

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.28-38>
УДК: 618.19-006.6-085



Фармакоеконічний аналіз ефективності витрат при використанні обінутузумабу (препарат «Газіва®») в лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії в Україні

Мужичук О.В.¹, ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Бездітко Н.В.², ORCID 0000-0003-0274-2203, e-mail: bezdetkofarm@gmail.com
Міщенко О.Я.², ORCID 0000-0001-5862-4543, e-mail: mishchoksana@gmail.com
Мужичук І.В.³, ORCID 0000-0002-2643-7054, e-mail: muzhichukivan@gmail.com

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Pharmacoeconomic analysis of cost-effectiveness when using obinutuzumab (Gazyva® drug) in treating chronic lymphocytic leukemia in Ukraine

Muzhychuk O.V.¹, ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Bezditko N.V.², ORCID 0000-0003-0274-2203, e-mail: bezdetkofarm@gmail.com
Mishchenko O.Ya.², ORCID 0000-0001-5862-4543, e-mail: mishchoksana@gmail.com
Muzhychuk I.V.³, ORCID 0000-0002-2643-7054, e-mail: muzhichukivan@gmail.com

¹Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фармакоеконіка, оцінка медичних технологій, хронічний лімфолейкоз, обінутузумаб, препарат «Газіва®».

Для кореспонденції:

Мужичук Олександр Володимирович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра онкології; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Мужичук О.В., Бездітко Н.В., Міщенко О.Я., Мужичук І.В., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є найбільш поширеним видом лейкозу. Щорічна захворюваність на ХЛЛ становить від 2 до 6 на 100000 населення. На даний час ХЛЛ є захворюванням, що призводить до значних соціальних та фінансових витрат. До теперішнього часу ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням. Однак, на даний час на фармацевтичному ринку з'явилися лікарські засоби, які можуть суттєво подовжити період перебігу хвороби без будь-яких клінічних ознак, збільшити тривалість та поліпшити якість життя пацієнтів. Одним з таких засобів є обінутузумаб. Позитивні результати оцінки економічної доцільності використання обінутузумабу у пацієнтів старшого віку з ХЛЛ отримані в декількох країнах Європейського союзу, але в умовах охорони здоров'я України фармакоеконічний аналіз застосування обінутузумабу в терапії ХЛЛ не проводився.

Мета роботи – визначення економічної доцільності використання в умовах української системи охорони здоров'я обінутузумабу (препарат «Газіва®») для терапії хронічного лімфолейкозу у пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Матеріали та методи. Проведено аналітичне моделювання за Марковим, що дозволяє провести порівняння кількості років збереженого життя (life years gained – LYG) та кількості років якісного життя (quality adjusted life years – QALY), що можуть бути отримані при використанні в терапії хворих на ХЛЛ альтернативних схем обінутузумаб + хлорамбуцил (O+Clb) або ритуксимаб + хлорамбуцил (R+Clb) та витрат на дані схеми. Моделювання проведено на основі результатів міжнародного рандомізованого багатоцентрового відкритого клінічного дослідження III фази CLL11.

Результати та їх обговорення. Результати Марківського моделювання показали, що схема терапії O+Clb, до складу якої входить обінутузумаб та хлорамбуцил у порівнянні зі схемою R+Clb протягом трьох років забезпечує кожному пацієнту

з ХЛЛ в середньому додатково 0,1 LYG. Середня тривалість життя в стані без прогресування хвороби в групі пацієнтів O+C1b за цей час перевищує аналогічний показник у групі R+C1b більш ніж на рік та складає відповідно 51,2 та 38,1 місяці. Одночасно з подовженням терміну життя застосування схеми O+C1b підвищує його якість. Протягом аналізованого періоду пацієнти в групі R+C1b мають додатково 0,14 QALY порівняно з групою O+C1b.

Розрахунок витрат на лікування ХЛЛ з урахуванням часового горизонту моделі три роки показав, що за умови використання оригінальних лікарських препаратів застосування в терапії першої лінії обінутузумабу майже вдвічі дорожче, ніж альтернативна схема першої лінії. В той же час, за рахунок більшої ефективності висока вартість схеми з обінутузумабом компенсується за рахунок зменшення витрат на другу лінію хіміотерапії. Економія коштів на другій лінії перекриває різницю вартості першої лінії терапії при використанні обінутузумабу.

За використання як оригінальних, так і генеричних хіміотерапевтичних лікарських препаратів, схема O+C1b (обінутузумаб + хлорамбуцил) в якості терапії першої лінії пацієнтів з ХЛЛ забезпечує більш високий рівень ефективності при менших витратах.

Висновки. Наявні на даний час дані рандомізованих клінічних досліджень (РКД) свідчать про високу клінічну ефективність використання у пацієнтів з ХЛЛ терапії першої лінії з використанням схеми обінутузумаб+хлорамбуцил. Дана схема дозволяє суттєво подовжити термін виживання без прогресування хвороби, збільшує кількість років збереженого життя та підвищує його якість.

Моделювання за методом Маркова свідчить, що схема обінутузумаб + хлорамбуцил у порівнянні зі схемою ритуксимаб + хлорамбуцил в якості терапії першої лінії пацієнтів з ХЛЛ потребує більших витрат, в той же час за рахунок більшої ефективності, більш тривалого періоду виживання без прогресії, дана схема дозволяє знизити суму витрат на наступні лінії терапії у хворих на ХЛЛ, а відповідно – загальні витрати на терапію пацієнтів з ХЛЛ.

Фармакоеконічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «вартість-ефективність» та «вартість-корисність» дозволяє вважати схему обінутузумаб+хлорамбуцил домінуючою порівняно зі схемою ритуксимаб + хлорамбуцил в якості терапії першої лінії пацієнтів з ХЛЛ (за умови використання оригінальних лікарських препаратів).

Для цитування:

Мужичук О.В., Бездітко Н.В., Міщенко О.Я., Мужичук І.В. Фармакоеконічний аналіз ефективності витрат при використанні обінутузумабу (препарат «Газіва®») в лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії в Україні. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 4. С. 28–38. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.28-38>

Key words:

pharmacoeconomics, assessment of medical technologies, chronic lymphocytic leukemia, obinutuzumab, «Gazyva®» drug.

For correspondence:

Muzhychuk Olesiy Volodymyrovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Oncology;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Muzhychuk O.V., Bezditko N.V.,
Mishchenko O.Ya., Muzhychuk I.V., 2022

ABSTRACT

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia. Annual incidence rate of CLL is 2 to 6 per 100000 population. CLL is currently a disease which leads to significant social and financial costs. CLL remains an incurable disease up to this date. However, at the moment there is a bunch of drugs available on the pharmaceutical market, which can substantially elongate progression-free survival, increase duration, and improve the patients' quality of life. One of such drugs is obinutuzumab. Positive evaluation findings of economic feasibility of using obinutuzumab in elderly patients with CLL have been received in some countries of the European Union, but under the conditions of healthcare of Ukraine pharmacoeconomic analysis of obinutuzumab use in the treatment of CLL has not been performed.

The purpose of the work is to determine economic feasibility of using obinutuzumab (Gazyva® drug) under the conditions of healthcare system of Ukraine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in patients who did not receive treatment earlier.

Materials and methods. An analysis using the Markov analysis model was performed, and it allowed the comparison between life years gained (LYG) and quality adjusted life years (QALY) to be made, which can be obtained when using alternative regimens (O+C1b or R+C1b) and expenditures on these regimens in treating patients with CLL. The analysis modelling was performed on the basis of the results of international randomized multicenter open phase III clinical trial of CLL11.

Results. The results of Markov modelling have shown that O+C1b treatment regimen, which consists of obinutuzumab and chlorambucil, provides every patient with CLL with additional 0,1 LYG on average over a period of three years compared to R+C1b regimen. The average lifespan of the patients in whom the disease did not progress was higher in O+C1b group than in R+C1b group by more than a year – 51,2 and 38,1 months respectively. O+C1b regimen not only increases lifespan, but also improves life quality. The patients of R+C1b group have additional 0,14 QALY during the analyzed period compared to O+C1b group.

The calculation of expenses on CLL treatment with consideration for time horizon of 3 years has shown that using obinutuzumab in the first line of treatment was almost twice as expensive as the alternative first-line regimen, provided that original pharma-

ceutical drugs were used. At the same time, due to the greater effectiveness, the high cost of the regimen with obinutuzumab is compensated by reduction in expenses on the second line of chemotherapy. The cost saving on the second line covers the cost difference of the first line of therapy when using obinutuzumab.

When using original, as well as generic chemotherapeutic drugs, O+Clb (obinutuzumab + chlorambucil) regimen as a first-line therapy of patients with CLL provides the higher level of effectiveness at smaller cost.

Conclusions. The available data of randomized control trials to this date are indicative of high clinical effectiveness of first-line therapy with the use of obinutuzumab + chlorambucil regimen in the patients with CLL. This regimen allows progression-free survival to be substantially elongated. It also increases the number of life years gained and improves the quality of life.

Markov modelling shows that obinutuzumab + chlorambucil regimen compared to rituximab + chlorambucil regimen requires bigger expenses as a first-line therapy of the patients with CLL. At the same time, due to the greater effectiveness and longer progression-free survival, this regimen allows the amount of expenses on the next lines of therapy in the patients with CLL to be reduced, consequently total expenses on the treatment of the patients with CLL are also reduced.

Pharmacoeconomic analysis based on the Markov analysis model and calculations by the «cost-effectiveness» and «cost-utility» methods allow obinutuzumab + chlorambucil regimen to be considered dominant in comparison with rituximab + chlorambucil regimen as a first-line therapy of the patients with CLL (provided that original pharmaceutical drugs are used).

For citation:

Muzhychuk OV, Bezditko NV, Mishchenko OYa, Muzhychuk IV. Pharmacoeconomic analysis of cost-effectiveness when using obinutuzumab (Gazyva ® drug) in treating chronic lymphocytic leukemia in Ukraine. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(4):28–38. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.28-38>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом ініціативної прикладної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Організація фармацевтичної справи, менеджмент і маркетинг у фармації», номер державної реєстрації 0114U000954, термін виконання 2016–2022 рр., керівник – завідувач кафедри управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, професор В.М. Толочко.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of initiative applied research work of National University of Pharmacy of Ukraine «Organization of pharmaceutical business, management and marketing in pharmacy», state registration number 0114U000954, period for performance 2016–2022, led by the Head of Organization and Economics of Pharmacy Department of Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Professor V.M. Tolochko.

ВСТУП

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є найбільш поширеним видом лейкозу серед населення та складає від 25 до 40% усіх лейкозів. Щорічна захворюваність на ХЛЛ становить від 2 до 6 на 100000 населення, чоловіки хворіють частіше від жінок, імовірність розвитку даного захворювання з віком наростає [1]. На даний час ХЛЛ є захворюванням, що призводить до значних соціальних та фінансових витрат [2, 3]. Дотепер ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням. Однак, на даний час на фармацевтичному ринку з'явилися лікарські засоби, які можуть суттєво подовжити період перебігу хвороби без будь-яких клінічних ознак (Progression-free survival – PFS), збільшити тривалість та поліпшити якість життя пацієнтів з ХЛЛ. Одним з таких засобів є обінутузумаб. Це генно-інженерне гуманізоване моноклональне антитіло II типу, яке було випробувано на групі літніх пацієнтів, що страждають одним або кількома супутніми захворюваннями [4, 5]. Використання обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом збільшує як очікувану тривалість життя, так і її якість, в порівнянні з іншими зазвичай вико-

INTRODUCTION

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia among the population and accounts for 25% to 40% of all leukemias. Annual incidence rate of CLL is 2 to 6 per 100 000 population, it tends to be more frequent in males than in females, the possibility of development of this disease increases with age [1]. CLL is currently a disease which leads to significant social and financial costs [2, 3]. CLL remains an incurable disease up to this date. However, at the moment there is a bunch of drugs available on the pharmaceutical market, which can substantially elongate progression-free survival (PFS), increase duration, and improve the patients' quality of life. One of such drugs is obinutuzumab. It is a genetically engineered humanized type II monoclonal antibody, which was tried on the group of elderly patients who were suffering from one or several concomitant diseases [4, 5]. The use of obinutuzumab in combination with chlorambucil increases both life expectancy and life quality compared to a range of other usual treatment regimens. Positive evaluation findings of economic feasibility of using obinutuzumab

ристовуваними схемами терапії. Позитивні результати оцінки економічної доцільності використання обінутузумабу у пацієнтів старшого віку з ХЛЛ отримані в деяких країнах Європейського союзу [6–8]. В умовах охорони здоров'я України фармакоеконічний аналіз застосування обінутузумабу в терапії ХЛЛ не проводився.

Мета роботи – визначення економічної доцільності використання в умовах української системи охорони здоров'я обінутузумабу (препарат «Газіва®») для терапії хронічного лімфолейкозу у пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

in elderly patients with CLL have been received in some countries of the European Union [6, 7, 8]. Under the conditions of healthcare of Ukraine pharmaco-economic analysis of obinutuzumab use in the treatment of CLL has not been performed.

The purpose of the work is to determine economic feasibility of using obinutuzumab (Gazyva® drug) under the conditions of healthcare system of Ukraine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in patients who did not receive treatment earlier.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

При проведенні фармакоеконічного дослідження стосовно доцільності використання обінутузумабу в терапії ХЛЛ керувалися нормативними документами МОЗ України щодо оцінки технологій охорони здоров'я (ТОЗ) [9]. Принциповою особливістю фармакоеконічного аналізу ТОЗ є одночасне порівняння ефективності альтернативних ТОЗ та витрат на їх використання. В даному дослідженні порівнювалися ефективність, безпека та витрати при лікуванні ХЛЛ за такими схемами:

- обінутузумаб + хлорамбуцил (схема O+Clb, GClb);
- ритуксимаб + хлорамбуцил (схема R+Clb).

Проведено аналітичне моделювання за Марковим, що дозволяє провести порівняння кількості років збереженого життя (life years gained – LYG) та кількості років якісного життя (quality adjusted life years – QALY), що можуть бути отримані при використанні в терапії хворих на ХЛЛ альтернативних схем O+Clb або R+Clb та витрат на дані схеми. Моделювання проведено на основі результатів міжнародного рандомізованого багаточентрового відкритого клінічного дослідження III фази CLL11. В цьому дослідженні проводилось вивчення профілю безпеки і ефективності обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом в порівнянні з ритуксимабом в комбінації з хлорамбуцилом або хлорамбуцилом в монорежимі в якості першої лінії терапії ХЛЛ. Дослідження проводилось в 25 центрах 8 країн. У ньому взяв участь 781 пацієнт з ХЛЛ і супутньою патологією, що раніше не отримували лікування [4]. Популяція моделі заснована на популяції пацієнтів, включених в дослідження CLL11. Цю популяцію складають пацієнти старшого віку з ХЛЛ та супутніми захворюваннями, які раніше не отримували терапії та з певних причин не можуть отримувати флударабін.

Модель Маркова дозволяє вивчити перебіг захворювання шляхом спрощення перебігу хвороби до певних станів здоров'я. Марківська модель, яка використовується в даному дослідженні, передбачає, що пацієнти з ХЛЛ можуть знаходитися в одному з трьох взаємовиключних станів здоров'я: «без прогресування» – БП (англ. Progression-free survival – PFS), «прогресування/рецидив» – П/Р (Progression refractory/relapsed lines) і «смерть» – С (Death). Дані стани характерні для клінічного перебігу онкологічних захворювань, у тому числі для ХЛЛ. В подальшому протягом кожного марківського циклу пацієнти можуть переходити із одного стану здоров'я в інший, або залишатися в тому самому стані. Подібна структура моделі відповідає міжнародному досвіду проведення ОМТ в сфері онкогематології [2]. Схема моделі подана на рис. 1.

We were guided by the regulations of the Ministry of Health of Ukraine on health technology assessment (HTA) during the pharmaco-economic research on the relevance of the use of obinutuzumab in treating CLL [9]. The key point of the pharmaco-economic analysis of HTA is a simultaneous comparison of effectiveness of alternative HTAs and their costs. In this research effectiveness, safety, and expenses during the treatment of CLL were compared according to the following regimens:

- obinutuzumab + chlorambucil (O+Clb, GClb regimen);
- rituximab + chlorambucil (R+Clb regimen).

An analysis using the Markov analysis model was performed, and it allowed the comparison between the number of life years gained (LYG) and the number of quality adjusted life years (QALY) to be made, which can be obtained when using alternative regimens (O+Clb or R+Clb) and expenditures on these regimens in treating patients with CLL. The analysis modelling was performed on the basis of the results of international randomized multi-center open phase III clinical trial of CLL11. In this research the study of the safety profile and effectiveness of obinutuzumab in combination with chlorambucil was performed in comparison with rituximab in combination with chlorambucil or chlorambucil monotherapy as a first-line therapy of CLL. The research was conducted in 25 centers of 8 countries. 781 patients with CLL and concomitant pathology, who had not received treatment earlier, took part in it [4]. Population model was based on the patient population which were involved in CLL11 trial. This population consisted of elderly patients with CLL and concomitant diseases who had not received therapy and for some reason could not receive fludarabine.

Markov model allows the course of disease to be studied by the means of simplifying the course of disease to certain medical conditions. According to the Markov model, which was used in this study, patients with CLL can be in one of three mutually exclusive medical conditions: «Progression-free survival» – PFS, «Progression refractory/relapsed lines» and «Death». These conditions are characteristic of clinical course of oncological diseases, in particular of CLL. Later on, during every Markov cycle patients can change from one medical condition to another one, or remain in the same medical condition. Similar model structure corresponds with international experience of performing HTA in the sphere of hematology-oncology [2]. The model structure is presented in the Figure 1.

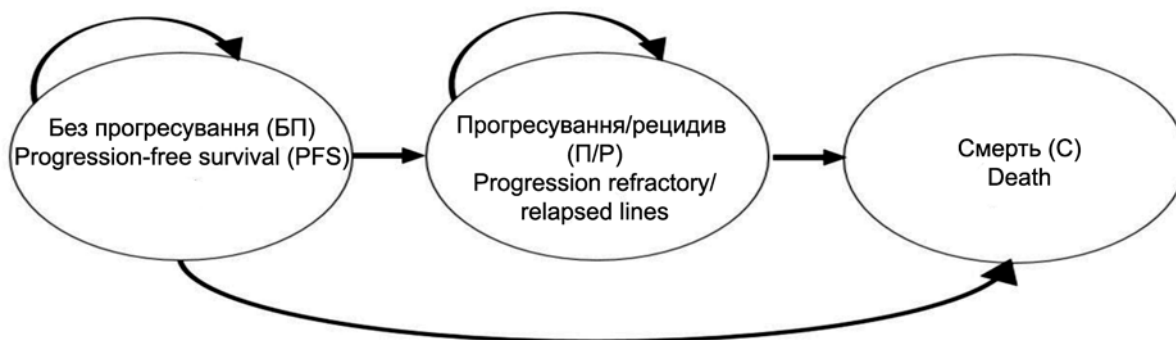


Рис. 1. Структура моделі Маркова
 Fig. 1. Markov model structure

Марківська модель для оцінки економічної ефективності схем GC1b, RC1b в умовах системи охорони здоров'я Великої Британії була розроблена U. Becker et al. [10]. Необхідні для побудови фармакоеконімічної моделі ймовірності настання кожної з подій засновані на результатах дослідження CLL11 та його подальшого аналізу [4, 13] шляхом екстраполяції даних кривих Каплана–Мейєра за допомогою кількох параметричних методів розподілу (експоненціальний, Вейбулла, логістичний, логнормальний), що відображено на рис. 2.

Markov model for assessment of the economic effectiveness of GC1b, RC1b regimens under the conditions of healthcare system of Great Britain was developed by U. Becker et al. [10]. The possibilities of occurrence of every event required for building a pharmacoeconomic model were based on the results of the CLL11 trials and their further analysis [4, 13] by extrapolation of the data of Kaplan–Meier curves by the means of several parametric methods of distribution (exponential distribution, Weibull's distribution, logistic distribution, lognormal distribution) which is presented in the Figure 2.

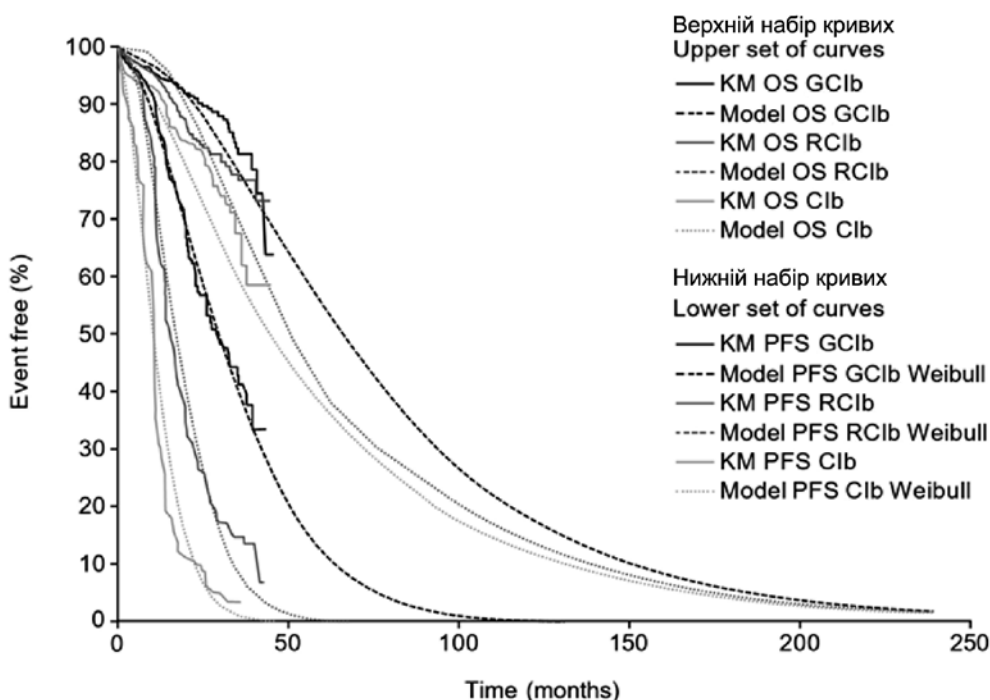


Рис. 2. Порівняння даних КМ та прогнозів моделі на основі випробування CLL11:
 Clb – Монотерапія хлорамбуцилом; GC1b – обінутузумаб плюс хлорамбуцил; КМ – Каплан–Мейєр;
 ОС – загальна виживаність; PFS – виживання без прогресування; RC1b – ритуксимаб плюс хлорамбуцил
 Fig. 2. Comparison between KM data and model predictions on the basis of the CLL11 trial:
 Clb – chlorambucil monotherapy; GC1b – obinutuzumab plus chlorambucil; KM – Kaplan–Meier; OS – overall survival;
 PFS – progression-free survival; RC1b – rituximab plus chlorambucil

У дослідженні H.M. Blommesteina et al. модель була адаптована до умов Нідерландів [7]. В даному дослідженні базова модель U. Becker et al. була адаптована до умов України.

Умовна когорта пацієнтів у використаній моделі Маркова складається з 1000 осіб. Всі вони входять у модель у стані «без прогресування» (БП) після закінчення курсу терапії. Марківський цикл (термін,

In the study by H.M. Blommestein et al. the model was adapted to the conditions of the Netherlands [7]. In this study the base model of U. Becker et al. was adapted to the conditions of Ukraine.

The conventional cohort of patients in the used Markov model consists of 1000 individuals. All of them enter the model in «Progression-free survival» condition after finishing the course of therapy. Markov cycle (period

протягом якого можливий перехід пацієнта з ХПЛ з одного стану до іншого) складає один тиждень. Термін спостереження встановлено 3 роки, що відповідає дизайну дослідження CLL11.

При побудові моделі робили такі припущення: пацієнти, що знаходяться у стані БП не отримують терапії; при прогресуванні захворювання пацієнти отримують другу лінію хіміотерапії. Згідно з інструкцією із застосування обінутузумабу його рекомендується використовувати виключно в якості терапії першої лінії, тому після прогресування захворювання незалежно від первинної лінії терапії всім пацієнтам призначалася схема бендамустин + ритуксимаб (B-R). Така тактика лікування відповідає сучасним рекомендаціям з менеджменту пацієнтів з ХПЛ [11, 12].

На ґрунті аналітичного моделювання за Марковим використано методи «вартість-ефективність» і «вартість-корисність» [9, 14]. В якості критерію ефективності терапії при проведенні фармакоекономічних розрахунків методом «вартість-ефективність» застосовувалися роки збереженого життя (life years gained-LYG) [9]. Розрахунок LYG для одного умовно середньостатистичного пацієнта протягом одного марковського циклу (тиждень лікування t) проводився за формулою:

$$LYG(t) = K(t) / 52000,$$

де LYG(t) – LYG в цикл лікування t; K(t) – кількість пацієнтів, що вижили, з тих, що входять в модель в цикл лікування t.

Кількість умовних пацієнтів, що вижили з когорти 1000 осіб, які входять в модель в рік лікування t, розраховували за формулою:

$$Kt = K1(t) + K2(t),$$

де K(t) – кількість пацієнтів, що вижили, з тих, що входять у цикл лікування t; K1(t), K2(t) – кількість пацієнтів, що вижили в станах «БП», та «П/Р» у циклі лікування t.

Оскільки в клінічних дослідженнях терапії злоякісних новоутворень найбільш розповсюдженим критерієм ефективності є загальна виживаність (OS) та виживаність без прогресування (PFS) протягом певного часу, ці показники також використовувалися в якості додаткових критеріїв ефективності.

В якості критерію корисності лікування застосовувався показник QALY (quality adjusted life years), який дозволяє враховувати кількість років збереженого життя з поправкою на рівень якості життя протягом цих років [15]. Коефіцієнт якості життя пацієнтів у різних марківських станах здоров'я визначався відповідно до дослідження U. Becker [10].

Структура витрат визначалась відповідно до клінічного протоколу [11, 12]. У дослідженні враховано вартість прямих медичних витрат, а саме: вартість лікарських препаратів (ЛП), що входять до складу схем терапії; вартість процедури введення ЛП; вартість медичних послуг під час процедури введення ЛП; витрати на госпіталізацію. Необхідна кількість препарату та тривалість і частота його ведення розраховувалися згідно з клінічним протоколом та інструкцією до відповідного лікарського засобу [11, 16–19]. Вартість ЛП визначалась відповідно до Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020 [20]. Вартість медичних процедур визначалась згідно з наявними у вільному доступі прейскурантами платних медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами [21–22]. Структура витрат наведена в таблиці 1.

during which it is possible for the patient to change from one condition to another) is one week long. The follow-up period was set to be 3 years which corresponds to the design of the CLL11 trial.

When building the model, the following assumptions were made: the patients, which were in PFS condition, would not receive therapy; in the event of disease progression the patients would receive the second line of chemotherapy. According to the instruction for use of obinutuzumab, it is recommended to use this drug exclusively as a first-line therapy, therefore after the disease progression all the patients were prescribed with bendamustine + rituximab (B-R) regimen regardless of the first line of therapy. Such treatment strategy complies with modern recommendations on management of patients with CLL [11, 12].

«Cost-effectiveness» and «cost-utility» methods were used based on Markov analysis model [9, 14]. Life years gained (LYG) were used as a criterion of therapy effectiveness during pharmacoeconomic calculations by the «cost-effectiveness» method [9]. Calculation of LYG for one relatively statistically average patient during one Markov cycle (t – week of treatment) was performed by the following formula:

$$LYG(t) = K(t) / 52000$$

where LYG(t) – LYG in t cycle of treatment; K(t) – number of patients who survived from those who were the part of the model in t cycle of treatment.

The number of conventional patients who survived from the cohort of 1000 individuals, who were the part of the model in t year of the treatment was calculated by the following formula:

$$Kt = K1(t) + K2(t)$$

where K(t) – number of patients who survived from those who were the part of the model in t cycle of treatment; K1(t), K2(t) – number of patients who survived in «PFS» and «Progression refractory/relapsed lines» conditions in t cycle of treatment.

Due to overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for some period of time being the most common criterion of effectiveness in clinical studies of therapy of malignancies, these indicators were also used as additional criteria of effectiveness.

Quality adjusted life years (QALY) measure was used as a criterion of utility of the treatment, which allowed the number of life years gained with allowance for the life quality during these years to be calculated [15]. The coefficient of life quality of the patients in various Markov medical conditions was determined according to U. Becker study [10].

The cost structure was determined according to the clinical protocol [11, 12]. In the study direct medical costs were taken into account, in particular: cost of drugs which were a part of therapy regimens; cost of drug administration procedure; cost of medical services during the drug administration procedure; expenses on hospital admission. The required amount of the drug, as well as duration and frequency of its administration, was calculated according to the Clinical protocol and instruction for use of the respective drug [11, 16–19]. The cost of the drug was determined according to the Register of wholesale prices on medicines as of 09.12.2020 [20]. The cost of medical procedures was determined according to available in free access price-lists of paid medical services which are given by licensed medical institution [21–22]. The cost structure is presented in the Table 1.

Таблиця 1. Структура витрат на лікування пацієнтів з ХЛЛ при використанні альтернативних схем терапії
Table 1. Cost structure of treatment of patients with CLL using alternative therapy regimens

Вид витрат / Type of costs	Схема O+Clb (GClb), грн O+Clb regimen (GClb), UAH	Схема R+Clb, грн R+Clb regimen, UAH
вартість лікарських препаратів (1 лінія, оригінальні препарати) cost of drugs (line 1, original drugs)	649075,20	332210,40
вартість супровідної терапії / cost of concomitant therapy	327,60	590,80
вартість процедури введення ЛП (включно з вартістю медичних послуг та витрат на госпіталізацію) / cost of drug administration procedure (including the cost of medical services and expenses on hospital admission)	3089,20	4560,00

Дисконтування при розрахунках витрат відповідно до чинної Настанови МОЗ України проводили зі ставкою дисконту 3% щорічно [9]. Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни ЛП, що входять в альтернативні схеми терапії ХЛЛ і до зміни ціни на обінутузумаб.

Discounting was performed during the calculation of costs according to the current Guideline of the Ministry of Health of Ukraine at an annual discount rate of 3% [9]. Analysis of sensitivity of the results was performed before the change in price of the drugs which were the part of alternative regimens of CLL therapy and before the change in price of obinutuzumab.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Результати Марківського моделювання показали, що схема терапії O+Clb, до складу якої входить обінутузумаб та хлорамбуцил у порівнянні зі схемою R+Clb протягом трьох років забезпечує кожному пацієнту з ХЛЛ в середньому додатково 0,1 LYG. Середня тривалість життя в стані без прогресування хвороби в групі пацієнтів O+Clb за цей час перевищує аналогічний показник в групі R+Clb більш ніж на рік та складає відповідно 51,2 та 38,1 місяці [6]. Одночасно з подовженням терміну життя застосування схеми O+Clb підвищує його якість. Протягом аналізованого періоду (3 роки) пацієнти в групі R+Clb в середньому отримують 2,03 QALY, а в групі O+Clb – 2,17, тобто мають додатково 0,14 QALY.

Розрахунок витрат на лікування ХЛЛ з урахуванням часового горизонту моделі 3 роки показав, що за умови використання оригінальних лікарських препаратів застосування в терапії першої лінії обінутузумабу майже вдвічі дорожче, ніж альтернативна схема першої лінії. В той же час, за рахунок більшої ефективності висока вартість схеми з обінутузумабом компенсується за рахунок зменшення витрат на другу лінію хіміотерапії. Це цілком пояснюється основною перевагою використання обінутузумабу у хворих на ХЛЛ – його здатністю суттєво подовжувати період без прогресування хвороби (більш, ніж на рік у порівнянні з альтернативною схемою лікування ХЛЛ). Протягом всього періоду «без прогресування» пацієнт не потребує проведення додаткового лікування (другої лінії терапії), відповідно – не потребує додаткових витрат. Економія коштів на другій лінії перекидає різницю вартості першої лінії терапії при використанні обінутузумабу. В результаті загальні середні витрати на обидві лінії хіміотерапії для одного пацієнта в групах O+Clb і R+Clb за умови використання оригінальних хіміотерапевтичних лікарських препаратів з доведеною ефективністю складуть відповідно 1886041,0 грн та 2305859,8 грн. (табл. 2), тобто використання схеми O+Clb призводить до економії коштів. За умови використання в альтернативній схемі терапії найдешевших генеричних копій, використання схеми O+Clb потребує додаткових витрат, в середньому за три роки в обсязі 286174,2 грн.

The results of Markov modelling have shown that O+Clb treatment regimen, which consists of obinutuzumab and chlorambucil, provides every patient with CLL with additional 0,1 LYG on average over a period of three years compared to R+Clb regimen. The average lifespan of the patients in whom the disease did not progress was higher in O+Clb group over this period of time than in R+Clb by more than a year – 51,2 and 38,1 months respectively [6]. O+Clb regimen not only increases lifespan, but also improves life quality. Over the analyzed period (3 years) the patients of R+Clb group receive 2,03 QALY on average, whereas the patients of O+Clb group – 2,17, which means they have additional 0,14 QALY.

The calculation of expenses on CLL treatment with consideration for time horizon of three years has shown that using obinutuzumab in the first line of treatment was almost twice as expensive as the alternative first-line regimen, provided that original pharmaceutical drugs were used. At the same time, due to the greater effectiveness, the high cost of the regimen with obinutuzumab is compensated by reduction in expenses on the second line of chemotherapy. It is easily explained by the main benefit of using obinutuzumab in patients with CLL – its ability to significantly extend progression-free period (for more than a year in comparison with the alternative regimen of CLL treatment). During all the progression-free period the patient does not require receiving additional treatment (second line of therapy), thus it does not require additional expenses. The cost saving on the second line covers the cost difference of the first line of therapy when using obinutuzumab. As a result, total average costs of both lines of chemotherapy for one patient in O+Clb and R+Clb groups, provided that original chemotherapeutic drugs with proven effectiveness are used, are 1886041,0 UAH and 2305859,8 UAH respectively (Table 2), so the use of O+Clb regimen leads to cost saving. If the cheapest generic copies are used in the alternative therapy regimen, the use of O+Clb regimen requires additional expenses, 286174,2 UAH on average for three years.

Таблиця 2. Середні витрати на лікування одного пацієнта з ХЛЛ при використанні альтернативних схем терапії (перспектива 3 роки)

Table 2. Average treatment costs of one patient with CLL when using alternative therapy regimens (three-year perspective)

Вид витрат / Type of costs		Вартість схеми O+C1b (GC1b), грн Cost of O+C1b regimen (GC1b), UAH	Вартість схеми R+C1b, грн Cost of R +C1b regimen, UAH	Δ між схемами O+C1b (GC1b) і R+C1b, грн Δ between O+C1b (GC1b) and R+C1b regimens, UAH
Перша лінія ХТ First line of chemotherapy	оригінальні ЛП original drugs	652492,0	337361,1	315131,0
	генерики generics	652492,0	134236,8	518255,3
Друга лінія ХТ Second line of chemotherapy	оригінальні ЛП original drugs	1233548,9	1968498,6	-734949,7
	генерики generics	389527,9	621609,1	-232081,1
Загалом In total	оригінальні ЛП original drugs	1886041,0	2305859,8	-419818,8
	генерики generics	1042020,0	755845,8	286174,2

Ключовою відмінністю фармакоеконімічного аналізу від звичайних розрахунків вартості лікування є співвідношення витрат на альтернативні схеми лікування до клінічної ефективності порівнювальних методів. Для цього при використанні методу «вартість-ефективність» визначається показник ефективності витрат CER (англ. cost-effectiveness ratio), що визначає вартість одиниці ефективності медичної технології, що аналізується. В даному дослідженні це вартість одного додаткового року життя. За методом «вартість-корисність» розраховується показник CUR (англ. cost-utility ratio), що визначає витрати на одиницю корисності аналізованої медичної технології (в даному дослідженні – вартість одного QALY). Результати розрахунків фармакоеконімічних показників представлено в таблиці 3.

The key difference of pharmacoeconomic analysis from usual calculations of treatment cost is ratio of expenses on alternative treatment regimens to clinical effectiveness of the compared methods. For this purpose, cost-effectiveness ratio (CER) is calculated when using «cost-effectiveness» method, and it determines cost of the unit of the effectiveness of medical technology which is analyzed. In this study it is the cost of one additional year of life. Cost-utility ratio (CUR) is calculated by «cost-utility» method, and it determines the cost of the unit of the utility of analyzed medical technology (in this study – the cost of one QALY). Calculation results of pharmacoeconomic indicators are presented in the Table 3.

Таблиця 3. Фармакоеконімічні показники використання альтернативних схем лікування ХЛЛ

Table 3. Pharmacoeconomic indicators of using alternative regimens of CLL treatment

Схема лікування Treatment regimen	R+C1b	O+C1b (GC1b)	R+C1b	O+C1b (GC1b)
ФЕ показники Pharmacoeconomic indicators	використання оригінальних ЛП using original drugs		використання найдешевших генериків using the cheapest generics	
Загальні витрати Total costs	2 305859,77	1886041,01	755845,81	1042020,04
Кількість LYG Number of LYG	2,62	2,72	2,62	2,72
Кількість QALY Number of QALY	2,03	2,17	2,03	2,17
CER, вартість LYG CER, cost of LYG	879150,18	692345,01	288179,70	382514,15
CUR, вартість QALY CUR, cost of QALY	1135266,46	870031,60	372132,95	480684,33

Як свідчать наведені результати, за умови використання оригінальних хіміотерапевтичних лікарських препаратів з доведеною ефективністю схема O+C1b (обінутузумаб + хлорамбуцил) в якості терапії першої лінії пацієнтів з ХЛЛ є домінуючою технологією – тобто, забезпечує більш високий рівень ефективності при менших витратах. Отримані дані підтверджують результати

As indicated by the results above, on the condition that original chemotherapeutic drugs with proven effectiveness are used, O+C1b (obinutuzumab + chlorambucil) regimen is a dominant technology as a first-line therapy of patients with CLL, which means that it provides the higher level of effectiveness at smaller cost. The obtained data are confirmed by the results received in other

тати, які були отримані в інших дослідженнях. Так, за результатами фармакоекономічних розрахунків використання обінутузумабу у пацієнтів старшого віку з ХЛЛ та коморбідною патологією визнано «затратно-ефективною», тобто, економічно доцільною медичною технологією в умовах охорони здоров'я таких країн як Франція, Нідерланди, Швейцарія, Іспанія, Болгарія [6–8, 23, 24].

За умови використання в альтернативній схемі найбільш дешевих генеричних препаратів, схема обінутузумаб + хлорамбуцил залишається ефективнішою, ніж схема R+Clb, але потребує додаткових витрат. Розмір цих витрат потребує уточнення. Необхідно обов'язково брати до уваги той важливий факт, що розрахунковий рівень ефективності та безпеки доведений лише для оригінальних протипухлинних препаратів. Рівень клінічної ефективності генеричних копій може бути дещо іншим, відповідно – іншим буде рівень фармакоекономічної доцільності їх використання при порівнянні альтернативних схем лікування. Остаточний висновок по цьому питанню можна зробити лише на ґрунті реальних прямих клінічних співставлень альтернативних схем терапії ХЛЛ, до складу яких входять певні генеричні лікарські засоби.

Аналіз чутливості результатів відносно коливань ціни на обінутузумаб показав, що за умови використання в альтернативних схемах оригінальних препаратів схема з обінутузумабом залишається домінуючою навіть при зменшенні ціни на 30%, а за умови використання генериків – стає економічно більш доцільною, ніж альтернативна при зменшенні ціни на обінутузумаб на 40%.

ВИСНОВКИ

Наявні на даний час дані РҚД свідчать про високу клінічну ефективність використання у пацієнтів з ХЛЛ терапії першої лінії з використанням схеми обінутузумаб+хлорамбуцил. Дана схема дозволяє суттєво подовжити термін виживання без прогресування хвороби, збільшує кількість років збереженого життя та підвищує його якість.

Моделювання за методом Маркова свідчить, що схема обінутузумаб + хлорамбуцил у порівнянні зі схемою ритуксимаб + хлорамбуцил в якості терапії першої лінії пацієнтів з ХЛЛ потребує більших витрат, в той же час за рахунок більшої ефективності, більш тривалого періоду виживання без прогресії дана схема дозволяє знизити суму витрат на наступні лінії терапії у хворих на ХЛЛ, а відповідно – загальні витрати на терапію пацієнтів з ХЛЛ.

Фармакоекономічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «вартість-ефективність» та «вартість-корисність» дозволяє вважати схему обінутузумаб + хлорамбуцил домінуючою порівняно зі схемою ритуксимаб + хлорамбуцил в якості терапії першої лінії пацієнтів з ХЛЛ (за умови використання оригінальних лікарських препаратів).

studies. Indeed, according to the results of pharmacoeconomic calculations, the use of obinutuzumab in elderly patients with CLL and co-morbid pathology has been considered «cost-effective», in other words, economically relevant medical technology under the conditions of healthcare system of such countries as France, the Netherlands, Switzerland, Spain, Bulgaria [6–8, 23, 24].

On the condition that the cheapest generic drugs are used in the alternative regimen, obinutuzumab + chlorambucil regimen remains more effective than R+Clb regimen but requires additional expenses. The amount of these expenses needs to be clarified. It is necessary to take into account the important fact that the calculated level of effectiveness and safety has been proven only for original antitumor drugs. The level of clinical effectiveness of generic copies may be somewhat different, therefore the level of pharmacoeconomic relevance of its use is also different when comparing alternative treatment regimens. The final conclusion on this matter can be made only on the basis of direct clinical comparisons between alternative regimens of CLL treatment which consist of certain generic drugs.

Analysis of sensitivity of the results regarding fluctuations of price of obinutuzumab has shown that, on the condition that original drugs are used in the alternative regimens, the regimen with obinutuzumab remains dominant even at price reduction by 30%, and, on the condition that generics are used, it becomes more economically relevant, than the alternative at price reduction of obinutuzumab by 40%.

CONCLUSIONS

The available data of randomized control trials to this date are indicative of high clinical effectiveness of first-line therapy with the use of obinutuzumab + chlorambucil regimen in the patients with CLL. This regimen allows progression-free survival to be substantially elongated. It also increases the number of life years gained and improves the quality of life.

Markov modelling shows that obinutuzumab + chlorambucil regimen compared to rituximab + chlorambucil regimen requires bigger expenses as a first-line therapy of the patients with CLL. At the same time, due to the greater effectiveness and longer progression-free survival, this regimen allows the amount of expenses on the next lines of therapy in the patients with CLL to be reduced, consequently total expenses on the treatment of the patients with CLL are also reduced.

Pharmacoeconomic analysis based on the Markov analysis model and calculations by the «cost-effectiveness» and «cost-utility» methods allow obinutuzumab + chlorambucil regimen to be considered dominant in comparison with rituximab + chlorambucil regimen as a first-line therapy of the patients with CLL (provided that original pharmaceutical drugs are used).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Statistics. Chronic Lymphocytic Leukemia/small Lymphocytic Lymphoma. 2015. URL: <http://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf59e3e27c3994bd5447/>
2. Soini E., Hautala A., Poikonen E. et al. Cost-effectiveness of First-line CLL Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clinical therapeutics*. 2016. Vol. 38, № 4. P. 889–904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.005>

REFERENCES

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Statistics. Chronic Lymphocytic Leukemia/small Lymphocytic Lymphoma. 2015. (In English). URL: <http://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf59e3e27c3994bd5447/>
2. Soini E., Hautala A., Poikonen E. et al. Cost-effectiveness of First-line CLL Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clinical therapeutics*. 2016;38(4):889–904. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.005>

- Holtzer-Goor K. M., Bouwmans-Frijters C. A., Schaafsma M. R. et al. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leukemia research*. 2014. Vol. 38. P. 84–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.10.029>
- Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014. Vol. 370. P.1101–1110. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>
- Shah A. New developments in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: role of obinutuzumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015. Vol. 11 P. 1113–1122. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S71839>
- Plommet N., Boissard F. et al. Cost-Effectiveness Analysis of Gazyvaro in Association to Chlorambucil for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia When Full-Dose Fludarabine is Unsuitable in France. *Value in Health*. 2016. Vol. 19. Is. 7. A739 p.
- Blommesteina H.M., de Groot S., Aarts M.J. et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leukemia research*. 2016. Vol. 50. P. 37–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.09.005>
- Vekov T., Djambazov S. Cost-effectiveness analysis of the health technologies for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2017. Vol. 2. № 1. P. 21–28.
- Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров'я. Київ-МОЗ. 2018. 54 с.
- Becker U., Briggs A. H., Santiago G. et al. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy CLL Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value Health*. 2016. Vol. 19(4). P. 374–382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.018>
- Клінічний протокол високоспеціалізованої допомоги при хронічному лімфоїдному лейкозі. URL: <http://www.umj.com.ua>
- Хронічний лімфоїдний лейкоз. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 439 від 12.05.2016.
- Goede V., Fischer K., Bosch F. Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2015. Vol. 26. 1733 p.
- Ademi H., Kim E., Zomer C., Reid B. Hollingsworth Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012. Vol. 75(4). P. 944–950. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x>
- Stahl J.E. Modelling Methods for Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment An Overview and Guide. *Pharmacoeconomics*. 2008. Vol. 26(2). P. 131–148. DOI: <https://doi.org/10.2165/00019053-200826020-00004>
- Бендамустин-виста. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 1267 від 22.11.2016. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Газіва. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 295 від 20.03.2017. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Лейкеран. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 614 від 21.09.2015. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Мабтера. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 1091 від 19.10.2016. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020. URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
- Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020. URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
- Тарифи на платні медичні послуги, які надаються на договірних засадах у Клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами. URL: <https://feofaniya.org/wp-content/uploads/2019/11/price.pdf>
- Paquete A.T., Miguel L.S., Becker U. et al. Cost-Effectiveness Analysis of Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia in Portuguese Patients who are Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Applied health economics and health policy*. 2017. Vol. 15. P. 501–512. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0321-2>
- Casado L.F., Burgos A., González-Haba E. et al. Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinico-Economics and Outcomes Research*. 2016. № 8. P. 475–484. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S114524>
- Holtzer-Goor KM, Bouwmans-Frijters CA, Schaafsma MR et al. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leukemia research*. 2014;38:84–90. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.10.029>
- Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1101–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>
- Shah A. New developments in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: role of obinutuzumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1113–22. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S71839>
- Plommet N, Boissard F et al. Cost-Effectiveness Analysis of Gazyvaro in Association to Chlorambucil for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia When Full-Dose Fludarabine is Unsuitable in France. *Value in Health*. 2016;19(7):A739. (In English).
- Blommesteina HM, de Groot S, Aarts MJ et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leukemia research*. 2016;50:37–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.09.005>
- Vekov T, Djambazov S. Cost-effectiveness analysis of the health technologies for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2017;2(1):21–8. (In English).
- Health Technology Assessment Guidelines. Kyiv-Ministry of Health. 2018;54. (In Ukrainian).
- Becker U, Briggs AH, Santiago G et al. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy CLL Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value Health*. 2016;19(4):374–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.018>
- Clinical protocol of highly specialized care for chronic lymphoid leukemia. (In Ukrainian). URL: <http://www.umj.com.ua>
- Chronic lymphoid leukemia. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 439 dated 12.05.2016. (In Ukrainian).
- Goede V, Fischer K, Bosch F. Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2015;26:1733. (In English).
- Ademi H, Kim E, Zomer C, Reid B. Hollingsworth Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;75(4):944–50. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x>
- Stahl J.E. Modelling Methods for Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment An Overview and Guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):131–48. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2165/00019053-200826020-00004>
- Bendamustine Vista. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 1267 dated 22.11.2016. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Gasiva. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 295 dated 20.03.2017. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Leukeran. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 614 dated 21.09.2015. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- MabThera. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 1091 dated 19.10.2016. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
- Register of wholesale prices for medicines as of 09.12.2020. (In Ukrainian). URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
- Register of wholesale prices for medicines as of 09.12.2020. (In Ukrainian). URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
- Tariffs for paid medical services provided on a contractual basis in the Clinical Hospital "Feofania" of the State Administration. (In Ukrainian). URL: <https://feofaniya.org/wp-content/uploads/2019/11/price.pdf>
- Paquete AT, Miguel LS, Becker U et al. Cost-Effectiveness Analysis of Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia in Portuguese Patients who are Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Applied health economics and health policy*. 2017;15:501–12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0321-2>
- Casado LF, Burgos A, González-Haba E et al. Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinico-Economics and Outcomes Research*. 2016;8:475–84. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S114524>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші фармакоекономічні дослідження дозволять економічно обґрунтувати необхідність застосування найсучасніших, але й найдорожчих, препаратів.

Further pharmacoeconomic research will make it possible to commercially substantiate the need for the most modern and at the same time the most expensive medicine.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мужичук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
моб.: +38 (050) 583-05-26

Внесок автора: *аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів, коригування виконаної роботи.*

Бездітко Наталія Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Валентинівська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61168;
e-mail: bezdetkofarm@gmail.com
моб.: +38 (050) 615-75-02

Внесок автора: *статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів.*

Мищенко Оксана Яківна – доктор фармацевтичних наук, завідувачка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Валентинівська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61168;
e-mail: mishchoksana@gmail.com
моб.: +38 (057) 732-89-53

Внесок автора: *статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів.*

Мужичук Іван Володимирович – лікар-гематолог відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: muzhichukivan@gmail.com
моб.: +38 (050) 532-48-73

Внесок автора: *аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів*

Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Oncology Department of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
tel.: +38 (050) 583-05-26

Author's contribution: *analysis of the obtained results and the effectiveness of administered drugs, adjustment of the study.*

Bezditko Nataliia Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Clinical Pharmacology Department of Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Valentynivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61168;

e-mail: bezdetkofarm@gmail.com
tel.: +38 (050) 615-75-02

Author's contribution: *statistical data processing, analysis of the obtained results and the effectiveness of administered drugs.*

Mishchenko Oksana Yakivna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of Department of Clinical Pharmacology of Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Valentynivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61168;

e-mail: mishchoksana@gmail.com
tel.: +38 (057) 732-89-53

Author's contribution: *statistical data processing, analysis of the obtained results and the effectiveness of administered drugs.*

Muzhychuk Ivan Volodymyrovych – Hematologist of Department of Clinical Oncology and Hematology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: muzhichukivan@gmail.com
tel.: +38 (050) 532-48-73

Author's contribution: *analysis of the obtained results and the effectiveness of administered drugs.*

Рукопис надійшов
Manuscript was received
31.05.2021

Отримано після рецензування
Received after review
18.10.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
08.12.2022

Опубліковано
Published
10.12.2022