

АНАЛИЗ РАЗХОД-ЕФЕКТИВНОСТ НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

Тони Веков¹, Славейко Джамбазов²

¹Факултет по Фармация, Медицински университет - Плевен

²Факултет по Обществено здраве, Медицински университет - Плевен

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE HEALTH TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Toni Vekov¹, Slaveyko Djambazov²

¹Faculty of Pharmacy, Medical University - Pleven

²Faculty of Public Public Health, Medical University - Pleven

Резюме. Представени са анализ и оценка на целевите здравни технологии (антитела и киназни инхибитори), използвани за лечение на хронична лимфоцитна левкемия в България през 2016 г. Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на ХЛЛ, базирани на клинични данни за сравнителна терапевтична ефикасност и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи (компаратори). Направен е систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ХЛЛ в MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library за периода януари 2005–юни 2016 г. Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани от други страни. Данните за разхода за лекарствени терапии са базирани на локалните референтни цени в България, достъпни в Позитивен лекарствен списък към юли 2016 г. Анализът на икономическите данни и оценката на здравните технологии в България за лечение на хронична лимфоцитна левкемия препоръчва RIT в комбинация с FLU и СУС като възможна ефикасна и разходно ефективна първа терапевтична линия при пациенти с ХЛЛ и втора терапевтична линия при пациенти с релапсираща или рефрактерна ХЛЛ. При пациенти с ХЛЛ и делеция 17p или мутация TP53 се препоръчва като първа терапевтична линия комбинирана терапия IDE и RIT.

Ключови думи: хронична лимфоцитна левкемия, антитела, киназни инхибитори, фармако-икономически оценки, терапевтични алтернативи, разходна ефективност

Summary. Presented are analysis and assessment of target health technologies (antibodies and kinase inhibitors) used to treat chronic lymphocytic leukemia in Bulgaria during 2016. The aim of the study is to create pharmacotherapeutic guidelines for the treatment of CLL, based on clinical data for comparative therapeutic efficacy and economic data for comparative cost-effectiveness of possible therapeutic alternatives (comparators). We perform a systematic review of published data from health technology assessment for the treatment of CLL in MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library for the period January 2005–June 2016 data for health benefits in terms of additional QALY, are directly transferred from other countries. Data on the cost of medicines therapies are based on local reference prices in Bulgaria available in the positive drug list to July 2016. The analysis of economic data and health

technology assessment in Bulgaria for the treatment of chronic lymphocytic leukemia recommended RIT in combination with FLU and CYC as a possible efficient and cost-effective first-line therapy in patients with CLL and second line therapy in patients with relapsing or refractory CLL. In patients with CLL and deletion 17B or TP53 mutation recommended as first line therapeutic combination therapy both IDE and RIT.

Keywords: *chronic lymphocytic leukemia, antibodies, kinase inhibitors, pharmacoeconomic evaluations, therapeutic alternatives, cost-effectiveness*

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е неоплазия от мономорфни В-лимфоцити в периферната кръв, костния мозък, слезката и лимфните възли, примесени с пролимфоцити и параимунобласти, с формиране на псевдофоликули в тъканните инфилтрати [1]. ХЛЛ е най-често срещаният тип левкемия, като представлява около 40% от всички случаи на левкемия. Над 75% от новодиагностицираните пациенти са над 50-годишна възраст, като по-голямата част са мъже. Честотата на ХЛЛ се увеличава много бързо с напредване на възрастта [2].

По данни на Българския национален раков регистър фактичестата заболяемост през 2012 г. е 4,1/100 000 човека, което представлява приблизително 300 новодиагностицирани пациенти годишно. Заболяемостта при мъжете е средно 4,6/100 000, а при жените – 3,6/100 000. Регистрираната заболяемост по възрастови групи показва значително увеличение над 65 години – 16,0/100 000, над 70 години – 14,1/100 000, над 75 години – 11,9/100 000, над 80 години – 12,5/100 000 и над 85 години – 15,4/100 000, в сравнение с възрастовите групи в диапазона 40–65 години, където заболяемостта варира в границите 1,5–9,5/100 000 [3].

Общата регистрирана смъртност в България от ХЛЛ е 2,3/100 000, което представлява 170 смъртни случая годишно. Както заболяемостта, така и смъртността са по-високи при мъжете (2,7/100 000) в сравнение с жените (1,6/100 000). Средната петгодишна преживяемост на пациентите с ХЛЛ в България е 46,0%. Показателят за релативна петгодишна преживяемост в страните от ЕС има значително по-висока стойност – 68,6% [3].

Анализът на епидемиологичните данни и средната преживяемост на пациентите в България стига до извода, че ХЛЛ е заболяване, за което терапевтичните резултати и достъпността до лечение трябва да бъдат подобрени.

Одобрените лекарствени продукти, използвани за целеви терапии за лечение на ХЛЛ към 2016 г.

в България са rituximab (RIT), obinutuzumab (OBI), ofatumumab (OFA), idelalisib (IDE) и ibrutinib (IBR).

Оценката на здравните технологии (ОЗТ) е описана като „мултидисциплинарен процес, който обобщава информация за медицински, социални, икономически и етични въпроси, свързани с използването на здравна технология по систематичен, прозрачен, безпристрастен, стабилен начин“. Обхватът на оценката зависи от технологията, която се оценява, но може да включва всички или всеки един от тези проблеми [4]. Едно от най-популярните приложения на ОЗТ и фармакоикономиката в частност е да подпомагат вземането на решения и да помогне на управленците, да определят какво да бъде заплащано с публични средства, за да се оптимизира достъпа до лекарствени продукти [5].

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Оценяване на допълнителните разходи (Δ costs), допълнителните здравни ползи (Δ QALY) и тяхното съотношение (ICER) на целевите лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ в България чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на здравни технологии, провеждани в други страни.

Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на ХЛЛ, базирани както на клинични данни за сравнителна терапевтична ефикасност, така и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи (компаратори).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Реализиран е систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ХЛЛ. Използвани са следните бази данни – MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2005–юни 2016.

Критериите за включване на данни от публикуваните изследвания са:

– Оценката на здравната технология да представлява пълен икономически анализ от типа разход/ефективност (CEA), разход/ползност (CUA) или разход/полза (CBA).

– Резултатите от оценките да са представени като допълнителни разходи, допълнителни ползи и тяхното инкрементално съотношение. Преимуществено са включени оценки, в които здравните пози са представени като крайни здравни резултати (QALY), а не като сурогатни резултати (преживяемост без прогресиране на заболяването, PFS).

– Качеството на докладваните резултати съответства на общоприетите стандарти (CHEERS) [6].

Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани от

други страни. Данните за разхода за лекарствени терапии са базирани на локалните референтни цени в България, достъпни в Позитивен лекарствен списък към юли 2016 г. [7].

РЕЗУЛТАТИ

Селекцията на публикуваните данни от оценките на алтернативните здравни технологии за лечение на ХЛЛ (RIT, OFA, OBI, IDE, IBR) установи 20 проучвания, които отговарят на критериите за включване в настоящия анализ. Основните параметри на оценките на здравните технологии са представени в табл. 1.

Таблица 1. Основни параметри на икономически оценки на целеви лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ

Автор, година	Страна	Целева популация, компаратори	Основни параметри	Резултати
1	2	3	4	5
M. Adena et al., 2014 [8]	Австралия	Първа линия терапия, ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 15 години Дисконтиране: 5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2009 Анализ на чувствителността: PSA	PFS: 30,6 мес. vs. 20,6 мес. OS: NR vs. 51,9 мес. Δ QALY + 0,57 ICER A\$ 41 645/ QALY
L. Casado et al., 2011 [9]	Испания	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2010 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	PFS: 29,8 мес. vs. 20,6 мес. OS: 41,58 vs. 40,45 мес. Δ QALY + 0,479 ICER € 24 781/ QALY
NICE, 2010 [10]	Великобритания	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 25 години Дисконтиране: NR Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2010 Анализ на чувствителността: PSA	PFS: 30,6 мес. vs. 20,6 мес. OS: NR vs. 51,9 мес. Δ QALY + 0,585 ICER £ 15 600/ QALY
NICE, 2010 [11]	Великобритания	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, OFA vs. BSC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2010 Анализ на чувствителността: PSA	PFS: 13,7 мес. vs. 5,7 мес. Δ QALY + 0,497 ICER £ 38 421/ QALY
A. Xenakis et al., 2014 [12]	САЩ	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,0% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	
M. Gouveia et al., 2015 [13]	Португалия	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + € 82 189 Δ QALY + 2,51 ICER € 32 702/QALY

M. Marchetti et al., 2015 [14]	Италия	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, IDE/RIT vs. FLU/CYC/RIT, IDE/RIT vs. BEN/RIT, IDE/RIT vs. BEN/OFA IDE/RIT vs. RIT, IDE/RIT vs. OFA	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дискотиране: 3% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	IDE/RIT vs. FLU/CYC/RIT: Δ QALY + 0,94 Δ cost + € 19 051 ICER € 20 441/QALY IDE/RIT vs. BEN/RIT, Δ QALY + 1,54 Δ cost + € 40 550 ICER € 26 445/QALY IDE/RIT vs. BEN/OFA Δ QALY + 1,68 Δ cost + € 35 945 ICER € 21 466/QALY IDE/RIT vs. RIT, Δ QALY + 2,09 Δ cost + € 29 873 ICER € 14 376/QALY IDE/RIT vs. OFA Δ QALY + 2,62 Δ cost + € 3294 ICER € 1263/QALY
J.S. Yu et al., 2015 [15]	САЩ	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дискотиране: 3% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + \$ 518 795 Δ QALY + 2,14 ICER \$ 242 884/QALY
H. Leleu et al., 2015 [16]	Франция	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 10 години Дискотиране: 4% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	ICER € 30 481/ QALY
W. Sullivan et al., [17]	Англия, Уелс	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, del 17p/TP53 mut IDE/RIT vs. RIT IDE/RIT vs. OFA IDE/RIT vs. BSC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дискотиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	IDE/RIT vs. RIT ICER £ 21 224/ QALY IDE/RIT vs. OFA ICER £ 9116/ QALY IDE/RIT vs. BSC ICER £ 28 015/ QALY
NCPE, 2016 [18]	Англия	Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ, del 17p/TP53 mut IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дискотиране: 3% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + € 83 900 Δ QALY + 1,79 ICER € 46 961/QALY
W. Herring et al., 2016 [19]	Канада	Първа линия терапия, ХЛЛ, OFA/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дискотиране: 3% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2013 Анализ на чувствителността: DSA	Δ cost + \$Can 27 866 Δ QALY + 0,41 ICER \$Can 68 647/QALY
C. Reyes et al., 2014 [20]	САЩ	Първа линия терапия, ХЛЛ, OBI/CHL vs. OFA/CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 10 години Дискотиране: 3% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + \$ 3581 Δ QALY + 0,79 ICER \$ 4533/QALY

I. Pearson et al., 2015 [21]	Великобритания	Първа линия терапия, ХЛЛ, OFA/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 25 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + £ 10 492 Δ QALY + 0,32 ICER £ 32 950/QALY
G. Kumar et al., 2015 [22]	Шотландия	Втора линия терапия, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Всички пациенти: Δ cost + £ 64 629 Δ QALY + 2,04 ICER £ 32 180/ QALY Пациенти с del 17p/TP53 mut Δ cost + £ 83 636 Δ QALY + 4,39 ICER £ 19 040/QALY
NCPE, 2015 [23]	Великобритания	Втора линия терапия, ХЛЛ, OFA vs. BSC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + £ 13 565 Δ QALY +0,353 ICER £ 38 421/QALY
NCPE, 2015 [23]	Великобритания	Първа линия терапия, Р/Р ХЛЛ, OBI/CHL vs. RIT/BEN OBI/CHL vs. RIT/CHL OBI/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	OBI/CHL vs. RIT/BEN Δ cost + € 11 728 Δ QALY + 0,23 ICER € 50 942/ QALY OBI/CHL vs. RIT/CHL Δ cost + € 36 328 Δ QALY + 0,995 ICER € 29 676/ QALY OBI/CHL vs. CHL Δ cost + € 17 355 Δ QALY + 0,585 ICER € 36 521/ QALY
A. Paquete et al., 2015 [24]	Португалия	Първа линия терапия, ХЛЛ, OBI/CHL vs. RIT/CHL OBI/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 25 години Дисконтиране: 5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	OBI/CHL vs. RIT/CHL Δ cost + € 12 472 Δ QALY+0,66 ICER € 18 897/ QALY OBI/CHL vs. CHL Δ cost + € 24 104 Δ QALY + 0,99 ICER € 24 348/ QALY
R. Yagudina et al., 2015 [25]	Русия	Първа линия терапия, ХЛЛ, OBI/CHL vs. RIT/CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: NR Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + € 2136 Δ QALY + 0,13 ICER € 16 430/ QALY
NCPE, 2015 [26]	Великобритания	Първа линия терапия, ХЛЛ, del 17p/TP53 mut Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ IBR vs. RIT/BEN IBR vs. OFA	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 15 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	IBR vs. RIT/BEN Δ cost + € 243 725 Δ QALY+ 2,49 ICER € 82 786/ QALY IBR vs. OFA Δ cost + € 148 212 Δ QALY + 1,62 ICER € 91 284/ QALY

Използвани съкращения: ХЛЛ – хронична лимфоцитна левкемия, FLU – fludarabine, CYC – cyclophosphamide, RIT – rituximab, QALY – quality-adjusted life years, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, PSA – probabilistic sensitivity analysis, DSA – deterministic sensitivity analysis, A\$ – австралийски долар, \$Can – канадски долар, Р/Р ХЛЛ – рецидивизираща или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия, OFA – ofatumumab, BSC – best supportive care, IDE – idelalisib, PFS – progression free survival, OS – overall survival, BEN – bendamustine, CHL – chlorambucil, OBI – obinutuzumab, IBR – ibrutinib

В обобщение на анализа на представените данни може да заключим следното:

1. Първа терапевтична линия за лечение на ХЛЛ без del 17p/TP53 mut.

– RIT в комбинация с химиотерапия (FLU/CYC; BEN; CHL) е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с химиотерапията.

– OBI в комбинация с CHL е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с OFA/CHL, RIT/CHL и CHL.

– OFA в комбинация с CHL не е разходно ефективна терапия в сравнение с CHL.

2. Втора терапевтична линия за лечение на Р/Р ХЛЛ

– RIT в комбинация с химиотерапия е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с химиотерапия.

– IDE в комбинация с RIT е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с RIT, FLU/CYC/RIT, RIT/BEN, OFA/BEN, OFA.

– OFA и IBR не са разходно ефективни лекарствени продукти за втора терапевтична линия за лечение на релапсираща или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия (Р/Р ХЛЛ).

3. Първа терапевтична линия за лечение на del 17p/TP53 mut ХЛЛ

Косвеното сравнение IDE/RIT vs. IBR показва, че вероятно терапията IDE/RIT допринася повече здравни ползи (+1,00 QALY) в сравнение с IBR за пациентите с del 17p/TP53 mut ХЛЛ.

Адаптирането на данните от икономическите оценки към локалната среда в България се базира на директно трансфериране на данните за терапевтична ефикасност и използване на локални данни за разходите за терапия към юли 2016 г. (табл. 2).

Лекарствените продукти OBI и IBR не са включени към този момент в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) и не се реимбурсират от публичния фонд.

Допълнителните ползи, допълнителните разходи и тяхното инкрементално съотношение са представени в табл. 3.

Таблица 2. Стойност на разходите за едногодишна целева лекарствена терапия

Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за едногодишно лечение, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за едногодишна терапия
RIT	375 mg/m ² на ден 1 от първи терапевтичен цикъл, 500 mg/m ² на ден 1 от следващите пет терапевтични цикъла	5462	4,91228	26 831
OFA	Първи цикъл – 300 mg на ден 1 и 1000 mg на ден 8. Следващи до 11 цикъла – 1000 mg на ден 1 от всеки цикъл	12 300	4,73568	58 249
IDE	150 mg два пъти дневно	109 500	0,9809	107 409

Използвани съкращения: RIT – rituximab, OFA – ofatumumab, IDE – idelalisib

Таблица 3. Δ QALY, Δ costs, ICER на целеви лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ в България (юли 2016)

Лекарствени алтернативи, терапевтична линия	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
Първа линия терапия ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	0,57	26 831	47 072
Втора линия терапия ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	0,53	26 831	50 624
Втора линия терапия ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	1,74	107 409	61 730
Втора линия терапия del 17p/TP53 mut ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	3,09	107 409	34 760
Първа линия терапия ХЛЛ, OFA/CHL vs. CHL	0,37	58 249	157 430

Използвани съкращения: FLU – fludarabine, CYC – cyclophosphamide, RIT – rituximab, IDE – idelalisib, OFA – ofatumumab, CHL – chlorambucil, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, QALY – quality-adjusted life years, ХЛЛ – хронична лимфоцитна левкемия

ОБСЪЖДАНЕ

При възприемане на ценови праг за реимбурсиране лекарствените терапии (threshold) ICER \leq 50 000 лв./QALY, анализът на адаптираните икономически данни от оценки на здравните технологии към локалната среда в България стига до извода, че RIT/FLU/CYC vs.FLU/CYC е разходно ефективна терапия за първа и втора линия на лечение на пациенти с ХЛЛ, а IDE/RIT vs. RIT е разходно ефективна терапия при пациенти с del 17p/TP53 mut ХЛЛ. OFA/CHL vs. CHL (ICER 157 430 лв./QALY) не може да бъде препоръчан като разходно ефективен терапевтичен подход за първа линия на лечение на пациенти с ХЛЛ.

Валидността на тези фармакотерапевтични препоръки се потвърждава от анализа на терапевтичните насоки на NICE. RIT единствено в комбинация с FLU и CYC се препоръчват като възможна първа линия терапия на пациенти с ХЛЛ (ta174) [27] и като възможна втора линия терапия на пациенти с релапсираща или рефрактерна ХЛЛ (ta193) [28]. OFA се препоръчва в комбинация с CHL като възможна първа линия терапия, но само при пациенти, при които терапия с FLU или BEN се счита за неподходяща (ta202) [29] IDE се препоръчва в комбинация с RIT като възможна първа терапевтична линия при пациенти с del 17p/TP53 mut ХЛЛ (ta 359) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на икономическите данни и оценката на здравните технологии в България за лечение на хронична лимфоцитна левкемия препоръчва RIT в комбинация с FLU и CYC като възможна ефикасна и разходно ефективна първа терапевтична линия при пациенти с ХЛЛ и втора терапевтична линия при пациенти с релапсираща или рефрактерна ХЛЛ. При пациенти с ХЛЛ и делеция 17p (del 17p) или мутация TP53 (TP53 mut) се препоръчва като първа терапевтична линия комбинирана терапия IDE и RIT.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- Ghia P, Hallek M. Haematologica. Management of chronic lymphocytic leukemia. 2014 Jun;99(6):965-72.
- Михайлов Г, Грудева Ж, Славчева В и др. Хронична лимфоцитна левкемия. Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания. Хематология 51, 2015, 3-4, 100-107.
- Заболеваемост от рак в България (2012). Български национален раков регистър. Национална болница по онкология. 2014 г.
- Salchev P. Objectification of the decision-making in health technology assessment (multi-criteria approach). *Bul J Publ Health* 8, 2016, 2, 3-30.
- Grigorov E, Vaseva V, Getov I, Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies. *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business* 7, 2013, 1, 540-551.
- Husereau, D, M Drummond, S Petrou, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Med.* 2013; 25(11):80-90.
- Позитивен лекарствен списък, юли 2016, www.ncpr.bg
- Adena M, Houltram J, Mulligan SP, et al. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. *Pharmacoeconomics.* 2014 Feb;32(2):193-207.
- Casado LF, García Marco JA, Gilsanz F, et al. Economic evaluation of rituximab added to fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Gac Sanit.* 2011 Jul-Aug;25(4):274-81.
- NICE. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia, 2010.
- NICE. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab, 2010.
- Xenakis A, Smith N, Beckerman R et al. A decision-analytic model of idelalisib and rituximab combination therapy versus rituximab monotherapy in relapsed, unfit chronic lymphocytic leukemia. 2014 ASCO Annual Meeting, **Chicago**.
- Gouveia M, Silva MG, Alarcão J et al. Cost-Effectiveness Of Idelalisib In Combination With Rituximab For The Treatment Of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CII) In Portugal. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A461-2.
- Marchetti M, Cuneo A, Mauro F et al. Is Idelalisib Cost-Effective for Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia? a Decision Analysis in the Second-Line Setting 57th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5-8 2015, Orlando, US
- Yu JS, Seal B, Carlson JJ. Idelalisib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab For Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Cost-Effectiveness Analysis *Value Health* 2015 Volume 18, Issue 3, Page A203
- Leleu H, Blachier M, Mealing S, et al. Cost-Effectiveness Of Idelalisib Plus Rituximab In Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A460.
- Sullivan W, Hadlow S, Perard R et al. The Cost Effectiveness Of Idelalisib In Chronic Lymphocytic Leukaemia In England And Wales. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A454-5.
- NCPE Cost Effectiveness Of Idelalisib (Zydelig) in combination with rituximab for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia: who have received an least of one prior therapy, or as first-line treatment in the presence of 17p deletion/TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy. February 2016.
- Herring W, Pearson I, Purser M et al. Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2016 Jan;34(1):77-90.
- Reyes C, Gzauskas G, Becker U et al. Cost-Effectiveness Analysis of Obinutuzumab Versus Ofatumumab for Previously

- Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ASH, San Francisco, December, 2014.
21. Pearson IV, Hawe E, Zuluaga S et al. Cost-Effectiveness Of Ofatumumab Plus Chlorambucil In First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia In The United Kingdom. Value Health. 2015 Nov;18(7):A455.
 22. Kumar G, Morton TD, Padhiar A, et al. A Scotland based cost-effectiveness analysis of idelalisib (Zydelig®) in combination with rituximab for the treatment of adults with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Value Health. 2015 Nov;18(7):A455.
 23. NCPE. Cost effectiveness of obinutuzumab (Gazyvaro®) (in combination with chlorambucil) for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia and with comorbidities making them unsuitable for full-dose fludarabine based therapy, April 2015
 24. Paquete A, Miguel LS, Pereira C, Pinto CG. Cost-Effectiveness Analysis Of Obinutuzumab For Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) In Portuguese Patients That Are Unsuitable For Full-Dose Fludarabine Based Therapy. Value Health. 2015 Nov;18(7):A463-4.
 25. Yagudina R, Kulikov A, Babiy VV. Cost-Effectiveness Analysis Of Obinutuzumab/Chlorambucil Vs Rituximab/Chlorambucil In Treatment Of Chronic Lymphocytic Leukemia. Value Health. 2015 Nov;18(7):A460.
 26. NCPE. Cost effectiveness of ibrutinib (Imbruvica®) in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia who have received ≥ 1 prior therapy, or as a first-line treatment in the presence of del(17p) or TP53 mutation in patients not suitable for chemoimmunotherapy. October 2015.
 27. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia NICE technology appraisal guidance [TA174] Published date: 22 July 2009.
 28. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA193] Published date: 28 July 2010
 29. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. NICE technology appraisal guidance [ta202] Published date: 27 October 2010
 30. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA359] Published date: 28 October 2015

✉ Адрес за кореспонденция:
Проф. Тони Веков, дмн
Медицински университет – Плевен
Факултет по фармация
Ул. Св. Климент Охридски № 1
5800 Плевен
t.vekov.mu.pleven@abv.bg