

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

Диагностика и лечение хронического миелолейкоза с фармакоэкономическим обоснованием

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2016

Предисловие

Методические рекомендации посвящены фармакоэкономической оценке процесса диагностики и лечения хронического миелолейкоза. Разработанная и апробированная фармакоэкономическая модель диагностики и лечения хронического миелолейкоза предусматривает проведение оценки обоснованности с точки зрения стоимости и эффективности внедрения инновационных методов диагностики и лечения хронического миелолейкоза и широкое ее использование в практической деятельности гематологических учреждений страны.

Методические рекомендации предназначены для врачей-гематологов, онкологов, врачей общей практики, организаторов здравоохранения.

Область применения: онкология, гематология, организация здравоохранения.

Авторы:

К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, А.В. Четкин, С.С. Бессмельцев,
И.С. Мартынкевич, Л.С. Мартыненко, М.П. Иванова, Н.Ю.
Цыбакова, Е.В. Петрова, М.С. Фоминых

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор А.Г. Туркина

доктор медицинских наук, профессор О.Ю. Виноградова

Организация разработчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Утверждены заместителем руководителя Федерального медико-биологического агентства

Е.Ю. Хавкиной 22.10.2015, Рег. № 55-2015

Содержание

Введение	4
Обозначения и сокращения	8
Основные нормативные положения	9
1 Разработка фармакоэкономической модели	9
1.1 Объект и материалы исследования	9
1.2 Методы исследования	9
2 Результаты диагностики и лечения больных ХМЛ с фармакоэкономическим обоснованием	12
2.1 Результаты диагностики и лечения больных ХМЛ.....	12
2.2 Результаты фармакоэкономического моделирования	14
Заключение.....	19
Библиография.....	22

Введение

Внедрение таргетной терапии и первого препарата направленного действия иматиниба в практику лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволило достичь многократного увеличения продолжительности жизни больных [1]. В настоящее время таргетная терапия стала золотым стандартом лечения ХМЛ [2-5]. Несмотря на революционные достижения, у значительной части больных терапия иматинибом недостаточно эффективна из-за резистентности заболевания или плохой переносимости - побочных эффектов. Существенным недостатком также является необходимость постоянного пожизненного приема препаратов, что, даже при легкой степени побочных эффектов, значительно снижает качество жизни больных. Разработка и последующая апробация в условиях терапии первой линии ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (ИТК2) – нилотиниба и дазатиниба показали их преимущество перед иматинибом в частоте и скорости достижения целевых маркеров эффективности – гематологической ремиссии, полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного ответов (БМО). Тем более, что ИТК2 по сравнению с иматинибом имеют значительно более высокую частоту достижения полных молекулярных ответов с уровнем *BCR-ABL* менее 0,01% (ПМО4,0) или менее 0,0032% (ПМО4,5) [6, 7]. Применение нилотиниба показало устойчивые тенденции к более высокой общей и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с иматинибом [8]. Однако, более высокая эффективность и лучшая субъективная переносимость ИТК2 больными сопровождается более высокой частотой нецелевых (off-label) побочных эффектов: нарушение метаболизма липидов, глюкозы и более высокий риск сердечно-сосудистых событий при терапии нилотинибом, и плевральный выпот, и легочная гипертензия при терапии дазатинибом [9-13]. Несмотря на это, в настоящее время оба ИТК2 – нилотиниб и дазатиниб зарегистрированы для применения у впервые выявленных больных ХМЛ и вошли в отечественные и международные клинические рекомендации [2-5].

В последние годы растет количество исследований, посвященных изучению безопасности отмены терапии ИТК у больных ХМЛ при достижении стойкого молекулярного ответа ПМО4,0 и ПМО 4,5. Показано, что длительная безопасная отмена терапии возможна у 39% - 67% больных [14-18]. Вместе с тем, у остальной части больных, у которых при отмене терапии наблюдается повышение уровня транскрипта *BCR-ABL* при возобновлении приема ИТК удается добиться возврата БМО и ПМО без риска прогрессирования заболевания [14, 18, 19].

Наиболее существенным ограничением для широкого применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ в настоящее время является их более высокая стоимость по

сравнению с иматинибом. Важным обстоятельством также является происходящая в настоящее время генерическая замена оригинального препарата иматиниба – Гливек® его дженериками с существенно меньшей стоимостью. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 8 препаратов иматиниба под различными торговыми названиями [20]. Благодаря значительному снижению смертности больных ХМЛ происходит постоянное накопление количества больных (распространенности) ХМЛ в популяции. Так, в Санкт-Петербурге за 10 лет, прошедшие с момента внедрения иматиниба, количество больных ХМЛ утроилось [21]. В масштабах всей страны, даже при условии стабильной численности населения, к 2050 году ожидается рост до 30 000 больных ХМЛ (рисунок 1). Даже при условии генерической замены иматиниба, совокупные затраты бюджета на диагностику и лечение ХМЛ в этой ситуации будут составлять в нынешних ценах около 30 млрд рублей.

Генерическая замена является современной тенденцией здравоохранения. ИТК второго поколения в Российской Федерации имеют исключительную патентную защиту оригинальных препаратов сроком до 2018 года. Вероятно, что нилотиниб и дазатиниб после истечения срока патентной защиты также претерпят генерическую замену. Это может уменьшить их стоимость, но, с учетом постоянного накопления количества пациентов ХМЛ и постоянной таргетной терапии, бюджетная нагрузка все равно будет прогрессивно нарастать.



Рисунок 1 – Количество больных ХМЛ в Российской Федерации к 2050 г. (расчетные данные)

Соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения (профилактики) заболевания и определение наиболее оптимальной стратегии лечения с точки зрения экономической целесообразности расходования средств может быть оценено при проведении фармакоэкономического анализа. Комплексный подход при фармакоэкономическом анализе к оценке целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) и стоимости медицинских вмешательств. Наиболее важным принципом в фармакоэкономике является именно взаимосвязанная оценка, то есть речь идёт не просто о сравнении затрат, а об оценке соотношения между затратами и полученными результатами. С точки зрения практического врача это означает, что фармакоэкономика — это не поиск наиболее дешёвых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчёт затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями [22].

Наиболее часто используемыми видами анализа в фармакоэкономике являются: анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода» [23]. Для оценки стратегии лечения ХМЛ наиболее всего подходит анализ «затраты-полезность» с экономическим моделированием процесса диагностики и лечения. При данном варианте анализа результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи, например, качества жизни. Для измерения полезности затрат широко применяют критерий соотношения количества лет продлённой жизни к её качеству (Quality-Adjusted-Life-Years — QALY). Это позволяет охарактеризовать проводимое лечение путём прогнозирования особенностей и качества предстоящей жизни, которые можно ожидать в течение прогнозируемого срока выживания. Другими словами, это сопоставление количества лет жизни с уровнем её качества на данный срок [24]. При проведении исследований затраты на лечение сопоставляют с критерием полезности (QALY). Пороговым уровнем принятия решения (Willingness to pay limit) при котором внедрение новой стратегии экономически оправдано является стоимость QALY ниже трехкратного размера национального дохода (валового внутреннего продукта на одного жителя страны). Для РФ по экономическим показателя 2013 г. этот пороговый уровень составляет около 1,2 млн рублей [24, 25].

Для описания процесса диагностики и лечения как одного больного, так и всей популяции больных ХМЛ в масштабах страны необходимо использовать моделирование экономических объектов с помощью имитационного моделирования, с использованием

моделей (цепей) Маркова, описывающих несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. Результатом применения построенной модели является изучение влияния значения входных клинических и экономических параметров на конечные показатели в виде соотношения полезности затрат. При этом оценка может проводиться на любом уровне от затрат индивидуального больного до влияния на бюджет страны [23].

В 2012 году в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в рамках НИР «14-01» была разработана программа «Диагностика и терапия хронического миелолейкоза с использованием ингибиторов тирозинкиназ второго поколения» [1], ставшая основой Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и терапии хронического миелолейкоза [16].

В методических рекомендациях на основании собственного многолетнего опыта предложена фармакоэкономическая модель процесса диагностики и лечения хронического миелолейкоза. Данная модель разработана с учетом организационных особенностей отечественной системы здравоохранения и имеет целью определение обоснованности с точки зрения стоимости и эффективности внедрения инновационных методов диагностики и лечения хронического миелолейкоза в практическую деятельность гематологических учреждений страны.

Следует отметить, что разработанная фармакоэкономическая модель является гибким инструментом и может быть легко оптимизирована при получении новых данных рутинной практики и клинических исследований.

Обозначения и сокращения

БК	- бластный криз
БМО	- большой молекулярный ответ
ИТК	- ингибиторы тирозинкиназ
ИТК1	- ингибиторы тирозинкиназ первого поколения
ИТК2	- ингибиторы тирозинкиназ второго поколения
ИФН	- интерферон
минЦО	- минимальный цитогенетический ответ
МЦО	- малый цитогенетический ответ
ПГО	- полный гематологический ответ
ПМО	- полный молекулярный ответ
ПЦО	- полный цитогенетический ответ
ТКМ	- трансплантация костного мозга
ФА	- фаза акселерации
ХМЛ	- хронический миелолейкоз
ХФ	- хроническая фаза
ЧЦО	- частичный цитогенетический ответ
<i>BCR-ABL</i>	- белок с повышенной тирозинкиназной активностью, продукт гена <i>BCR-ABL</i>
ELN	- Европейская организация диагностики и лечения лейкозов
HU	- гидроксимочевина
IS	- международная шкала количественного уровня <i>BCR-ABL</i>

Основные нормативные положения

1 Разработка фармакоэкономической модели

1.1 Объект и материалы исследования

В ходе разработки фармакоэкономической модели объектом исследования являлись 201 больной ХМЛ, проживающих в Санкт-Петербурге. Лечение их проводилось с помощью ингибиторов тирозинкиназ первого и второго поколений, из которых 40 больным ХМЛ, осуществлено лечение нилотинибом и иматинибом по разработанной программе. В качестве контрольной группы использована информация об остальных 161 больном ХМЛ, диагностика и лечение которых осуществлялось в клинко-диагностическом отделении гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в течение последних 10 лет.

В качестве материалов исследования использованы данные амбулаторных карт, историй болезни, результаты морфологических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, реестры больных ХМЛ.

1.2 Методы исследования

Сбор жалоб, анамнеза, исследование объективного статуса. Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы, стерильная пункция с подсчетом миелограммы и морфологической характеристикой клеток костного мозга, цитогенетическое исследование клеток костного мозга, молекулярно-генетическое качественное и количественное исследование крови на белок *BCR-ABL*, определение мутационного статуса белка *BCR-ABL* методом прямого секвенирования, статистические.

Используемые материалы и средства.

- Истории болезни и амбулаторные карты больных, клиническая и статистическая информация.
- Лабораторное оборудование и средства: стандартное обеспечение клинко-диагностической лаборатории, оборудование цитогенетической и молекулярно-генетической лаборатории.
- Статистические методы: статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ STATISTICA 9.0. Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов статистики: для сравнения количественных переменных использовали критерий Mann-WhitneyU, для сравнения качественных переменных критерий хи-квадрат и точный тест Фишера. Анализ выживаемости проводили с помощью кривых выживаемости по

методу Каплан-Мейера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

- Вспомогательные средства: персональный компьютер с пакетом прикладных программ WindowsXP, текстовым процессором Microsoft-Word 2010 и приложениями Microsoft-Excel и Microsoft-Access, пакет статистических программ STATISTICA 9.0, копировально-множительная техника, расходные материалы к ней (картриджи, тонеры), бумага.
- Фармакоэкономическая модель – терапия первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей отменой терапии при достижении ПМО (МО4.0 – уровня *BCR-ABL* менее 0,01%). Для построения моделей был использован метод Марковских цепей. Необходимость перехода на другую линию терапии рассчитывалась исходя из частоты достижения оптимального ответа в первой и последующих линиях терапии по критериям Национальных клинических рекомендаций РФ и ELN2013 [2, 5, 6, 10, 26, 27]:
 - в первой линии терапии: отсутствие полного гематологического, частичного цитогенетического ответа и уровень *BCR-ABL* >10% к 3 месяцам терапии, отсутствие полного цитогенетического ответа и уровень *BCR-ABL* >1% к 6 месяцам терапии, отсутствие большого молекулярного ответа к году терапии;
 - в второй линии терапии: отсутствие частичного цитогенетического ответа к 3 месяцам терапии, отсутствие полного цитогенетического ответа к 6 месяцам терапии, отсутствие большого молекулярного ответа к году терапии;
 - показания к проведению аллогенной трансплантации костного мозга определяли при отсутствии большого цитогенетического ответа на терапию второй линии при модели нилотиниба в первой линии или третьей линии при терапии иматинибом. Долю больных, пригодных для попытки перевода в фазу наблюдения без лечения, оценивали по факту достижения МО4.0 к 3 годам терапии [8]. Решение о возобновлении терапии ИТК принимали с учетом вероятности потери БМО. После возобновления терапии возможность повторного достижения БМО у всех больных считали вероятной. Повторная попытка перехода в фазу наблюдения без лечения не предусматривалась;

- частоты переходов между состояниями были выбраны по результатам клинических исследований (IRIS, ENESTnd, DASISION, ENACT, CA180013, STIM, FILMC group) и собственных данных [1, 8, 11, 14, 16, 17, 19-21, 27];
- входные параметры для моделей:
 - существующая на начало 2014 г. популяция больных ХМЛ в Российской Федерации 7500 человек;
 - ежегодная заболеваемость в стране 800 первичных больных из расчета регистрируемой первичной заболеваемости 0,56 на 100000 населения в год;
 - временной цикл 1 год;
 - временной горизонт 20 лет; ставка дисконтирования 3% ежегодно;
- в ходе анализа рассчитывалась сумма прямых затрат:
 - стоимость диагностических процедур для установки диагноза и мониторинга;
 - стоимость лекарственных препаратов (ИТК и сопутствующая терапия);
 - стоимость аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
 - стоимость пребывания в стационаре (койко-дни госпитализации).
- После построения моделей на их основе проводился анализ стоимость-полезность с расчетом средней стоимости лечения одного больного и подсчетом совокупного влияния на бюджет. При этом учитывались общие расходы на лечение вновь выявленных и находящихся под наблюдением больных, диагноз которым был установлен ранее. Коэффициенты полезности при лечении иматинибом (0,90), нилотинибом (0,87) и дазатинибом (0,87) были выбраны с учетом более частых сердечно-сосудистых событий при использовании нилотиниба и плевральных выпотов при лечении дазатинибом [8, 9], полезность в фазе ремиссии без лечения была оценена как 0,95, при лечении гидроксимочевиной и/или препаратами интерферона в 0,80, полезность в фазе акселерации/бластного криза оценивалась в 0,5. Стоимость-полезность 1 дополнительного QALY рассчитывалась отдельно при использовании зарегистрированных цен и

торговых надбавок оригинального иматиниба (Гливек®, Новартис Фарма АГ - предельная розничная цена с НДС на месяц приема 81207,80 рублей) и его наиболее дешевого дженерика (Иматиниб, ЗАО "Биокад" предельная розничная цена с НДС на месяц приема 36497,97 рублей) [28].

- Результаты моделирования изображались в графическом виде в диаграммах Microsoft Excel.

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной и статистики. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ MicrosoftOffice2013 и Statistica 9.0.

2 Результаты диагностики и лечения больных ХМЛ с фармакоэкономическим обоснованием

2.1 Результаты диагностики и лечения больных ХМЛ

Исследуемая группа состояла из 40 больных ХМЛ, проходивших лечение нилотинибом и иматинибом по разработанной в рамках НИР в 2012 г. программе «Диагностика и терапия хронического миелолейкоза с использованием ингибиторов тирозинкиназ второго поколения». В качестве контрольной группы использованы данные о 161 больном ХМЛ, диагностика и лечение которых проходила в клинко-диагностическом отделении гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в течение последних 10 лет. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных исследуемой и контрольной групп

Характеристика	Исследуемая группа (n=40)	Контрольная группа (n=161)	Значимость различий, p
Пол (мужчин/женщин)	16/24	80/81	0,44
Возраст, лет (медиана, интервал)	54 (25-84)	51,1 (9,8-82,4)	0,55
Фаза заболевания на момент начала терапии (ХФ/ФА/БК)	37/3/0	152/7/2	0,75
Терапия ИТК первой линии	Иматиниб (27) Нилотиниб (11) Дазатиниб (2)	Иматиниб (161)	

При анализе результатов лечения получены доказательства более высокой эффективности программы, применявшейся для лечения больных исследуемой группы по сравнению с контрольной группой.

Терапевтическая эффективность по качеству ответов на лечение представлена на рисунке 2.

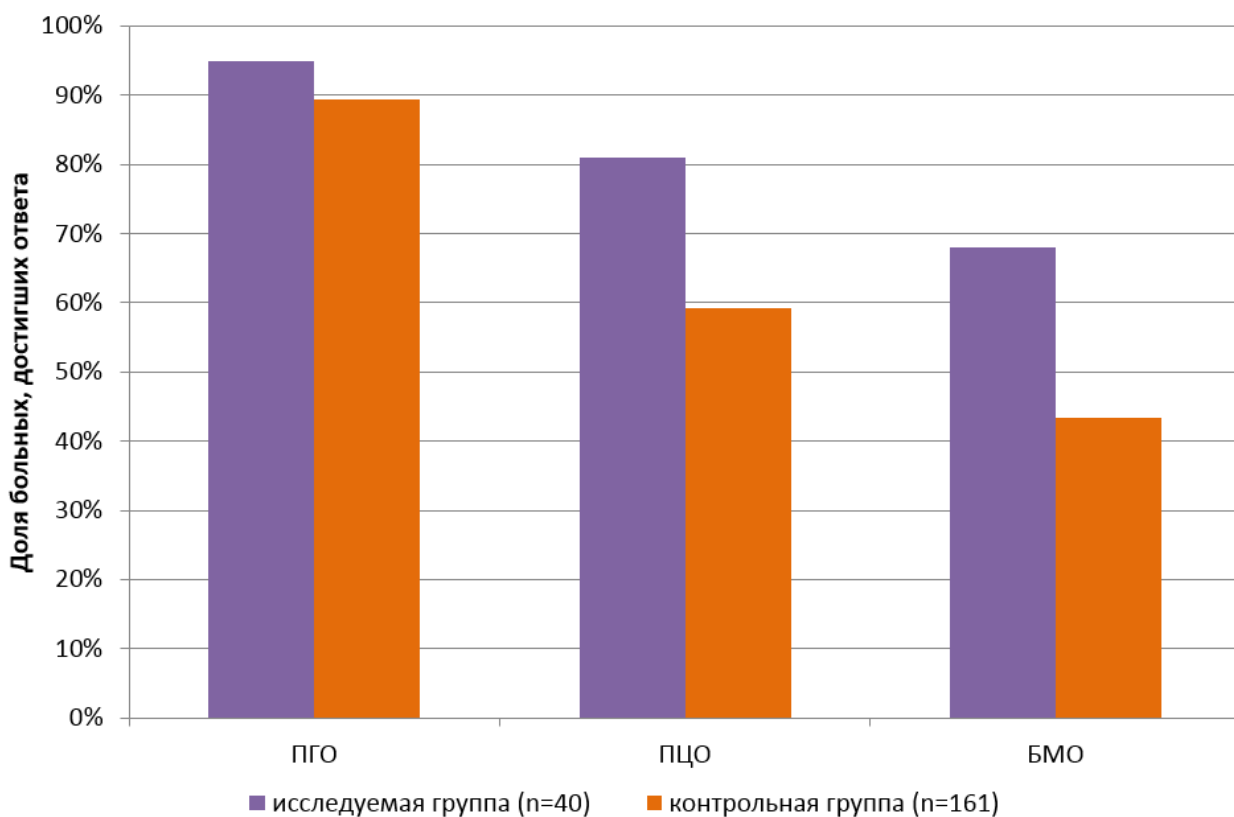


Рисунок 2 – Результаты лечения больных исследуемой и контрольной групп по качеству ответов на терапию

Полный гематологический ответ на терапию первой линии был получен у 95% больных исследуемой группы и у 89,4% больных контрольной группы. Полный цитогенетический ответ на год терапии достигли 80,0% больных исследуемой группы и 59,2% больных контрольной группы. Большой молекулярный ответ зарегистрирован у 68,0% в исследуемой группе и у 43,3% в группе контроля. При этом медиана времени достижения ПЦО в исследуемой группы была на 2 месяца меньше, чем в контрольной группе, а медиана времени достижения БМО меньше на 6 месяцев соответственно. Необходимость перехода на терапию второй линии, вследствие резистентности или непереносимости лечения гораздо чаще наблюдалась в контрольной группе (у 49,1% больных) по сравнению с исследуемой группой (42,0% больных). Все различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При анализе результатов лечения больных исследуемой группы выявлено статистически более частое достижение полного цитогенетического и большого молекулярного ответа при применении нилотиниба по сравнению с иматинибом в качестве первой линии терапии; у больных низкого и промежуточного риска по сравнению с группой больных высокого риска по системам Sokal, EUTOS и у больных с количественным уровнем экспрессии *BCR-ABL* к 3 месяцам терапии менее 10% по сравнению с больными, имевшими уровень *BCR-ABL* более 10%.

2.2 Результаты фармакоэкономического моделирования

Для фармакоэкономического обоснования внедрения новых методов диагностики и лечения необходимо сопоставление экономических результатов использования предлагаемых методов на национальном уровне. Для описания процесса диагностики и лечения как одного больного, так и всей популяции больных ХМЛ в масштабах страны было выполнено имитационное моделирование экономических объектов с использованием моделей (цепей) Маркова, описывающих несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. В результате применения построенной модели было проведено изучение влияния значения входных клинических и экономических параметров на конечные показатели в виде соотношения полезности затрат. Выполненная оценка проведена на уровне влияния на бюджет страны.

Разработанные с помощью Марковских цепей модели терапии первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей отменой терапии при достижении ПМО в графическом виде представлены на рисунке 3 и рисунке 4.

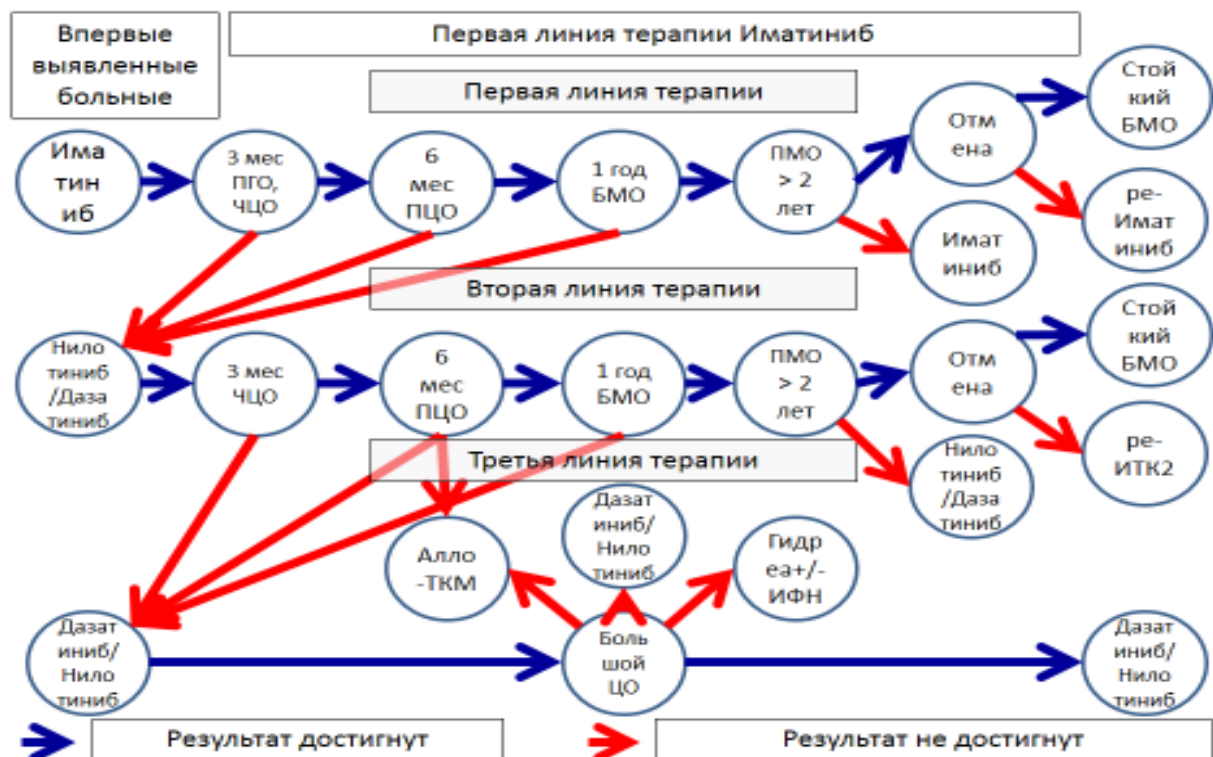


Рисунок 3 – Модель марковской цепи для лечения ХМЛ иматинибом в первой линии [34]

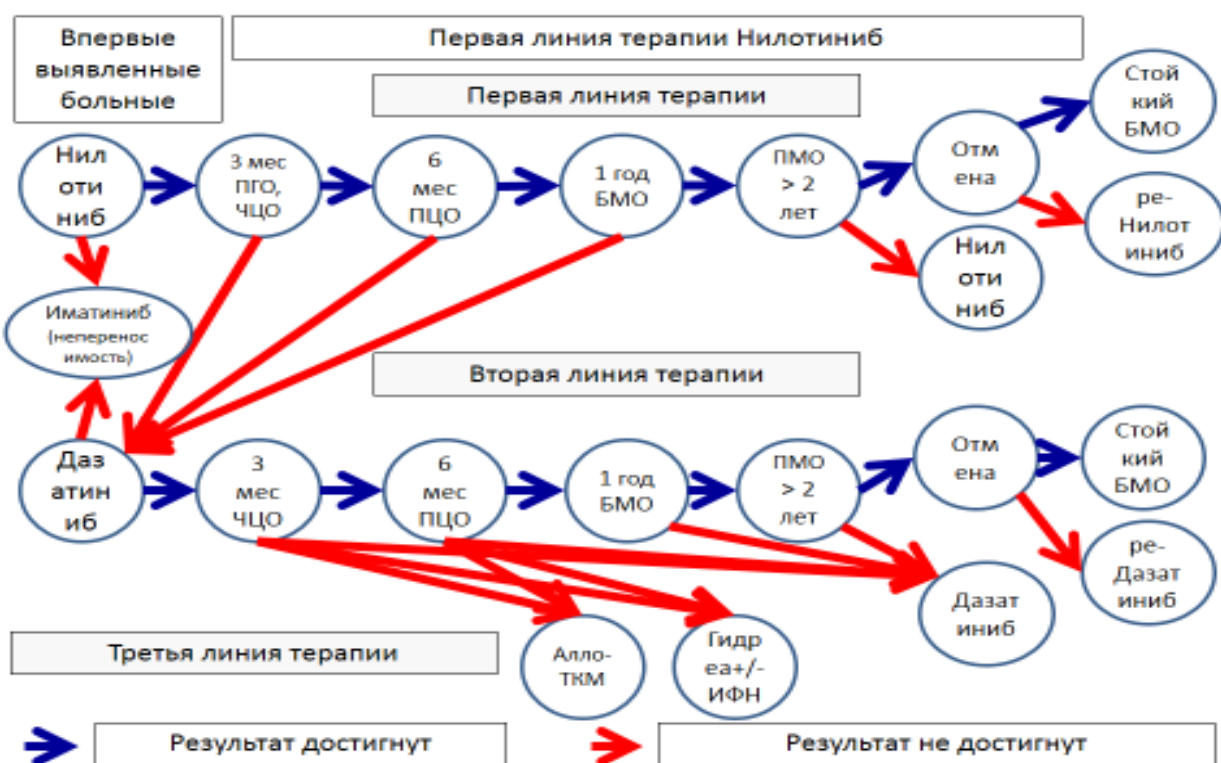


Рисунок 4 – Модель марковской цепи для лечения ХМЛ нилотинибом в первой линии [34]

Применение разработанных моделей показало, что средняя стоимость диагностики и лечения в расчете на одного впервые выявленного больного при использовании нилотиниба в первой линии терапии вначале была более затратной по сравнению с

иматинибом. Однако, уже через три года от начала лечения применение нилотиниба было более дешевым в связи с большей долей больных, перешедших в фазу ремиссии без необходимости лечения (рисунок 5).

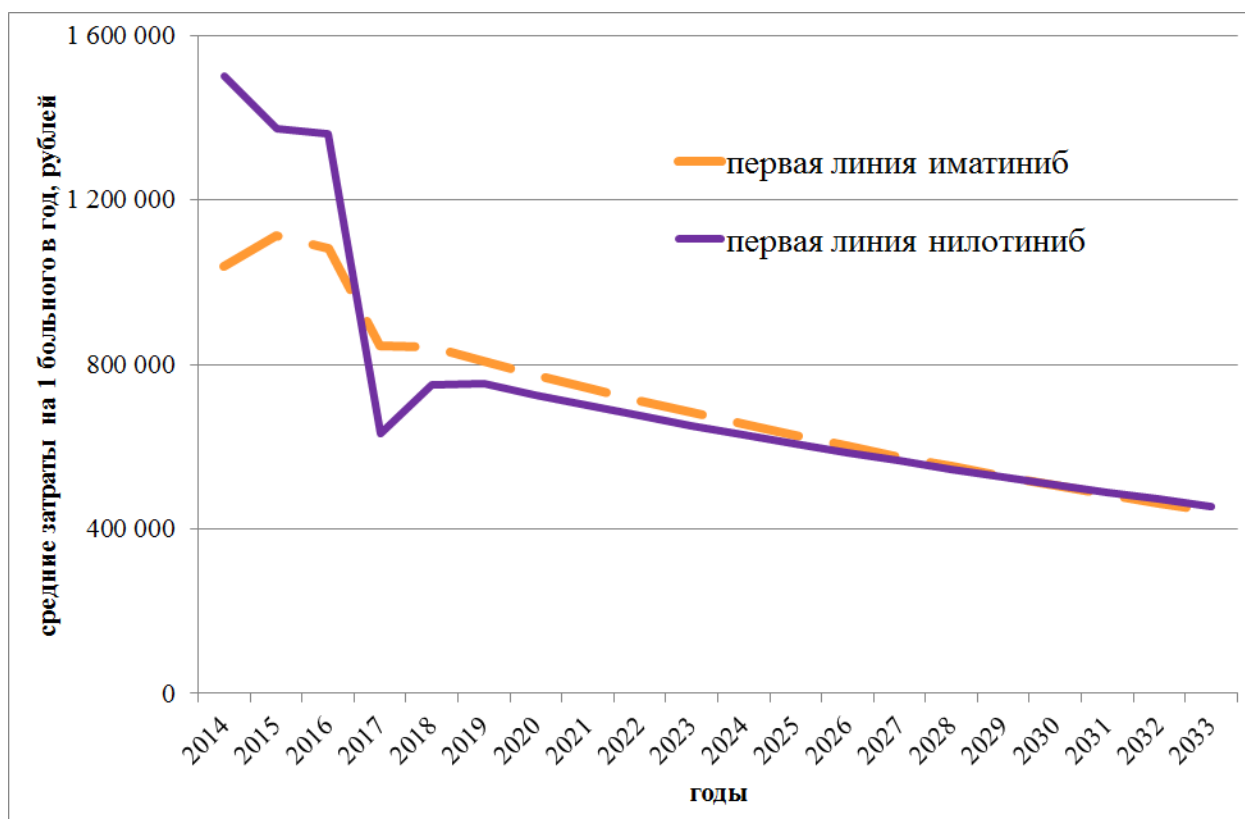


Рисунок 5 – Прямые затраты на диагностику и лечение на одного впервые выявленного больного ХМЛ

При анализе общего влияния на бюджет при использовании стоимости оригинального иматиниба были получены схожие результаты: в течение первых восьми лет общие затраты на диагностику и лечение ХМЛ были больше при применении нилотиниба по сравнению с иматинибом. Затем в результате более частой успешной отмены терапии лечение нилотинибом становилось менее затратным, доля больных перешедших в фазу ремиссии без лечения может составить 12-13% при лечении иматинибом и 30-33% при использовании нилотиниба и дазатиниба в первой линии терапии (рисунок 6). Также, с учетом меньшей частоты прогрессирования при использовании нилотиниба в течение 20 лет будут предотвращены летальные исходы более чем у 500 больных. При анализе кумулятивных совокупных затрат в течение 20 лет оказалось, что применение нилотиниба в первой линии терапии по сравнению с иматинибом приведет к экономии почти двух миллиардов рублей.



Рисунок 6 – Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение больных ХМЛ (стоимость оригинального иматиниба)

Генерическая замена иматиниба, произошедшая в 2012 г. привела к существенному уменьшению его цены. Оценка прямых затрат, проведенная с помощью разработанной модели показала, что использование нилотиниба в первой линии терапии по сравнению с дженериками иматиниба потребует в течение 20 лет дополнительных затрат в количестве около 25 млрд рублей (рисунок 7). Стоимость одной спасенной жизни в этом случае составит около 50 млн рублей, а цена одного дополнительного QALY 1,9 млн рублей.



Рисунок 7 – Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (стоимость дженериков иматиниба)

Генерическая замена иматиниба как сценарий внедрения дженериков ИТК второго поколения – нилотиниба и дазатиниба в нашей модели позволила получить прогноз прямых затрат диагностики и лечения ХМЛ. Результаты представлены на рисунок 8.



Рисунок 8 – Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (сценарий генерической замены нилотиниба и дазатиниба)

Результаты моделирования показали, что генерическая замена ИТК второго поколения приводит к экономии средств бюджета уже через пять лет. В течение двадцатилетнего горизонта модели применение нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ после генерической замены позволит уменьшить затраты на диагностику и лечение ХМЛ почти на 850 млн. рублей.

Результаты использования различных значений входных параметров модели показали зависимость ее результатов и возможность получения итоговых показателей как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

Заключение

Успехи фундаментальных биомедицинских наук в расшифровке патогенеза заболеваний привели к разработке препаратов таргетного действия, направленных на краеугольное звено патогенеза заболевания и меняющих течение ХМЛ. В настоящее время ХМЛ, бывший ранее фатальным заболеванием, в настоящее время существенно не ограничивает продолжительность жизни больных [21, 30]. Это возможно при достижении оптимального результата терапии в соответствии с существующими отечественными и международными рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ [2-5]. У существенной части больных терапия ИТК первого поколения иматинибом либо плохо переносится, либо недостаточно эффективна. В этой ситуации необходимо применение второй линии терапии – ИТК второго поколения: нилотиниба и дазатиниба. Применение ИТК2 в первой линии терапии у впервые выявленных больных ХМЛ показало существенные преимущества перед иматинибом.

Полученные в ходе разработки методических рекомендаций данные позволяют сделать выводы о достоверно более высокой эффективности терапии предложенной программы «Диагностика и терапия хронического миелолейкоза с использованием ингибиторов тирозинкиназ второго поколения» по сравнению с алгоритмом, ранее применявшимся в клинической практике. Получены доказательства более частого достижения оптимального терапевтического эффекта (полный цитогенетический и большой молекулярный ответы) при применении нилотиниба по сравнению с иматинибом в качестве первой линии терапии; у больных низкого и промежуточного риска по сравнению с группой больных высокого риска по системам Sokal, EUTOS и у больных с количественным уровнем экспрессии *BCR-ABL* к 3 месяцам терапии менее 10% по сравнению с больными, имевшими уровень *BCR-ABL* более 10%.

Полученные результаты позволили разработать методологические принципы фармакоэкономического обоснования и включения новых методов диагностики и лечения в стандарт оказания медицинской помощи больным ХМЛ.

С позиций фармакоэкономической целесообразности ИТК второго поколения имеют преимущество перед иматинибом в стоимости достижения суррогатных маркеров лечения – полного цитогенетического и большого молекулярного ответов [31]. Однако, при постоянной терапии минимальная стоимость дополнительного QALY при их применении по сравнению с иматинибом значительно выше порогового уровня принятия решения (2,1 млн рублей для дазатиниба и 1,1-1,4 млн рублей для нилотиниба). Поэтому, несмотря на наличие преимуществ в клинической эффективности нилотиниба и

дазатиниба перед иматинибом, с позиций экономической целесообразности для использования в первой линии терапии ХМЛ наряду с иматинибом был рекомендован только нилотиниб при условии снижения его стоимости [32].

Высокая стоимость таргетных препаратов с учетом их постоянного приема и увеличения количества больных в популяции создает прогрессивно повышающуюся нагрузку на бюджет. Некоторое временное улучшение ситуации возможно при генерической замене ИТК и, в связи с этим, возможном уменьшении стоимости. Важным моментом при этом является необходимость тщательного контроля равной терапевтической эффективности оригинального препарата и его копий-дженериков, а также сохранение удовлетворительной переносимости [33]. Временный эффект снижения затрат при генерической замене будет нивелирован в течение двух-трех лет постоянным ростом количества больных. Данная проблема несоответствия роста потребности затрат и ограниченных возможностей бюджета является универсальной для всех стран и моделей здравоохранения. Невозможность ухудшения качества медицинской помощи и необходимость внедрения новых более эффективных препаратов делает невозможным с этической точки зрения административное ограничение затрат.

С 2008 г. сначала во Франции, а затем в Австралии начались исследования по изучению возможности отмены ИТК у больных, имеющих длительную стойкую ремиссию заболевания с наличием ПМО4.0 и ПМО4.5. В настоящее время имеются результаты наблюдения за этими больными сроком до пяти лет, доказывающие возможность отмены терапии у значительной части больных (39-65%) [14-18]. Обоснованность таких попыток подтверждена отсутствием случаев прогрессирования и повторным достижением молекулярных ответов на фоне возобновления лечения у всех больных, утративших их при отмене терапии [14, 19]. В настоящее время проводится несколько крупных многоцентровых международных исследований, посвященных ведению ремиссии без лечения у больных ХМЛ.

Отмена терапии у части больных ХМЛ может существенно облегчить финансовое бремя бюджета здравоохранения и сформировать условия, когда вместо прогрессивного увеличения затрат будет достигнута фаза плато финансовых потребностей, то есть затраты на лечение вновь выявленных больных будут компенсироваться экономией, связанной с отменой терапии у больных в стойкой ремиссии. Основным условием попытки перевода больных ХМЛ в фазу ремиссии без лечения является наличие стойкого и длительного ПМО. Данное условие при использовании иматиниба в первой линии терапии может быть выполнено у 20% больных, при использовании ИТК второго поколения у половины больных, то есть в два с половиной раза больше [10, 12]. С учетом

вероятности успешности отмены терапии приблизительно у 60-65%, доля больных перешедших в фазу ремиссии без лечения может составить 12-13% при лечении иматинибом и 30-33% при использовании нилотиниба и дазатиниба в первой линии терапии.

Таким образом экономическое моделирование процессов диагностики и лечения ХМЛ с использованием иматиниба и нилотиниба в первой линии терапии с последующей отменой терапии у больных, достигших молекулярной ремиссии заболевания необходимо и весьма перспективно. Проведена оценка затрат на индивидуальном и популяционном уровне. Установлено, что при первоначально более высокой стоимости затрат при использовании нилотиниба по сравнению с иматинибом в первой линии терапии и дальнейшая стратегия использования нилотиниба с более частой отменой терапии у больных в связи со стойкой ремиссией, является экономически более целесообразной. Этот аргумент тем более обоснован при использовании цен оригинальных препаратов и при генерической замене иматиниба, нилотиниба и дазатиниба.

Фармакоэкономическое моделирование может быть использовано для экономической оценки внедрения перспективных методов лечения при проведении научных исследований, разработке стандартов и клинических рекомендаций диагностики и лечения и не только хронического миелолейкоза.

Библиография

- [1] International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib / M. Deininger, S.G. O'Brien, F. Guilhot et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2009. – Vol. 114, №22. – P. 1126.
- [2] Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / К.М. Абдулкадыров, А.О. Абдуллаев, Л.Б. Авдеева и др. // Вестник Гематологии. – 2013. – Т. 9, №3. – С. 4-40.
- [3] Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / СПб; М. – 2013. – 71 с.
- [4] Chronic Myelogenous Leukemia Guidelines Version 2.2014. – 2014. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 01.07.2014 г. –URL: www.nccn.org. (дата обращения 11.10.2014).
- [5] European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / M. Baccarani, M.W. Deininger, G. Rosti et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122, №6. – P. 872-884.
- [6] Nilotinib Versus Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 36-Month (mo) Follow-up / G. Saglio, P.D. LeCoutre, R. Pasquini et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2011. – Vol. 118, №21. – P. 452.
- [7] Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up / A. Hochhaus, N.P. Shah, J.E. Cortes et al. // Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, Illinois. – 2012. – Abstract 6504.
- [8] Enestnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) / H.M. Kantarjian, D.-W. Kim, S. Issaragrisil et al. // Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, Illinois. – 2012. – Abstract 1676.
- [9] Nilotinib Exerts Direct Pro-Atherogenic and Anti-Angiogenic Effects On Vascular Endothelial Cells: A Potential Explanation For Drug-Induced Vasculopathy In CML / H. Emir, K. Albrecht-Schgoer, K. Huber et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122, №21. – P. 257.

[10] ENESTnd Update: Nilotinib (NIL) Vs Imatinib (IM) In Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) and The Impact Of Early Molecular Response (EMR) and Sokal Risk At Diagnosis On Long-Term Outcomes / G. Saglio, A. Hochhaus, T.P. Hughes et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, №21. – P. 92.

[11] Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd trial / G. Saglio, R. Larson, T.P. Hughes et al. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2010. – Vol. 116, №6. – Abstract 3430.

[12] Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response / J.E. Cortes, A. Hochhaus, D.-W. Kim et al. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2013. – Abstract 653.

[13] Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib / D. Montani, E. Bergot, S. Günther et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, №17. – P. 2128-2137.

[14] Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial / F.o.-X. Mahon, D. Rea, J.I. Guilhot et al. // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, №11. – P. 1029-1035.

[15] Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR / D.M. Ross, S. Branford, J.F. Seymour et al. // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24, №10. – P. 1719-1724.

[16] Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia / N. Takahashi, T. Kyo, Y. Maeda et al. // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, №6. – P. 903-906.

[17] Discontinuation of Dasatinib or Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (pts) with Stable Undetectable Bcr-Abl Transcripts: Results From the French CML Group (FILMC) / D. Rea, P. Rousselot, F.E. Nicolini et al. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2011. – Abstract 604.

[18] Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease / P. Rousselot, A. Charbonnier, C.-P. Makhoul et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, №5. – P. 424-430.

[19] Previous best responses can be re-achieved by resumption after imatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: implication for intermittent imatinib

therapy / H.-G. Goh, Y.-J. Kim, D.-W. Kim et al. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50, №6. – P.944-951.

[20] Справочник лекарств РЛС®. – 2014. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 15.08.2014 г. –URL: www.rlsnet.ru (дата обращения 11.10.2014 г.).

[21] Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге / В.А. Шуваев., А.С. Абдулкадырова, И.С. Мартынкевич и др. // *Вестник гематологии*. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 43.

[22] Воробьев А.П. Клинико-экономический анализ. – М.: Издательство Ньюдиамед, 2008. – 777 с.

[23] Ягудина Р. И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // *Новая аптека*. – 2007. – Т. 9. – С. 73-78.

[24] Ягудина Р.И. Куликов А.Ю., Литвиненко М. QALY: история, методология и будущее метода. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2010. – №1. – С. 7-11.

[25] Report for Selected Countries and Subjects // *World Economic Outlook Database*. – 2013. – P. 5.

[26] Nilotinib Responses and Tolerability Confirmed in North American Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) From ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) / B.L. Powell, H.J. Khoury, J.H. Lipton et al. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2009. – Vol. 114, №22. – P. 3295.

[27] Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase / F. Guilhot, J. Apperley, D.-W. Kim et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, №10. – P. 4143-4150.

[28] Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС). – 2014. – [Электронный ресурс]. Дата обновления: 23.06.2014 г. –URL: www.farmcom.info/site/reestr (дата обращения 11.10.2014 г.).

[29] Original and generics imatinib – are they identical or fraternal twins? / V.A. Shuvaev, M.S. Fominykh, I.S. Martynkevich et al. // *ELN Frontiers Meeting «New Frontiers of Myeloid Neoplasias» 11-13 October, 2013, Prague, Czech Republic. ELN Information letter*. – 2013, October. – P. 15.

[30] Абдулкадыров К.М. Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. СПб: СпецЛит. – 1998. – 464 с.

[31] Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Анализ "затраты-эффективность" лечения пациентов, которым был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы ингибиторов тирозинкиназы -

нилотиниба в сравнении с иматинибом. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2013. – №2. – С.42-47.

[32] Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70) // National Institute for Health and Care Excellence. – 2012. – 112 p.

[33] Абдулкадыров К.М. Шуваев В.А., Фоминых М.С. Дженераки иматиниба: мифы и реальность – обзор литературы и собственные данные. // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7, №3. – С. 311-316.

[34] Bonus free life's in CML – pharmacoeconomic modeling first and second generation TKIs in first-line CML treatment with therapy cessation / V.A. Shuvaev, A.S. Abdulkadyrova, I.S. Martynkevich et al. // ELN Frontiers Meeting «New Frontiers of Myeloid Neoplasias» 11-13 October, 2013, Prague, Czech Republic. ELN Information letter. – 2013. – October. – P. 14.