показателей смертности и потерь трудоспособности (disability-adjusted life years, DALY) у этих пациентов [1]. Лечение ХЛЛ прошло долгий путь: с середины XX века стандартом терапии был хлорамбуцил вплоть до 1990 г. [2]. Появление и внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ингибиторов ТКБ), ингибиторов BCL2 и ингибиторов PI3K - коренным образом изменило подходы к

терапии ХЛЛ и позволило снизить смертность от ХЛЛ в развитых странах [2,3]. Пятилетняя относительная выживаемость пациентов с ХЛЛ выросла с 65,1% для диагнозов 1975 года до 88,5% к 2024 году [3], отражая значительное улучшение исходов на фоне применения современных таргетных средств.

В Казахстане в настоящее время зарегистрированы ингибиторы ТКБ первого и второго поколения (ибрутиниб, акалабрутиниб) и ингибитор BCL2 венетоклакс для терапии ХЛЛ. Выбор оптимальной стратегии лечения в эпоху персонализированной медицины определяется не только клинической эффективностью, но и фармакоэкономической целесообразностью. Сравнительные исследования показывают, что фиксированная по времени 12-месячная терапия венетоклаксом в комбинации с обинутузумабом дешевле непрерывного лечения ингибиторами ТКБ [4]. Другие авторы сообщают, что применение акалабрутиниба может при-

водить к снижению затрат по сравнению с режимами, включающими венетоклакс [5]. Следует учитывать, что объединение данных по фиксированным и непрерывным схемам лечения в единый анализ может приводить к систематической погрешности из-за различий в характеристиках пациентов, группах риска, целях терапии (достижение минимальной остаточной болезни за фиксированный срок против многолетнего контроля заболевания) и профилях токсичности.

Пациенты с делецией 17p или мутацией гена *TP53* и немуттированным статусом гена *IGHV* относятся к категории высокого риска с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью [6]. В ходе исследования CLL14 было показано, что фиксированный 12-месячный режим венетоклакс + обинутузумаб обеспечивает высокий процент глубоких молекулярных ответов (неопределенная минимальная остаточная болезнь, undetectable minimal residual disease, uMRD: в периферической крови 75,5% и в костном мозге 56,9%) [7, 8]. Поэтому такие ограниченные по времени схемы чаще выбираются для пациентов с благоприятными биомаркерами, у которых вероятно достижение uMRD и прекращение терапии. Для пациентов же группы высокого риска (носителей del(17p)/мутации *TP53* или немутированного *IGHV*) международные рекомендации предусматривают в качестве терапии выбора непрерывную монотерапию ингибиторами ТКБ, продемонстрировавшими хороший долгосрочный контроль заболевания [9]. Фиксированный венетоклакс-содержащий режим рассматривается у них как альтернативный вариант, тогда как химиоиммунотерапия сохраняет значение лишь для ограниченной группы молодых и соматически сохранных пациентов с мутированным *IGHV* без aberrаций *TP53* [10]. В Казахстане сравнительного клинико-экономического анализа эффективности препаратов таргетной терапии, в частности, ингибиторов ТКБ 1 и 2 поколения не проводилось.

**Цель исследования** – сравнить затраты и эффективность терапии акалабрутинибом и ибрутинибом в 1-й и 2-й линиях ХЛЛ в Казахстане, оценить влияние на бюджет.

**Материалы и методы:** В исследовании выполнен сравнительный клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» терапии акалабрутинибом по сравнению с ибрутинибом при ХЛЛ в 1-й и 2-й линиях лечения с позиций системы здравоохранения Республики Казахстан. Разработка модели и анализ проведены в соответствии с общепринятыми рекомендациями по фармакоэкономическим исследованиям [11].

**Модель:** Для оценки долгосрочных исходов применена имитационная полумарковская модель со случайными событиями (discrete-event simulation) с тремя состояниями: без прогрессирования (progression-free survival, PFS), прогрессирование заболевания (progressive disease, PD) и смерть. Состояния модели и переходы между ними приведены на рис. 1. Пациенты начинают терапию в состоянии PFS; при прогрессировании заболевания происходит переход в состояние PD, а после прогрессии – переход в состояние смерти. Допускается также прямой переход из PFS в смерть для учета фоновой смертности. После прогрессирования заболевания терапия исследу-

емыми препаратами прекращается, и дальнейшие затраты на препараты не учитываются.

На основе данных литературы были выбраны горизонты моделирования: для 1-й линии терапии – 20 лет, для 2-й линии – 10 лет. Выбор горизонта «до прогрессирования/непереносимости» отражает длительность терапии ингибиторами ТКБ (при отсутствии прогрессирования пациенты продолжают прием постоянно). Для экстраполяции выживаемости за рамки наблюдений кривые PFS и общей выживаемости (OS) смоделированы до конца горизонта, подбирая распределения (в частности, распределение Вейбулла) по ключевым точкам, известным из клинических исследований (например, ~70% PFS на 5-м году и ~50% на 9-м году для ибрутиниба; ~72% и ~52% – для акалабрутиниба, соответственно). Таким образом, получены приближенные медианы PFS ~8-9 лет в 1-й линии для обоих препаратов. Модель учитывает три указанных состояния болезни; цикл моделирования составляет 1 месяц, что соответствует ежемесячной оценке состояния пациента и затрат. На рисунке 1 показана схема модели с тремя состояниями и возможными переходами.

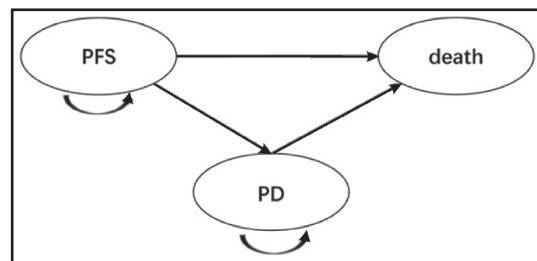


Рисунок 1 – Структура модели с тремя состояниями: без прогрессирования (progression-free, PFS), прогрессирование заболевания (progression of disease, PD) и смерть (death). Стрелками показаны возможные переходы между состояниями в ходе моделирования

Фармакоэкономическая модель была построена в среде Microsoft Excel с использованием полумарковского подхода. Для расчётов использовались данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы, кривые выживаемости Каплана-Мейера и опубликованные утилиты. Дисконтирование затрат и эффектов проводилось по ставке 3% в год [11]. При подготовке расчетов и структурировании модели дополнительно использовался инструмент искусственного интеллекта GPT (OpenAI) для автоматизации вычислений и генерации промежуточных таблиц; все результаты были перевернуты и подтверждены авторами.

**Сравниваемые стратегии:** пожизненная монотерапия акалабрутинибом vs пожизненная монотерапия ибрутинибом в первой линии (у ранее нелеченых пациентов) и во второй линии (у рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ). Источниками данных о выживаемости послужили результаты ключевых клинических исследований: для 1-й линии – исследования ELEVATE-TN (акалабрутиниб±обинутузумаб) и RESONATE-2 (ибрутиниб) [7,12]; для 2-й линии – прямое сравнительное исследование ELEVATE-RR (акалабрутиниб vs ибрутиниб) у ранее леченных пациентов [12]. Исходные клинические и экономические параметры модели для 1-й и 2-й линий приведены в Таблице 1.

**Таблица 1 – Ключевые (клинические и экономические) параметры модели**

Параметр	Акалабрутиниб	Ибротиниб	Акалабрутиниб	Ибротиниб
Линия терапии	1	1	2	2
Исследование	ELEVATE-TN	RESONATE-2	ELEVATE-RR Byrd et al. 2021	
PFS, выживаемость без прогрессирования, %	5-летняя PFS: ~72%	5-летняя PFS: ~70%	3-летняя PFS: 71,4%	3-летняя PFS: 70,9%
Медиана PFS, мес	Не достигнута	106,6	38,4	38,4
Вероятность прогрессирования, % в мес	~0,57%	~0,57%	~1,8%	~1,8%
OS, общая выживаемость, %	5-летняя OS: ~84%	5-летняя OS: ~83%	3-летняя OS: 83,4%	3-летняя OS: 84,3%
Длительность наблюдения, лет	6	10	5	5
Утилита (качество жизни) в PFS	0,78	0,78	0,75	0,75
Утилита в PD	0,6	0,6	0,6	0,6
Частота НЯ, требующих госпитализаций, %	40,2	70,4	77,0	85,8
EAIR для НЯ, требующих госпитализации, на 100 человеко-лет	17,7	29,6	22,6	25,2
Частота госпитализаций по НЯ ( $\geq 3$ ст.) до прогрессии/непереносимости, случай/пациент	4	6	2	3
Стоимость 1 госпитализации (НЯ $\geq 3$ ), тг	1 006 252	1 006 252	1 006 252	1 006 252
Штраф за 1 госпитализацию (НЯ $\geq 3$ ст.)	-0,1 QALY	-0,1 QALY	-0,1 QALY	-0,1 QALY
Стоимость терапии препаратом за 1 мес, тг	2591737,8	2596677,3	2591737,8	2596677,3
Дисконтирование	3%	3%	3%	3%
Порог WTP, \$/QALY*	36897,5	36897,5	36897,5	36897,5
Порог WTP (2024, тг/QALY)	19 980 000	19 980 000	19 980 000	19 980 000

Примечания: \*Курс доллара на 541,5 тг на 16.08.2025 (<https://nationalbank.kz/>); НЯ – нежелательные явления; EAIR – частота НЯ с поправкой на экспозицию; PFS – выживание без прогрессирования; QALY – год жизни с поправкой на её качество; WTP – порог готовности платить.

**Клинические данные:** Эффективность терапии оценивалась по безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. В первой линии, ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований ибрутиниба и акалабрутиниба, использованы результаты нескольких источников. В модель заложены кривые PFS/OS, полученные в исследованиях III фазы 1-й линии: для ибрутиниба – финальный 10-летний анализ исследования RESONATE-2 (медиана PFS ~8,9 года) [13], для акалабрутиниба – данные ELEVATE-TN (медиана PFS не достигнута; ~72% пациентов без прогрессирования на 5-м году) [14].

Во второй линии использованы результаты прямого сравнения акалабрутиниба с ибрутинибом в исследовании ELEVATE-RR: медиана PFS составила 38,4 месяца в обеих группах (отношение рисков = 1,00; 95% доверительный интервал 0,79-1,27). Различий по OS также не получено: медиана общей выживаемости не достигнута ни на ибрутинибе, ни на акалабрутинибе (HR=0,82; p>0,5). Следует отметить, что в исследовании ELEVATE-RR пациенты с высокой группой риска (del(17p) ~45% и/или мутацией TP53 ~40%) были равномерно распределены между группами терапии ибрутинибом и акалабрутинибом [12].

Кроме того, согласно результатам согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison), акалабрутиниб обладает сопоставимой эффективностью PFS по сравнению с ибрутинибом (отношение рисков ~0,92; 95% ДИ 0,44-1,95; p=0,83) [15]. Таким образом, в базовом сценарии модели предполагалась эквивалентная клиническая эффективность акалабрутиниба и ибрутиниба в каждой линии терапии. Это соответствует тому факту, что прямые сравнения и перекрестные анализы не выявили существенных различий по PFS/OS между препаратами, а различия кажутся главным образом профиля безопасности.

**Профиль безопасности:** Исследование профиля безопасности основано на анализе публикаций

результатов РКИ. В анализ были включены нежелательные явления (НЯ)  $\geq 3$  степени, в том числе фибрилляция предсердий всех степеней, поскольку предполагалось, что данные события с высокой вероятностью приводят к госпитализации. В 1-й линии в связи с отсутствием прямых сравнений, и различиями в структуре НЯ  $\geq 3$  степени в публикациях были включены данные за сопоставимые периоды наблюдения, содержащие наиболее однородные и полные данные по частоте и структуре НЯ. Данные были обобщены с указанием пропорций частоты и распространенности НЯ. Частота НЯ с поправкой на экспозицию (exposure-adjusted incidence of adverse events, EAIR) рассчитывалась для каждой группы лечения по следующей формуле: EAIR (на 100 чел-лет) = события / (n × месяцы наблюдения/12) × 100.

**Исходы и допущения:** Пациенты на терапии акалабрутинибом или ибрутинибом считаются эквивалентными по клинической эффективности вплоть до прогрессирования заболевания (Таблица 1). В расчетах учитывались клинически значимые НЯ – в частности, токсичность  $\geq 3$  степени, требующая стационарного лечения. В модели принято, что каждое серьезное НЯ ( $\geq 3$  степени), потребовавшее госпитализации, вызывает временное снижение показателя качества жизни (потеря 0,1 года жизни с поправкой на её качество (quality-adjusted life year, QALY) на событие) [11], а также ведет к дополнительным затратам на стационарное лечение. Частота госпитализаций по поводу таких НЯ и их длительность были оценены на основе совокупности данных исследований и экспертного мнения.

**Затраты до прогрессирования/непереносимости.** В модели учтены медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат: 1) Затраты на лекарственные средства (ЛС): для расчета затрат на лекарственную терапию использованы режимы дозирова-

ния, рекомендованные в инструкциях к применению препараторов: акалабрутиниб (2 капсулы/сутки), ибрутиниба (3 капсулы/сутки). Стоимость 1 капсулы акалабрутиниба (100 мг) – 43195,63 тенге, 1 капсулы ибрутиниба (140 мг) – 28851,97 тенге [16]. 2) Затраты на лечение НЯ. Частота госпитализаций рассчитана с учетом частоты клинически значимых НЯ (Таблицы 2 и 3). С учетом особенностей здравоохранения в РК пациенты с ХЛЛ и тяжелым НЯ госпитализируются в круглосуточный стационар гематологического профиля. Для расчета за-

трат на лечение клинически значимых НЯ в стационаре использованы коэффициенты затратоемкости (Кз), предусмотренные системой оплаты по 46 клинико-затратной группе на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар – 1 006 252 тг [17]. Отметим, что другие, менее тяжёлые НЯ ( $\leq 2$  степени) не учитывались отдельно, предполагается, что они управляемы амбулаторно и их влияние учтено в базовых утилитах. Затраты на последующие линии терапии и амбулаторное наблюдение не включены.

**Таблица 2 – Частота (%) клинически значимых нежелательных явлений, требующих госпитализации и с поправкой на экспозицию (EAIR) при терапии ибрутинибом [18, 19] (28,5 мес) и акалабрутинибом (27,7 мес) в 1-й линии [20]**

Нежелательное явление	Ибрутиниб, n=135	Акалабрутиниб, n=179	Ибрутиниб	Акалабрутиниб
	n (%)	n (%)	EAIR* (на 100 чел-лет)	
Анемия	9 (7%)	12 (6,7%)	2,81	2,90
Нейтропения	16 (12%)	17 (9,5%)	4,99	4,11
Инфекции	31 (23%)	25 (14,0%)	9,67	6,05
Пневмония	10 (7,4%)	4 (2,2%)	3,12	0,97
Фибрилляция предсердий (все степени)	14 (10%)	7 (3,9%)	4,37	1,69
Артериальная гипертензия	7 (5%)	4 (2%)	2,18	0,97
Кровотечения	8 (6%)	3 (1,7%)	2,50	0,73
Всего клинически значимых НЯ	95 (70,4%)	72 (40,2%)	29,6	17,4

**Таблица 3 – Частота (%) клинически значимых нежелательных явлений, требующих госпитализации и с поправкой на экспозицию (EAIR) при терапии ибрутинибом и акалабрутинибом во 2-й линии [12] (срок последующего наблюдения – 40,9 мес.)**

Нежелательное явление	Ибрутиниб, n = 268	Акалабрутиниб, n = 265	Ибрутиниб	Акалабрутиниб
	n (%)	n (%)	EAIR (на 100 чел-лет)	
Инфекции	79 (30,0%)	82 (30,8%)	8,65	9,08
Нейтропения	60 (22,8%)	52 (19,5%)	6,57	5,76
Фибрилляция предсердий	14 (5,3%)	6 (2,3%)	1,53	0,66
Кровотечения	14 (5,3%)	12 (4,5%)	1,53	1,33
Гипертензия	24 (9,1%)	11 (4,1%)	2,63	1,22
Пневмония	26 (9,9%)	27 (10,2%)	2,85	2,99
Анемия	13 (4,9%)	14 (5,3%)	1,42	1,55
Всего клинически значимых НЯ	230 (85,2%)	204 (77,0%)	25,2	22,6

Порог готовности платить (willingness to pay, WTP) для оценки инкрементного соотношения «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) принят равным 3-кратному ВВП на душу населения РК в 2024 г. по данным Всемирного банка и национальной статистики [21].

Параметры качества жизни (утилиты) заданы в состоянии PFS как 0,78 в 1-й линии терапии и 0,75 во 2-й линии терапии; в состоянии PD – как 0,60 независимо от линии терапии [22]. То есть год жизни без прогрессирования оценивается в 0,78-0,75 QALY, а год в прогрессировавшем состоянии как в 0,60 QALY. Дополнительно учитываются потери качества жизни от тяжёлых НЯ: каждая госпитализация по поводу НЯ 3-4 степени снижает QALY на 0,1 (штраф -0,1 QALY за событие) – это отражает временное ухудшение качества жизни во время тяжёлого НЯ и госпитализации.

**Анализируемые исходы:** Основными выходными показателями модели стали: общие затраты на терапию до прогрессирования (на 1 пациента), показатели QALY на пациента, а также ICER (тг/QALY) при замене ибрутиниба на акалабрутиниб. Дополнительно рассчитан показатель «затраты-полезность» для разницы стратегий – инкрементальные затраты на 1 выигранный QALY при использовании акалабрутиниба вместо ибрутиниба. Стратегия считалась экономически доминантной, если при большей эффективности сопровождалась меньшими затратами по сравнению с альтернативой.

**Анализ чувствительности:** С целью проверки устойчивости модели проведён однофакторный анализ чувствительности (OWSA) на основе полумарковской модели, сравнивающей акалабрутиниб по сравнению с ибрутинибом в первой и второй линиях терапии ХЛЛ, в котором варьировались вероятность госпитализации при клинически значимых НЯ (adverse event, AE):  $Pr(hosp|AE) = 50\text{-}70\%$ , горизонт (5, 10, 15, 20 лет в 1-й линии и 5,10 лет во 2-й линии).

**Анализ влияния на бюджет (ABB):** Горизонт АВБ составил 3 года (предположительно 2025-2027 гг.), при этом результаты АВБ представлены отдельно для каждого года. Рассмотрены два сценария: базовый (ибрутиниб в качестве таргетной терапии, применяемой у пациентов

с мутацией *TP53/del17p*) и альтернативный (расширение применения акалабрутиниба в 1-й и 2-й линиях в этой группе пациентов). В альтернативном сценарии предполагается поэтапное расширение применения акалабрутиниба в терапии ХЛЛ: 30% – в 1-й год, 60% – во 2-й год, 85% – в 3-й год. В анализ включены как новые ежегодно выявляемые пациенты, так и «переходящие» пациенты, продолжающие терапию из предыдущих годов. Рассматриваются затраты только для медицинского сектора

(непрямые и немедицинские издержки не учитываются, так как перспективой выбран государственный бюджет). Все будущие расходы (со 2-го года) дисконтированы по ставке 3% в соответствии с общепринятыми рекомендациями в фармакоэкономике [11]. Численность целевой популяции (Таблица 4) для проведения АВБ рассчитана на основании данных регистра Карагандинской области (ТОО «Центр гематологии», ИС «Электронный регистр онкологических больных» за 2024 год.

**Таблица 4 – Расчет целевой популяции для анализа влияния на бюджет РК в 2025-2027 гг.**

Показатели	Карагандинский регистр		РК (ЭРОБ)	
	абс	%	абс	%
Всего	136	100	838	100
WW (watch and wait, наблюдение без лечения)	58	42,65	357	42,65
1-я линия	78	57,35	481	57,35
Не обследованы	7	8,97	43	8,97
Обследованы	71	91,03	437	91,03
<i>TP53/del17p</i>	6	8,45	37	8,45
<i>IGHVunmut</i>	55	77,46	339	77,46
Не выявлено	10	14,08	62	14,08
2-я линия	37	27,21	228	27,21
Не обследованы	1	2,70	6	2,70
Обследованы	36	97,30	222	97,30
<i>TP53/del17p</i>	8	22,22	49	22,22
<i>IGHVunmut</i>	25	69,44	154	69,44
Не выявлено	3	8,33	18	8,33

Для оценки устойчивости результатов был проведен однопараметрический анализ чувствительности влияния на бюджет изменения стоимости ЛС в диапазоне  $\pm 20\%$  на суммарные затраты сценария с акалабрутинибом по сравнению с базовым сценарием.

**Результаты:** Затраты на терапию акалабрутинибом и ибрутинибом на 1 пациента составили 325,26 и 325,88 млн тг в 1-й линии и 128,29 и 128,54 млн тг – во 2-й линии соответственно, что отражает высокую стоимость пожизненной терапии ТКБ-ингибиторами. С учётом текущей стоимости препаратов в РК затраты на лекарственную терапию имеют несущественные различия: в 1-й линии терапии затраты на акалабрутиниб на 0,62 млн тенге меньше по сравнению с затратами на ибрутиниб, во 2-й линии – на 0,25 млн тенге, что связано с более длительной ожидаемой продолжительностью жизни впервые выявленных пациентов с ХЛЛ. Как видно из Таблицы 5, акалабрутиниб обеспечивает больше QALY при несколько меньших затратах по сравнению с ибрутинибом: в первой линии терапии – на 0,48 QALY, во 2-й линии терапии – на 0,13 QALY. При сопоставимой эффективности двух стратегий основную роль в различиях играет частота и стоимость НЯ. Акалабрутиниб показывает снижение затрат за счёт меньшей частоты госпитализаций для лечения НЯ и позволяет сэкономить 3,08 млн тенге на одного пациента по сравнению с ибрутинибом на 1-й линии терапии (экономия полных затрат 0,93%) и 1,54 млн тг на 2-й линии терапии – при рецидивирующем ХЛЛ (экономия полных затрат 1,16%). Благодаря меньшей токсичности увеличение суммарного QALY при акалабрутинибе обусловлено в большей степени за счёт меньших потерь качества жизни из-за НЯ (у ибрутиниба суммарно -0,59 QALY

из-за 6 госпитализаций, у акалабрутиниба -0,35 QALY из-за 3). С учётом большего QALY и меньших затрат акалабрутиниб демонстрирует более благоприятное соотношение затрат и эффективности в 1-й и 2-й линиях терапии.

В таких случаях численный расчет ICER не требуется, так как стратегия имеет большее QALY и более низкие затраты вследствие лучшей переносимости. Тем не менее, если пересчитать разницу в затратах на единицу эффекта, формально получаем отрицательный ICER – 6,4 млн тг/QALY в 1-й линии и 11,85 млн тг во 2-й линии, что означает экономию 6,4 и 11,85 млн тенге на каждый выигранный QALY при использовании акалабрутиниба вместо ибрутиниба, подтверждая вывод о преимуществе стратегии с акалабрутинибом.

**Анализ чувствительности.** Мы провели анализ чувствительности к вероятности госпитализации (Таблица 6) и изменению горизонта (Таблица 7), чтобы проверить устойчивость выводов модели.

Точный уровень госпитализаций может варьировать в реальной практике. В базовой модели вероятность госпитализации составила 100%. При вероятности госпитализаций от 0,5 до 0,7 разница затрат сокращается, так как уменьшаются затраты на госпитализацию, а выигрыш в QALY снижается до +0,359-0,408 в 1-й линии и до 0,065-0,091 – во 2-й линии терапии, сохраняя преимущества акалабрутиниба. Формально ICER остаётся отрицательным, что свидетельствует о том, что стратегия терапии акалабрутинибом всё ещё доминирует, хотя экономическое преимущество уменьшилось. Таким образом, даже при значительно меньшей вероятности госпитализации акалабрутиниб остаётся предпочтительным вариантом.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Таблица 5 – Результаты фармакоэкономического анализа 1-й и 2-й линий терапии ХЛЛ (акалабрутиниб vs ибрутиниб)**

Показатели	Акала <sup>1</sup>	Ибру <sup>2</sup>	$\Delta$ (Акала <sup>1</sup> – Ибру <sup>2</sup> )	Акала <sup>1</sup>	Ибру <sup>2</sup>	$\Delta$ (Акала <sup>1</sup> – Ибру <sup>2</sup> )
Линия терапии	1-я линия			2-я линия		
Годы жизни (LY)	10,30	10,30	0	~4,13	~4,13	0,00
QALY	7,835	7,354	+0,48	2,83	2,70	+0,13
Кол-во госпитализаций	3,49	5,93	-2,44	2,58	3,87	-1,29
Затраты на препараты (на 1 пациента) <sup>3</sup> , млн тг	325,26	325,88	-0,62	128,29	128,54	-0,25
Затраты на лечение НЯ при госпитализации), млн тг	3,51	5,97	-2,46	2,60	3,89	-1,29
Полные затраты до прогрессирования млн тг	328,77	331,85	-3,08	130,89	132,43	-1,54
ICER (тг/QALY <sup>4</sup> , Акала <sup>1</sup> vs Ибру <sup>2</sup> )	-	-	-6,40 млн	-	-	-11,85 млн

Примечания: <sup>1</sup>Акала – Акалабрутиниб; <sup>2</sup>Ибру – Ибрутиниб; <sup>3</sup> дисконтированные суммарные затраты на весь период терапии до прогрессирования или непереносимости в пределах временного горизонта модели; <sup>4</sup>ΔQALY – итоговая интегральная разница (PFS/PD утилиты + дисконтирование + заложенные дискутиллы, включая госпитализации).

**Таблица 6 – Показатели модели в зависимости от вариации вероятности госпитализации Pr(hosp|AE) для 1-й и 2-й линий**

Pr(hosp AE)	1-я линия			2-я линия		
	Δ затрат (млн тг)	ΔQALY	ICER (млн тг/ QALY)	Δ затрат (млн тг)	ΔQALY	ICER (млн тг/ QALY)
0,5	-1,85	0,359	-5,15	-0,9	0,065	-13,66
0,6	-2,1	0,383	-5,47	-1,02	0,078	-13,06
0,7	-2,34	0,408	-5,74	-1,15	0,091	-12,63

В базовой модели горизонт в 1-й линии составил 20 лет, во 2-й линии – 10 лет. В реальной практике горизонт может быть меньшей длительности. Уменьшение продолжительности горизонта приведет к уменьшению разницы затрат и ΔQALY. Показатель ICER (млн тг/QALY) показывает сохранение преимущества акалабрутиниба в 1-й линии, начиная с 5 лет и в течение всего горизонта (до 20 лет), во 2-й линии – в течение всего анализируемого периода (в диапазоне 5 и 10 лет).

**Анализ влияния на бюджет:** В 2024 году бюджет на амбулаторное лекарственное обеспечение пациентов с ХЛЛ составил 6 185 270 322,0 тг (по данным Информационной системы лекарственного обеспечения <https://www.eisz.kz>). При введении акалабрутиниба в стратегию лечения пациентов с ХЛЛ (с 30% до 85%) ежегодные затраты на лекарственные препараты, рассчитанные

на пациентов с самой неблагоприятной группой риска, варьируют от 2 678 229 850 до 2 521 862 543 тг и сопровождаются экономией затрат на ЛС на 0,06%-0,16% по сравнению с базовой моделью (Таблица 7). Экономия общих затрат за 3 года составила 0,23% от общих расходов (18 279 161 000 тг), из них затраты на ЛС уменьшились на 8 554 665 тг, затраты на госпитализации – на 9 724 496 тг. Снижение общего бюджета определяется в большей степени благодаря уменьшению расходов на лечение осложнений при терапии акалабрутинибом - на 14,2% за 3 года. Снижение затрат на ЛС за 3 года в альтернативном сценарии составило всего 0,11% по сравнению с базовой моделью, что обусловлено несущественными различиями в стоимости препаратов (при текущих месячных ценах стоимость акалабрутиниба – 2 591 737,8 тг и ибрутиниба – 2 596 677,3 тг).

**Таблица 7 – Показатели модели в зависимости от горизонта для 1-й и 2-й линий терапии**

Горизонт (лет)	1-я линия			2-я линия		
	Δ затрат (млн тг)	ΔQALY	ICER (млн тг/ QALY)	Δ затрат (млн тг)	ΔQALY	ICER (млн тг/ QALY)
5,0	-0,67	0,096	-6,94	-0,63	0,039	-16,11
10,0	-1,33	0,192	-6,94	-1,02	0,078	-12,99
15,0	-1,73	0,288	-6,01	-	-	-
20,0	-2,1	0,383	-5,47	-	-	-

Учитывая, что стоимость лекарственных препаратов составляет более 99% от общих затрат на лечение, анализ чувствительности показал существенное влияние изменений цены препаратов на бюджет. Так, сниже-

ние цены акалабрутиниба на 20% дает экономию до 0,7 млрд тг, тогда как при повышении цены на 20% при прочих равных условиях лечение акалабрутинибом становится дороже базовой модели на 0,7 млрд. тг (Таблица 8).

**Таблица 8 – Стоимость лечения и инкрементальное влияние на бюджет с терапии с различной долей акалабрутиниба (альтернативный сценарий)**

Показатели	2025 (n=86)	2026 (n=86)	2027 (n=86)
Доля пациентов на акалабрутинибе, %	30	60	85
Стоимость ЛС, тг	2 678 229 850	2 598 784 466	2 521 862 543
Стоимость госпитализаций из-за НЯ, тг	21 702 843	19 404 056	17 476 859
Общая стоимость, тг	2 699 932 693	2 618 188 521	2 539 339 401
Доля ЛС, %	99,20	99,26	99,31
Доля госпитализаций, %	0,8	0,74	0,69
Экономия ЛС, тг	-1 541 124	-2 934 926	-4 078 614
Экономия стоимости из-за госпитализаций, тг	-1 742 828	-3 358 732	-4 622 935
Итого экономия, тг	-3 283 952	-6 293 659	-8 701 550

**Обсуждение:** Внедрение в клиническую практику ингибиторов ТКБ изменило прогноз и продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ. Ибрутиниб был первым необратимым ингибитором ТКБ, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2013 году в качестве прорывной терапии у пациентов с ХЛЛ. Исследование RESONATE-2 установило монотерапию ибрутинибом в качестве варианта первой линии у пациентов с ХЛЛ, продемонстрировав значительное улучшение выживаемости [17]. Результаты были впечатляющими, особенно для пациентов с ХЛЛ с высоким генетическим риском. Несмотря на эффективность ибрутиниба в лечении ХЛЛ, из-за ограничивающих лечение НЯ, таких как фибрillation предсердий, инфекции и кровотечения, были разработаны новые поколения ТКБ. Акалабрутиниб, высокоселективный и ковалентный ингибитор ТКБ второго поколения, продемонстрировал минимальную активность на нецелевых типах клеток, в связи с чем показал меньшую частоту нецелевых НЯ по сравнению с ибрутинибом в РКИ при схожей эффективности.

Учитывая актуальность снижения высокой стоимости лечения онкологических заболеваний, важно оценить стоимость различных методов лечения, особенно когда для одного и того же показания одобрено несколько препаратов. В нашем исследовании мы впервые провели сравнительный клинико-фармакологический анализ монотерапии ингибиторами ТКБ I и II поколения, зарегистрированными в Казахстане, и обнаружили, что с учётом большего QALY и меньших затрат акалабрутиниб демонстрирует более благоприятное соотношение затрат и эффективности по сравнению с ибрутинибом. Полученные результаты совпадают с данными других исследований, в которых показано, что применение акалабрутиниба приводит к снижению затрат в сравнении с ибрутинибом в 1-й линии терапии и терапии рецидивов ХЛЛ [23, 24] в том числе при ХЛЛ высокого риска. Экономия затрат на акалабрутиниб сохранялась в течение 3 и 5 лет. В отличие от нашего исследования, акалабрутиниб продемонстрировал экономию затрат на пациента по сравнению с ибрутинибом в течение первого года лечения за счет большей разницы в стоимости лечения (снижение на 12 076 \$ США) по сравнению со стоимостью НЯ (снижение на 3402 \$ США). В нашем исследовании стоимость препаратов имела несущественные различия (0,19% в 1-й и 2-й линиях или 620 тыс тг в и 250 тыс тг соответственно), качество жизни и затраты отлича-

лись преимущественно из-за различий в профилях безопасности между препаратами (снижение затрат на лечение значимых НЯ на 41,2% и 33,2% в 1 и во 2-й линиях, соответственно).

Несмотря на высокую стоимость таргетной терапии, её применение обеспечивает значимое увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с ХЛЛ. При текущих ценах ICER ≤ 0, что указывает на экономическую предпочтительность акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом и подтверждает клиническую ценность стратегии, ориентированной не только на выживаемость, но и на качество жизни.

АБ для РК на 2025-2027 годы показал, что общие затраты на терапию пациентов с мутацией *TP53/del17p* (в среднем 13,1% в структуре пациентов с ХЛЛ), составляют около 40% годового бюджета, выделенного на амбулаторное обеспечение пациентов с ХЛЛ в РК. Необходимо отметить, что в популяции пациентов с ХЛЛ 74,8% имеют немуттированный статус *IGHV*, при котором таргетная терапия также является рекомендуемой опцией. Очевидно, что полное обеспечение пациентов с ХЛЛ препаратами таргетной терапии может превысить имеющийся годовой бюджет. В этой связи особенно возрастает необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с наличием определенных клинических показаний к таргетной терапии (наличие *TP53*-мутации/делеции 17p, плохой ответ на химиоиммунотерапию и др.). При введении акалабрутиниба в стратегию лечения пациентов с ХЛЛ экономия затрат за 3 года составляет 0,23%, преимущественно благодаря уменьшению расходов на лечение осложнений при терапии акалабрутинибом. Снижение затрат на ЛС за 3 года в альтернативном сценарии составило всего 0,11% по сравнению с базовой моделью. В настоящее время стоимость препаратов, которая составляет более 99% совокупных затрат является основным фактором, определяющим влияние на бюджет. Изменение цены акалабрутиниба или ибрутиниба в диапазоне на ±20% может привести к существенным сдвигам в бюджете в виде экономии или дополнительных расходов.

Безопасность и переносимость ингибиторов ТКБ могут влиять на приверженность пациентов и общий успех терапии, помимо затрат на лечение заболевания [24-26]. Поэтому оценка значимости различий в профилях безопасности ингибиторов ТКБ важна для принятия обоснованных решений о выборе терапии. При улучшении менеджмента побочных эффектов частота НЯ и вероятность госпитализации в реальной практике может сни-

жаться или, напротив, увеличиваться в более коморбидной популяции пациентов. При отсутствии прямых сравнений ковалентных ингибиторов, различия в исследуемых популяциях могут повлиять на частоту НЯ и ограничить сопоставимость. В нашем исследовании частота клинически значимых НЯ при монотерапии акалабрутинибом на 100 лет была ниже на 41,2% в 1-й линии и 10,3% – во 2-й линии терапии. Меньшая частота НЯ по сравнению с ибрутинибом, полученная из результатов РКИ [27], нашла подтверждение в реальной клинической практике [23]. Проведенный анализ чувствительности с использованием вариабельности вероятности госпитализаций показал устойчивость результатов модели: даже при уменьшении вероятности госпитализации до 50-70% акалабрутиниб остаётся предпочтительным вариантом, несмотря на уменьшение экономического преимущества.

Сильными сторонами данного исследования является моделирование отдельных когорт для пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, использование данных по безопасности из основных клинических исследований III фазы для каждой линии терапии, анализ влияния на бюджет на целевой популяции пациентов в РК. Ограничением исследования было, что структура модели учитывала только один возможный путь терапии в каждой линии (монотерапия ингибитором ТКБ). На практике в лечение могут включаться иные опции (иммунотерапия, комбинированные схемы), однако для целей четкого сравнения были смоделированы наиболее типичные стратегии, соответствующие современным международным рекомендациям лечения ХЛЛ, клиническому протоколу РК [28, 29].

**Заключение:** Таким образом, сравнительный фармакоэкономический анализ ингибиторов ТКБ 1 и 2 поколения показал, что при монотерапии акалабрутинибом у пациентов с ХЛЛ обеспечивается экономия затрат по сравнению с ибрутинибом, благодаря меньшим затратам на коррекцию клинически значимых нежелательных явлений. Таргетная терапия улучшает менеджмент ХЛЛ и способствует уменьшению глобального бремени заболевания, улучшая показатели выживаемости без прогрессии и качество жизни пациентов.

Обеспечение широкой доступности современных препаратов, особенно для пациентов высокой группы риска, соответствует актуальным тенденциям системы здравоохранения, направленным на оптимизацию результатов лечения при рациональном использовании ресурсов.

#### **Список использованных источников:**

1. Yao Y., Lin X., Li F., Jin J., Wang H. The global burden and attributable risk factors of chronic lymphocytic leukemia in 204 countries and territories from 1990 to 2019: analysis of the GBD study 2019 // BioMed Engineering Online. – 2022. – Vol. 21. – P. 4. – <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00973-6>

2. Sánchez Suárez M.D.M., Martín Roldán A., Alarcón-Payer C., Rodríguez-Gil M.Á., Poquet-Jornet J.E., Puerta Puerta J.M., Jiménez Morales A. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in the personalized medicine era // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16. – No. 1. – P. 55. – <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010055>

3. Hallek M., Shanafelt T.D., Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on diagnosis, risk stratification and treatment // American Journal of Hematology. – 2025. – Vol. 100. – No. 4. – P. 450–480. – <https://doi.org/10.1002/ajh.27546>

4. Sail K.R., Qendri V., van de Wetering G., Stephens J.M. Cost-effectiveness of 12-month fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab versus continuous ibrutinib in first-line chronic lymphocytic leukemia // J. Managed Care Spec Pharm. – 2023. – Vol. 29. – No. 6. – P. 601–611. – <https://doi.org/10.36849/JMCS.P.001>

5. Veloza A.F., Qendri V., Moura A., Liljas B., Marshall D.A. Economic advantages of venetoclax-based therapy versus acalabrutinib in treatment of CLL: a cost-minimization and budget impact analysis // Value Health. – 2022. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. S471. – <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.2496>

6. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalist F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2021. – Vol. 32. – No. 1. – P. 23–33. – <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.010>

7. Fischer K., Al-Sawaf O., Bahlo J., Fink A.-M., Tandon M., Dixon M., Robrecht S., Warburton S., Humphrey K., Samoylova O., Liberati A.M., Pinilla-Ibarz J., Opat S., Sivcheva L., Le Dù K., Fogliatto L.M., Niemann C.U., Weinkove R., Robinson S., Kipps T.J., Boettcher S., Tausch E., Humerickhouse R., Eichhorst B., Wendtner C.-M., Langerak A.W., Kreuzer K.-A., Ritgen M., Goede V., Stilgenbauer S., Mobasher M., Hallek M. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions // New Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380. – No. 23. – P. 2225–2236. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281>

8. Al-Sawaf O., Zhang C., Tandon M., Bahlo J., Fink A.M., Ritgen M., Kreuzer K.-A., Chyla B., Paulson J.N., Pallasch C.P., Frenzel L.P., Peifer M., Eichhorst B., Stilgenbauer S., Hallek M., Fischer K. Fixed-duration venetoclax–obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL14): follow-up of the randomized phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21. – No. 9. – P. 1188–1200. – [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30443-5)

9. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Döhner H., Hillmen P., Keating M., Montserrat E., Chiorazzi N., Stilgenbauer S., Rai K.R., Byrd J.C., Eichhorst B., O'Brien S., Robak T., Seymour J.F., Kipps T.J. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // Blood. – 2018. – Vol. 131. – No. 25. – P. 2745–2760. – <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>

10. Thompson P.A., Tam C.S., O'Brien S.M., Wierda W.G., Stingo F., Plunkett W., Smith S.C., Kantarjian H.M., Freireich E.J., Keating M.J. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated CLL // Blood. – 2016. – Vol. 127. – No. 3. – P. 303–309. – <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-655324>

11. Drummond M.F., Sculpher M.J., Claxton K., Stoddart G.L., Torrance G.W. Methods for the economic evaluation of health care programmes. – 4th ed. – Oxford: Oxford University Press, 2015. – 445 p. – ISBN: 9780199665884.

12. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P., Kater A.P., Chanan-Khan A., Furman R.R., O'Brien S., Yenerel M.N., Illés A., Kay N., Garcia-Marco J.A., Mato A., Pinilla-Ibarz J., Seymour J.F., Lepretre S., Stilgenbauer S., Robak T., Rothbaum W., Izumi R., Hamdy A., Patel P., Higgins K., Sohoni S., Jurczak W. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial (ELEVATE-RR) // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39. – No. 31. – P. 3441–3452. – <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>

13. Burger J.A., Barr P.M., Robak T., Owen C., Tedeschi A., Sarma A., Patten P.E.M., Grosicki S., McCarthy H., Offner F., Szafer-Glusman E., Zhou C., Szoke A., Neumayr L., Dean J.P., Ghia P., Kipps T.J. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL // Blood. – 2025. – Vol. 146 (18). – P. 2168–2176. – <https://doi.org/10.1182/blood.2024028205>

14. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., Skarbnik A.P., Kamdar M.K., Munir T., Fogliatto L., Herishanu Y., Banerji V., Follows G., Walker P., Karlsson K., Ghia P., Janssens A., Ferrant E., Munugalavada V., Yu T., Wang M.H., Woyach J.A. Five-year follow-up of ELEVATE-TN: acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil – estimated 60-month PFS rates, median PFS not reached // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. – No. 16S. – P. 7539. – [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.7539](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539)

15. Недогода С.В., Хачатурян Г.Р., Лукьяненко В.И., Макаров А.А., Кузнецов В.А. Клинико-экономическое исследование применения акалабрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом // Соврем. Онкол. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 612–620 [Nedogoda S.V., Xachaturyan G.R., Luk'yanenko V.I., Makarov A.A., Kuznecov V.A. Kliniko-e'konomicheskoe issledovanie primeneniya akalabrutiniba

u pacientov s xronicheskim limfolejkozom // Sovrem. Onkol. – 2021. – T. 23. – № 4. – S. 612-620 (in Russ.).] – <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-ekonomicheskoe-issledovanie-primeneniya-akalabrutiniba-i-patsientov-s-hronicheskim-limfoleykozom>

16. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2021 г. № КР ДСМ-77 «Об утверждении предельных цен на торговые наименования лекарственных средств и медицинских изделий». – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024341> (дата обращения: 05.11.2025) [Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2021 г. № КР DSM-77 «Об утверждении предельных цен на торговые наименования лекарственных средств и медицинских изделий». – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024341> (дата обращения: 05.11.2025) (in Russ.)].

17. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 г. № КР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе ОСМС». – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021610> (дата обращения: 05.11.2025) [Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 г. № КР DSM-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе ОСМС». – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021610> (дата обращения: 05.11.2025) (in Russ.)].

18. Barr P.M., Robak T., Owen C., Tedeschi A., Bairey O., Bartlett N.L., Burger J.A., Hillmen P., Coutre S.E., Devereux S., Grosicki S., McCarthy H., Li J., Simpson D., Offner F., Moreno C., Zhou C., Styles L., James D., Kipps T.J., Ghia P. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase-3 results from RESONATE-2 // Haematologica. – 2018. – Vol. 103. – No. 9. – P. 1502-1510. – <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003>

19. Barr P.M., Owen C., Robak T., Tedeschi A., Bairey O., Burger J.A., McCarthy H., Offner F., Grosicki S., Zhou C., Dean J.P., Ghia P., Kipps T.J., Szafer-Glusman E., Patten P.E.M., Sarma A., Bartlett N.L., Neumayr L. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia // Blood Advances. – 2022. – Vol. 6. – No. 11. – P. 3440-3450. – <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434>

20. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., Skarbnik A., Pagel J.M., Flinn I.W., Kamdar M., Munir T., Walewska R., Corbett G., Fogliatto L.M., Herishanu Y., Banerji V., Coutre S., Follows G., Walker P., Karlsson K., Ghia P., Janssens A., Cymbalista F., Woyach J.A., Salles G., Wierda W.G., Izumi R., Munugalavadla V., Patel P., Wang M.H., Wong S., Byrd J.C. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomized, controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – No. 10232. – P. 1278-1291. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)

21. World Bank. GDP per capita (current US \$) [Internet]. — Access mode: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD> (date of access: 05.10.2025).

22. Molica S, Allsup D. Chronic lymphocytic leukemia care and beyond: Navigating the needs of long-term survivors // Cancers (Basel). – 2025. – Vol. 17(1). – P. 119. – <https://doi.org/10.3390/cancers17010119>

23. Nunes R.A.B., Avezum Á, de Oliveira Marques M., Baiocchi O.C.C.G., Bachour P. Three-year cardiovascular and non-cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors acalabrutinib or ibrutinib: a real-world analysis // Ann. Hematol. – 2024. – Vol. 103. – No. 11. – P. 4613-4620. – <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05942-7>

24. Lovell A.R., Jammal N., Bose P. Selecting the optimal Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy in CLL: rationale and practical considerations // Ther. Adv. Hematol. – 2022. – Vol. 13. – Art. no. 20406207221116577. – <https://doi.org/10.1177/20406207221116577>

25. Mato A.R., Nabhan C., Thompson M.C., Lamanna N., Brander D.M., Hill B., Howlett C., Skarbnik A., Cheson B.D., Zent C., Pu J., Kiselev P., Goy A., Claxton D., Isaac K., Kennard K.H., Timlin C., Landsburg D., Winter A., Nasta S.D., Bachow S.H., Schuster S.J., Dorsey C., Svoboda J., Barr P., Ujjani C.S. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis // Haematologica. – 2018. – Vol. 103. – No. 5. – P. 874-880. – <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.186858>

26. Kabadi S.M., Goyal R.K., Nagar S.P., Kaye J.A., Davis K.L. Treatment patterns, adverse events, and economic burden in a privately insured population of patients with chronic lymphocytic leukemia in the United States // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8. – No. 8. – P. 3803-3810. – <https://doi.org/10.1002/cam4.2291>

27. Wang J., Cheng H.E., Sun Y., Li Z., Zang Y., Zhao Y., Yang G., Liu Z., Sun Y., Sun Y. Efficacy and safety of tirabrutinib monotherapy in relapsed or refractory B-cell lymphomas/leukemia: a meta-analysis // Front. Pharmacol. – 2025. – Vol. 16. – Art. no. 1544336. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1544336>

28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. – Version 1.2026. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>

29. Клинический протокол по диагностике и лечению: Хронический лимфолейкоз. Одобрен Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18 августа 2023 г.; Протокол № 187 [Клинический протокол подиагностике и лечению: Хронический лимфолейкоз. Одобрен Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18 августа 2023 г.; Протокол № 187 (in Russ.)]. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-лимфолейкоз-кп-рк-2023/17728>

## АНДАТИА

# ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ ЛИМФОЦИТТІК ЛЕЙКОЗДА АРНАЛҒАН БРУТОН ТИРОЗИНКИНАЗА ИН-ГИБИТОРЛАРЫМЕН БІРІНШІ ЖӘНЕ ЕКІНШІ САПТЫ ТЕРАПИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАКО-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТАЛДАУЫ

**Л.Г. Тургунова<sup>1</sup>, А.А. Клодзинский<sup>2</sup>, М.Н. Бутюгина<sup>1</sup>, И.А. Пивоварова<sup>2</sup>,  
В.М. Кемайкин<sup>3</sup>, А.Б. Карабеков<sup>3</sup>, М.С. Худайбергенова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Қарағанды медицина университеті» ҰАО, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Гематология орталығы» ЖШК, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы

**Озекмілігі:** Брутоң тирозинкиназа тәжсегіштері (BTK ингибиторлары) созымалы лимфоциттік лейкоз (CLL) емілің нәтижелерін едәуір жақсартты, алайда бұл препараттардың жоғары құны және жанама әсерлерінің ерекшеліктері фармакоэкономикалық бағалауды қажет етеді.

**Зерттеудің мақсаты** – Қазақстан жағдайында CLL-ді емдеудің 1 және 2 жесілдерінде акалаб-рутиниб пен ибрутинибтің үзақ үақыт қолданудың шығындары мен түймілділігін салыстыру, деңсаулық сақтау бюджеттіне әсерін бағалау.

**Әдістері:** «Шығын-түймілділік» талдауы үш күйі бар (аурудың оршуінсіз, аурудың оршуі, олім) жасартылай Марков үлгісіне сүйеніп жүргізілді; 1 жесіл үшін горизонт 20 жыл, 2 жесіл үшін – 10 жыл. Түймілділік көздері – негізгі клиникалық зерттеулердің нәтижелері (ELEVATE-TN, RESONATE-2, ELEVATE-RR). Тікелей медициналық шығындар ескерілді: препараттардың бағасы (2024 ж.), ауыр жағалымыз құбылыстарды (ЖЖ) емдеуге жүмсалатын шығындар. Түймілділік көрсеткіші реттінде пациенттердің омір суру сапасына ЖЖ әсерін ескере отырып түзетілген омір жылдары (QALY) алынды. Сезимтадық және блюджетке әсер ету талдауы жүргізілді.

**Нәтижелері:** Негізгі сценарийде акалабрутиниб пен ибрутинибтің ісікке қарсы түймілділігі тең болды (1 жесілде медианалық PFS шамамен 8–9 жыл; 2 жесілде PFS 38,4 ай; жалалы омір суру үзақтығында айырмашылық жоқ). Қауіпсіздік тұрғысынан акалабрутинибтің артықшылығы есебінен ол ибрутинибпен салыстыраңда QALY көбірек үтіп алды: 1 жесілде өзінде +0,48 QALY және 2 жесілде +0,13 QALY. Акалабрутинибпен емдеу бойынша толық шығындар ибрутинибпен

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

салыстырганда томен болды: 1 жесліде бір пациентке үнем ~3,08 млн тг (~0,93%), 2 жесліде – ~1,54 млн тг (~1,16%). Бұл үнемдеу негізінен асқынуларды (ЖК) емдеудің арзандайымен байланысты. Инкременттік талдау нәтижесінде акалабрутиниб стратегиясының доминациясы анықталды: тиімділіктің жоғарлауымен қатар шығындар азайды (1 QALY-ге үнем 6,4–11,85 млн тг). TP53/17p\_DEL жоғары қауіп топтартындағы науқастардың 85%-ына акалабрутиниб қолданылған баламалы сценарий 3 жыл ішінде бюджет шығын 0,23%-га томендетімін көрсетті.

**Қорытынды:** Жартылай Марковтық модель нәтижелері бойынша акалабрутиниб пен ибру-тинибтің клиникалық тиімділігін үксас, алайда акалабрутиниб стратегиясы аз жасалы шығын-дар мен жоғары QALY есебінен басымдық көрсетеді, бұл артықшылық жағымсыз дәсерлерді түзетуге жұмысалатын шығындардың азауымен байланысты. Алынған нәтижелер акалабрутинибтің кеңірек қолданудың, әсіресе жоғары қауіп тобы пациенттерінде, нәтижелер мен ресурстарды пайдалануды оңтайланыру мақсатында орынды екенін қолдайды.

**Түйінді сөздер:** созылмалы лимфоциттік лейкоз; Брутон тирозинкиназа тежегіштері; ибрутиниб; акалабрутиниб; фармақоэкономика; шығын-тиімділік талдауы; бюджетке әсері; қайта-лама оршуінсіз омір сүру; омір сапасы; жанама құбылыстыар.

### ABSTRACT

#### CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF FIRST- AND SECOND-LINE THERAPY WITH BRUTON TYRO-SINE KINASE INHIBITORS FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN KAZAKHSTAN

L.G. Turgunova<sup>1</sup>, A.A. Klodzinsky<sup>2</sup>, M.N. Butyugina<sup>1</sup>, I.A. Pivovalova<sup>2</sup>, V.M. Kemaykin<sup>3</sup>, A.B. Karabekov<sup>3</sup>, M.S. Khudaibergenova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Hematology Center LLC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>National Scientific Oncology Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKis) have significantly improved outcomes in chronic lymphocytic leukemia (CLL), but their high cost and differing safety profiles warrant pharmacoeconomic evaluation.

**The study aimed to compare the costs and effectiveness of long-term acalabrutinib versus ibrutinib therapy in first-line and second-line CLL in Kazakhstan and to assess the budget impact of treatment choice.**

**Methods:** A cost-effectiveness analysis was conducted using a three-state semi-Markov model (progression-free, progressed disease, death) over a 20-year horizon for first-line and a 10-year horizon for second-line. Efficacy inputs were derived from key trials (ELEVATE-TN, RESONATE-2, ELEVATE-RR). Direct medical costs included drug costs (2024 prices) and management of adverse events (AEs). Effectiveness was measured in quality-adjusted life years (QALYs), accounting for utility loss from serious AEs. Sensitivity analyses and a budget impact analysis were performed.

**Results:** In the base case, acalabrutinib and ibrutinib had equivalent anti-leukemic efficacy (median PFS ~8–9 years in 1st line; 38.4 months in 2nd line; no difference in OS). Due to a more favorable safety profile, acalabrutinib yielded higher QALYs than ibrutinib: +0.48 QALY per patient in the first line and +0.13 QALY in the second line. Total pre-progression costs per patient were lower with acalabrutinib by KZT 3.08 million (~0.93%) in the first line and KZT 1.54 million (~1.16%) in the second line, mainly due to reduced AE management costs. Incremental analysis indicated that acalabrutinib dominates ibrutinib (greater QALYs at lower cost), with cost savings of KZT 6.40–11.85 million per QALY gained. Expanding acalabrutinib use to 85% of high-risk patients (TP53 mutation/17p deletion) could reduce total budget expenditure by ~0.23% over 3 years.

**Conclusions:** The semi-Markov model results showed that acalabrutinib and ibrutinib are equally effective in treating patients. However, the acalabrutinib strategy is better because it costs less overall and yields a higher QALY, driven by lower side-effect management costs. These findings support the rationale for broader use of acalabrutinib, particularly in high-risk patients, to optimize outcomes and resource utilization.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia; Bruton tyrosine kinase; ibrutinib; acalabrutinib; pharmacoeconomics; cost-effectiveness; budget impact; progression-free survival; quality of life; adverse events.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование:** Исследование выполнено по заказу Представительства ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед» в Республике Казахстан в 2025 году. ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед» и её Представительство не участвовали в планировании исследования, анализе данных и подготовке рукописи.

**Вклад авторов:** все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Сведения об авторах:**

**Тургунова Л.Г.** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан, тел. +77012273536, e-mail: turgunova@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-6962-4247;

**Клодзинский А.А.** – к.м.н., медицинский директор ТОО «Центр гематологии», Астана, Казахстан, тел. +77016839963, e-mail: anton.klodzinsky@hemcenter.kz ORCID: 0000-0002-3787-6159;

**Бутюгина М.Н. (корреспондирующий автор)** – ассистент профессора кафедры внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан +77058298729, e-mail: masha.bosmanova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6601-8172;

**Пивоварова И.А.** – MD, MBA, Генеральный директор ТОО «Центр гематологии», Астана, Казахстан, тел. +77051023677, e-mail: irina.pivovalova@hemcenter.kz, ORCID: 0000-0003-1495-1619;

**Кемайкин В.М.** – к.м.н., главный внештатный гематолог МЗ РК, руководитель центра онкогематологии ТОО «ННОЦ», Астана, Казахстан, тел. +77013501621, e-mail: kemaykin90@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8470-4344;

**Карабеков А.Б.** – заведующий отделением онкогематологии №1 ТОО «ННОЦ», Астана, Казахстан, тел. +77013383810, e-mail: azat\_32@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9281-4041;

**Худайбергенова М.С.** – Клинический фармаколог ТОО «Центр гематологии», Астана, Казахстан, тел. +77011231327, e-mail: makhira.khudaibergen25@gmail.com, ORCID: 0009-0007-9834-3958.

**Адрес для корреспонденции:** Бутюгина М.Н., РОО «Казахстанское Общество врачей-гематологов», мкрн. Караптөль 15А, район Есиль, Астана Z05H9A5, Казахстан.