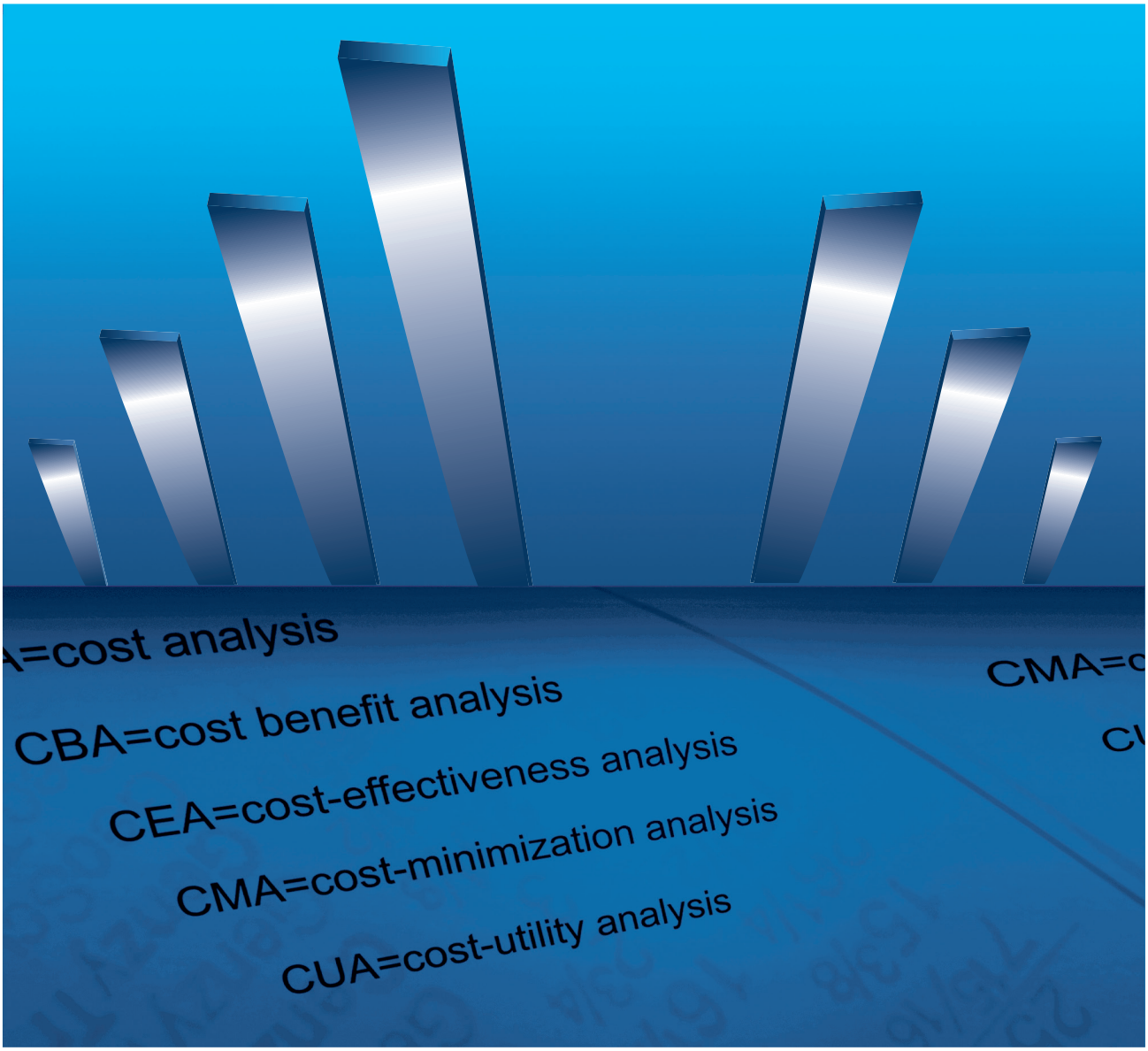
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology
ISSN 2070-4909
2018 Vol. 11 No2
www.pharmacoeconomics.ru

- **Фармакоэкономическое исследование применения препарата нилотиниб у больных с хроническим миелоидным лейкозом во второй линии терапии**
- **Внедрение медицинских изделий в практику здравоохранения и возмещение затрат на их закупку: европейский опыт**

№2 Том 11
2018

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.027-037

Фармакоэкономическое исследование применения препарата нилотиниб у больных с хроническим миелоидным лейкозом во второй линии терапии

Авксентьев Н. А.[1,2], Фролов М. Ю.[3,4], Макаров А. С.[4]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3 стр. 2, Москва 127006, Россия)
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград 400131, Россия).
[4] Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов» (пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград 400131, Россия)

Резюме
В настоящее время наиболее распространенным вариантом лекарственной терапии больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) в России является иматиниб. Между тем ряд пациентов являются резистентными к данному лекарственному препарату, а у части пациентов наблюдается его непереносимость. Препараты нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб могут применяться у больных ХМЛ, резистентных к иматинибу, или с непереносимостью иматиниба, при этом среди рассматриваемых препаратов только дазатиниб включен в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба во второй линии терапии ХМЛ с позиции российского здравоохранения. Материалы и методы. На основе данных, полученных в ходе клинических исследований, мы предложили марковскую модель развития ХМЛ при использовании нилотиниба, дазатиниба или бозутиниба во второй линии терапии. Рассчитаны средние затраты на одного пациента при выборе каждого из вариантов сравнения, проведен анализ «затраты-эффективность» и определено влияние на бюджет программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) в случае включения нилотиниба в программу. Результаты. Прямые медицинские расходы на ведение одного пациента при использовании нилотиниба за 1 год составляют 1 683 тыс. рублей, что на 154 тыс. рублей (8,4%) меньше по сравнению с дазатинибом и на 809 тыс. рублей меньше (32,5%) по сравнению с бозутинибом. Средние дисконтированные расходы при применении нилотиниба за 4 года составляют 4 372 тыс. рублей, что на 13,9% меньше по сравнению с дазатинибом и на 37,3% меньше по сравнению с бозутинибом. Нилотиниб также показывает меньшее соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с рассматриваемыми альтернативами (99 573 руб., 118 711 руб., 157 692 руб. на 1 месяц жизни для нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба соответственно). В случае включения нилотиниба в программу ОНЛС за 4 года расходы программы могут быть сокращены на 771 млн рублей по сравнению с использованием дазатиниба (численность целевой популяции оценена в 996 больных). Выводы. При сопоставимой эффективности нилотиниб является наименее затратной альтернативой дазатинибу и бозутинибу при использовании во второй линии терапии ХМЛ.

Ключевые слова
Хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, фармакоэкономический анализ, программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

Статья поступила: 13.04.2018 г.; **в доработанном виде:** 21.05.2018 г.; **принята к печати:** 18.06.2018 г.

Конфликт интересов
Данное клинико-экономическое исследование проведено при поддержке фармацевтической компании ООО «Новартис Фарма».
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Авксентьев Н. А., Фролов М. Ю., Макаров А. С. Фармакоэкономическое исследование применения препарата нилотиниб у больных с хроническим миелоидным лейкозом во второй линии терапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018; 11 (2): 27-37. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.027-037.

Pharmacoeconomic analysis of treatment with nilotinib as the second line therapy in patients with chronic myeloid leukemia

Avxentyev N. A.[1,2], Frolov M. Yu.[3,4], Makarov A. S.[4]

[1] Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

[2] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

[3] Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

[4] Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists" (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

Summary

Ilmatinib is currently the most widely used tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) in Russia. When patients develop resistance or intolerance to imatinib, second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are used. In Russia, nilotinib, dasatinib and bosutinib are registered in second-line, however only dasatinib is included in the government drug reimbursement program. The aim of this study was to conduct a pharmacoeconomic comparison of nilotinib, dasatinib and bosutinib as second-line treatments for patients with CML from the Russian healthcare system perspective. Materials and methods. Using the clinical trial data we developed a Markov model of CML progression on nilotinib, dasatinib or bosutinib second-line therapy and calculated the medical costs per patient. Both cost-effectiveness analysis and budget-impact analysis reflected the local practice and the drug reimbursement approval process. Results. The average medical cost (per year) for nilotinib (1 683 thousand rubles or US$27 075) was 8.4% lower than that for dasatinib and 35.2% lower than for bosutinib. The 4-year total medical cost of treatment with nilotinib was 4 372 thousand rubles (US$ 70 336), which was 13.9% lower compared to dasatinib and 37.3% lower compared to bosutinib. Nilotinib also had a lower cost/effectiveness ratio (US$ 1 602, 1 910 and 2 537 per life month for nilotinib, dasatinib and bosutinib, respectively). The estimated number of patients in Russia who need second-line treatment for CML is 996 patients. If nilotinib were included in the Government Reimbursement Program, a saving of 771 million rubles (US$ 12,4 million) over four years would be reached. Conclusions. When compared with dasatinib or bosutinib, nilotinib is the cost-saving option for the second-line treatment of CML patients in Russia.

Key words

Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, pharmacoeconomic evaluation, Government Drug Reimbursement Program.

Received: 13.04.2018; **in the revised form:** 21.05.2018; **accepted:** 18.06.2018.

Conflict of interests

The study was funded by Novartis Pharma LLC.

The authors declare no conflict of interest.

For citation

Avxentyev N. A., Frolov M. Yu., Makarov A. S. Pharmacoeconomic analysis of treatment with nilotinib as the second line therapy in patients with chronic myeloid leukemia. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (2): 27-37 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.027-037.

Corresponding author

Address: 3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia.
E-mail address: na@nifi.ru (Avxentyev N. A.).

Введение

Согласно данным российского регистра по лечению хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) в рутинной клинической практике по состоянию на 01 июля 2016 г. (более поздние данные недоступны) в Российской Федерации было зарегистрировано около 7 тыс. больных с ХМЛ, что на 51% больше, чем в 2011 г. [1]. Большая часть случаев ХМЛ диагностируется в возрасте 50-60 лет. В настоящее время смертность от ХМЛ является достаточно низкой: за 2015 г. умерло 75 пациентов с ХМЛ, что составляет менее 1,1% всех случаев болезни [1].

Низкой смертности способствует широкое применение ингибиторов тирозинкиназ (далее – ИТК), в частности, иматиниба, при лечении ХМЛ в первой линии терапии: по состоянию на 01 июля 2016 г. терапию ИТК получали 6 473 пациентов, то есть 92% всех больных ХМЛ [1]. Применение иматиниба позволяет достичь существенно более высокой частоты полного гематологического ответа, большого и полного цитогенетического ответа по сравнению с интерфероном альфа в комбинации с цитарабином, применявшихся для лечения ХМЛ в качестве терапии первой линии ранее [2]. В свою очередь, наличие ответа на терапию существенно повышает продолжительность хронической фазы (ХФ) ХМЛ и, как следствие, продолжительность жизни.

Доступность иматиниба для больных ХМЛ в РФ обеспечивается через программу «Семь высокозатратных нозологий» (далее – 7ВЗН), в результате чего большая часть пациентов (5 570, или 84% пациентов, получающих терапию ИТК) в настоящее время получают именно иматиниб. Однако у части пациентов может развиться резистентность или непереносимость стандартной дозы иматиниба, применяемой в первой линии терапии ХМЛ. Альтернативными вариантами лечения таких больных является эскалация дозы иматиниба, или применение ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (далее – ИТК2), в частности, нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба. В клинических исследованиях было показано преимущество данных препаратов по сравнению с иматинибом во второй линии терапии [3-4].

На сегодняшний день доступность ИТК2 в Российской Федерации является низкой. В частности, по состоянию на 01 июля 2016 г. во второй и последующей линии терапии ХМЛ лишь 474 пациента получали терапию нилотинибом, 318 пациентов – даза-

тинибом, а бозутиниб не получал ни один пациент. В то же время повышенную дозу иматиниба получали 1 698 пациентов [1].

Следует отметить, что начиная с 2018 г. дазатиниб включен в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), что должно способствовать расширению доступности данного ИТК2 для пациентов[1]. Тем не менее перспективным направлением развития программы ОНЛС является включение в нее других ИТК2, так как это позволит, с одной стороны, увеличить доступность современных лекарственных препаратов для пациентов с ХМЛ и, соответственно, улучшить исходы лечения, а с другой – будет способствовать конкуренции на рынке с последующим снижением цен на лекарства.

Оценка экономической эффективности применения разных вариантов лечения необходима для принятия решений по финансированию лекарственных препаратов в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Фармакоэкономические исследования применения дазатиниба и нилотиниба в РФ проводились, однако часть из них сравнивала каждый из препаратов с иматинибом, а не друг с другом [5-7], а исследование, оценивавшее нилотиниб в сравнении с дазатинибом во второй линии терапии ХМЛ было опубликовано в 2011 г. и устарело в связи с появлением новых клинических данных и изменением цен на препараты и медицинские услуги [8].

Целью настоящего исследования является проведение фармакоэкономического анализа применения нилотиниба (в дозе 400 мг 2 раза в сут.) в сравнении с дазатинибом, (100 мг 1 раз в сут.) и бозутинибом (500 мг 1 раз в сут.) во 2-й линии терапии больных, имеющих хроническую фазу ХМЛ, резистентных к иматинибу или у которых развилась непереносимость к данному препарату.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования нами предложена неоднородная марковская модель[2] клинического течения ХМЛ после начала второй линии терапии ИТК2, на основе которой было проведено два варианта фармакоэкономического анализа: «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет».

Математическая модель развития ХМЛ

Модель построена на основе сведений из клинических исследований применения нилотиниба (CAMN107A2101, NCT00109707; [9-10]), дазатиниба (CA180-034, NCT00123474; [11-13]) и бозутиниба (NCT00261846; [14-15]) во второй линии терапии ХМЛ у пациентов, ранее получавших иматиниб.

Исследование нилотиниба представляет собой открытое наблюдение применения соответствующего лекарственного препарата во второй линии терапии ХМЛ в режиме 400 мг 2 раза в сутки. Исследование дазатиниба – рандомизированное испытание, в котором препарат изучался в четырех режимах терапии: 50 или 70 мг 2 раза в сутки и 100 или 140 мг 1 раз в сутки. В модели использованы результаты применения дазатиниба в режиме 100 мг 1 раз в сутки, поскольку именно такой режим дозирования предусмотрен российскими клиническими рекомендациями во второй линии терапии ХМЛ [16]. Исследование бозутиниба – открытое наблюдение применения данного лекарственного препарата в режиме 500 мг в сутки. Выбор указанных исследований в качестве базы для построения математической модели объясняется тем, что в настоящее время они являются наиболее надежными

1 Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 N 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

2 В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени.

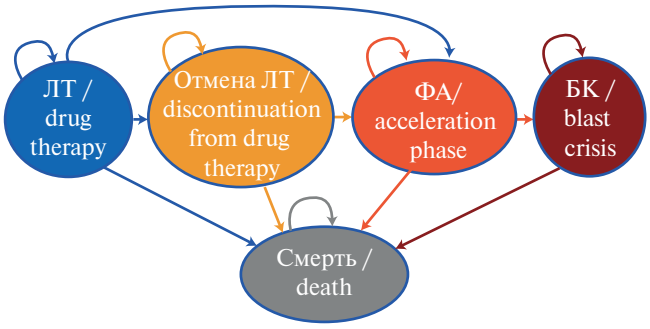


Рисунок 1. Марковская модель.

Примечание. Здесь и на рисунке 2: ЛТ – лекарственная терапия; ФА – фаза акселерации; БК – бластный криз.

Figure 1. The Markov model.

Note. Here and in Figure 2: ЛТ – drug therapy; ФА – acceleration phase; БК – blast crisis.

источниками данных об эффективности и безопасности рассматриваемых лекарственных препаратов во 2-й линии терапии ХМЛ. Все прочие исследования либо являются ретроспективными наблюдениями, либо изучают применение нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба в 1-й и (или) 3-й и последующих линиях терапии ХМЛ.

Учитывая доступность данных о результатах применения нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба из клинических исследований, мы ограничили период моделирования четырьмя годами (48 мес.); шаг модели (длительность марковского цикла) составляет 3 месяца.

В модели предусмотрено пять взаимоисключающих состояний, в которых могут находиться пациенты:

1. Основная лекарственная терапия (основная ЛТ);
2. Отмена основной лекарственной терапии (отмена основной ЛТ);
3. Фаза акселерации (ФА);
4. Бластный криз (БК);
5. Смерть.

Структура модели представлена на **рисунке 1**. Глобальными допущениями модели является невозможность смерти от ХМЛ из всех состояний, кроме БК, а также невозможность перехода в состояние БК без предшествующей прогрессии до ФА.

В модели учитываются следующие виды медицинских затрат: расходы на основную лекарственную терапию нилотинибом, дазатинибом или бозутинибом, расходы на дополнительную лекарственную терапию третьей линии (в случае резистентности или непереносимости терапии второй линии), расходы на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), амбулаторные визиты, а также госпитализации в связи с прогрессированием ХМЛ до стадий ФА и БК. Все расходы учитываются в расчете на одного пациента и дисконтируются к нулевому циклу модели по ставке 5%.

Описание состояний модели

Все пациенты начинают лечение в состоянии «Основная ЛТ», в котором осуществляется терапия нилотинибом 400 мг 2 раза в сутки или дазатинибом 100 мг в сутки, или бозутинибом 500 мг в сутки. Кроме того, в целях наблюдения за течением заболевания в данном состоянии пациенты осуществляют одно амбулаторное посещение за три месяца; у некоторых пациентов в данном состоянии также может проявляться анемия 3-4-й степени, которая, согласно клиническим рекомендациям Национального гематологического общества [16], не приводит к отмене основной ЛТ.

В каждом последующем цикле модели из состояния «Основная ЛТ» пациенты могут переместиться в состояния «Отмена основной ЛТ», «ФА» или «Смерть». При этом в состояние «Отмена основной ЛТ» пациенты перемещаются как в силу неудачи терапии (развитие резистентности), так и в силу развития НЯ (непереносимости).

Для определения вероятности переходов пациентов из одного состояния в другое были использованы данные из клинических исследований нилотиниба [9-10], дазатиниба [11-13] и бозутиниба [14-15]. Для расчета вероятности перехода из состояния «Основная ЛТ» была использована скорректированная выживаемость без прогрессирования (с учетом различий в подходах к цензурированию пациентов, прекративших лекарственную терапию, и поправкой на российский уровень смертности населения), а также рассчитанная вероятность отсутствия развития НЯ, приводящих к отмене терапии в каждый цикл модели. Распределение пациентов, прекративших ЛТ в силу неудачи терапии, прогрессирования заболевания до ФА или смерти, между состояниями «Отмена основной ЛТ», «ФА» и «Смерть», соответственно, осуществляется исходя из доли данных случаев, которая для каждого лекарственного средства была принята неизменной во времени и взята из соответствующих клинических исследований.

Таким образом, вероятность перехода из состояния «Основная ЛТ» в состояние «Отмена основной ЛТ» между периодами *t* и *t-1* составляет:

$$p_t = (1 - \frac{PFS_{t-1}}{PFS_t}) \cdot \%Fail + (1 - \frac{NoTox_t}{NoTox_{t-1}}),$$

в состояние «ФА»:

$$p_t = (1 - \frac{PFS_{t-1}}{PFS_t}) \cdot \%AP,$$

в состояние «Смерть»:

$$p_t = (1 - \frac{PFS_{t-1}}{PFS_t}) \cdot \%Death,$$

где PFS_t – выживаемость без прогрессирования для пациентов, находящихся на лечении препаратом *i* к моменту времени *t*, %*Fail*, %*AP* и %*Death* – доля случаев неудачи терапии, прогрессии до ФА или БК и смерти, соответственно, согласно данным клинических исследований [10,13,15], $NoTox_t$ – вероятность отсутствия отмены терапии вследствие развития НЯ к моменту времени *t*.

Следует отметить, что данные использованных клинических исследований о частоте случаев отмены терапии ИТК2 могут расходиться с реальной клинической практикой в силу наличия строгих требований в исследовательских протоколах. Поэтому в будущем имеет смысл доработать использованную нами модель, определив вероятности перехода на основе реальных клинических данных.

В состоянии «Отмена основной ЛТ» всем пациентам назначается лекарственная терапия третьей линии. В качестве такой терапии в модели предполагается равновероятное (33%) применение одного из следующих препаратов: интерферон-альфа (5 млн МЕ/1 кв. м. поверхности тела в сутки), гидроксикарбамид (30 мг/1 кг массы в день), меркаптопурин (2,5 мг/1 кг массы в день), что, в целом, предусмотрено клиническими рекомендациями Национального гематологического общества [16]. В реальной практике пациентам может назначаться другой ИТК2, однако предусмотреть такую терапию в модели в настоящее время представляется невозможным в силу отсутствия надежных данных об эффективности нилотиниба и дазатиниба в качестве терапии третьей линии.

В состоянии «Отмена основной ЛТ» пациенты осуществляют амбулаторные посещения в целях наблюдения с частотой 1 раз в месяц. Кроме того, у пациентов, отказавшихся от основной ЛТ в силу непереносимости, осуществляется коррекция НЯ. В модели учитываются следующие НЯ 3-4-й ст., потенциально приводящие к отмене основной ЛТ: нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитопения, инфекции, плевральный выпот. Коррекция всех НЯ в модели осуществляется в условиях круглосуточного стационара, при этом было сделано допущение, что у одного пациента может развиться только одно НЯ, приводящее к отмене ЛТ, причем причиной отмены могут стать только перечисленные НЯ.

Пациенты, находящиеся в состоянии «Отмена основной ЛТ», могут переместится в состояния «ФА» или «Смерть», при этом вероятность перехода в данные состояния не зависит ни от предшествующей терапии (нилотиниб, дазатиниб или бозутиниб), ни от причины отмены основной ЛТ (резистентность или непереносимость).

Вероятность перехода в состояние «Смерть» из состояния «Отмена основной ЛТ» определяется исходя из функции дожития населения в возрасте 60 лет в соответствующий цикл модели (построено на основе данных Росстата за 2015 г.[3]), так как в модели предполагается, что во всех состояниях, кроме «БК», смертность от ХМЛ отсутствует. Вероятность смерти из состояния «ФА» определялась аналогично.

Вероятность перехода между состояниями «Отмена основной ЛТ» и «ФА», «ФА» и «БК», а также между «БК» и «Смерть» была оценена на основе данных исследования [17], в котором изучалась эффективность альтернативных вариантов лекарственной терапии у пациентов в разных стадиях ХМЛ[4]. Было установлено, что медиана общей выживаемости пациентов с ХФ ХМЛ составляет около 48 мес., пациентов, находящихся в ФА – 12 мес., пациентов в БК – 6 мес. Предполагая, что пациенты перемещаются между данными стадиями последовательно, а смерть может наступить только в состоянии БК, возможно рассчитать трехмесячные вероятности перехода между рассматриваемыми состояниями, которые будут соответствовать медианам общей выживаемости в работе [17]: 6,1% – между стадиями «Отмена основной ЛТ» и «ФА», 52,2% – для стадий «ФА» и «БК» и 29,3% – для стадий «БК» и «Смерть».

В модели было сделано предположение, что 100% пациентов, попадающих в состояние «ФА» и «БК», госпитализируются в круглосуточный стационар. В силу данного допущения мы не учитывали лекарственную терапию на этих стадиях, так как расходы на нее покрываются тарифом на законченный случай стационарного лечения. Кроме того, в стадиях «ФА» и «БК» пациенты продолжают осуществлять один амбулаторный визит в месяц.

Прочие предпосылки

Данные о ценах на лекарственную терапию, медицинские услуги, использованные в работе представлены в **таблицах 1** и **2**.

С учетом требований Постановления Правительства РФ «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» от 28 августа 2014 г. № 871, при проведении фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» для вариантов терапии с применением нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба были рассчитаны соотношения «затраты/эффективность», при этом в качестве затрат рассматривались расходы на одного пациента за 4 года терапии, а в качестве показателя эффективности – среднее число месяцев жизни за тот же период:

$$CER_i = \frac{Cost_i^4}{OS_i^4},$$

где CER_i – соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии *i*, $Cost_i^4$ – средние расходы на одного пациента за 4 года при применении варианта терапии *i*, OS_i^4 – среднее число месяцев жизни за 4 года при применении варианта терапии *i*.

3 Данные федеральной службы государственной статистики (Росстат) URL: http://www.gks.ru.

4 В работе [17] рассматривалось применение гидроксикарбамида, децитабина, цитарабина, интерферона альфа, незарегистрированных в России типифарниба и лонафарниба, а также ряда других лекарственных препаратов.

Таблица 1. Цены на лекарственную терапию, медицинские услуги.

Table 1. Prices of pharmacotherapy and medical services.

Вид расходов / Drugs, services	Цена, руб. Price, RUB	Единица / Unit	Источник / Source
Нилотиниб / Nilotinib	163 201	200 мг № 120 / 200mg 120 tab	Средневзвешенные цены гос. закупок за период январь 2017 – февраль 2018 гг.* / Average weighted prices of state procurement for Jan 2017 to Feb 2018*
Дазатиниб / Dasatinib	166 582	100 мг № 30 / 100mg 30 tab	
Бозутиниб / Bosutinib	210 934	500 мг № 28 / 500mg 28 tab	
Интерферон альфа/ Interferon alpha	126	1 млн МЕ / 10^6 IU	Данные реестра предельных отпускных цен + 10% НДС / Registry of consumer price limits + 10% VAT
Гидрокси-карбамид / Hydroxycarbamide	13	500 мг № 1 / 500mg 1 tab	
Меркаптопурин / Mercaptopurine	21	50 мг № 1 / 50mg 1 tab	
Амбулаторное посещение / Outpatient visit	453	–	Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. / Program of State Guarantees for free Medical care to citizens of the Russian Federation in 2018
Базовая ставка госпитализации / Hospital stay	26 920	90% от среднего норматива одного случая госпитализации / 90% average standard cost of hospital stay	

**Для определения цен на нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб была рассчитана средневзвешенная (по объему состоявшихся государственных закупок) стоимость 1 мг активного вещества в формах выпусков, позволяющих применять соответствующий лекарственный препарат во 2-й линии терапии ХФ ХМЛ (для нилотиниба – капсулы 200 мг №120, для дазатиниба – таблетки 50 мг №60 и 100 мг №30, для бозутиниба – таблетки 100 мг №28 и 500 мг №28), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в упаковке, указанной в 3-м столбце таблицы. Источник: информационно-аналитическая система «Закупки», данные предоставлены компанией Новартис.*

** To determine the prices for nilotinib, dasatinib and bosutinib, a weighted average cost of 1 mg of the active substance formulated for the use with the second line therapy in chronic CML was calculated (for nilotinib – capsules 200 mg 120 cap, dasatinib – 50 mg 60 tab and 100 mg 30 tab, for bosutinib – 100 mg 28 tab and 500 mg 28 tab), which was then multiplied by the amount of active substance contained in 1 packing, indicated in column 3 of the table. Source: the «Procurement» information-analytical system, data provided by Novartis.*

Для определения числа пациентов с ХМЛ, потенциально претендующих на лекарственное обеспечение ИТК2 во 2-й линии терапии, необходимо отметить, что за счет программы ОНЛС лекарственное обеспечение могут получать не все больные, а только льготные категории граждан (в основном, инвалиды). При этом дазатиниб был включен в программу ОНЛС только в 2018 г., соответственно точно оценить численность получателей данного препарата за счет средств ОНЛС на момент проведения исследования не представлялось возможным. Оценка инвалидизации вследствие ХМЛ в открытых источниках также отсутствует.

Поэтому для оценки численности пациентов, потенциально претендующих на лекарственное обеспечение ИТК2 за счет программы ОНЛС, мы использовали данные российского регистра ХМЛ по состоянию на 01 июля 2016 г. Мы предположили, что общее число пациентов, нуждающихся в ИТК2 во 2-й линии терапии ХМЛ, соответствует численности пациентов, получавших в 2016 г. повышенную дозу иматиниба. Кроме того, мы учитывали пациентов, получавших в 2016 г. любой ИТК2, и предположили, что они могут быть переведены на препарат, доступный за счет программы ОНЛС. Общая численность пациентов, нуждающихся в ИТК2 во 2-й линии терапии, была скорректирована на параметр, отражающий возможную долю инвалидов среди таких пациентов: 40% (предположение модели). В результате оценка числа пациентов, которые могут получать лекарственное обеспечение ИТК2 за счет программы ОНЛС во 2-й линии терапии, составила 996 чел. (**табл. 3**).

Итоговое влияние на бюджет программы ОНЛС в случае включения нилотиниба в программу оценивалось на основе следующего соотношения:

$$BI = \%Dis \cdot N_{TKI2} \cdot (Cost_{nilotinib} - Cost_{dasatinib}),$$

где $\%Dis$ – параметр, отражающий долю инвалидов среди пациентов с ХМЛ (40 %), N_{TKI2} – число пациентов, потенциально претенду-

Таблица 2. Коэффициенты затратоемкости госпитализаций.

Table 2. Spending coefficients for hospital stay.

Диагноз госпитализации / Diagnosis on admission	№ КСГ круглосуточного стационара / Diagnosis-related group No	Коэффициент затратоемкости / Cost weight
ХМЛ / CML	145	3,46
Анемия / Anemia	26	1,09
Нейтропения / Neutropenia	26	1,09
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	25	4,50
Лейкоцитопения / Leukocytopenia	26	1,09
Инфекции / Infection	63	1,18
Плевральный выпот / Pleural effusion	188	1,29

Источник: Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации N 11-7/10/2-8080 от 21 ноября 2017 года «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

Source: Letter No. 11-7 / 10 / 2-8080 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dated November 21, 2017 «On methodological recommendations on the payment for medical assistance from the compulsory medical insurance fund».

Таблица 3. Расчет числа пациентов для проведения анализа «влияние на бюджет» программы ОНЛС.

Table 3. Number of patients included in the budget impact analysis with the Government Drug Reimbursement Program (GDRP).

Потенциальные получатели ИТК2 в рамках программы ОНЛС / Candidates for receiving TKI2 within the GDRP	Число пациентов / Number of patients
Пациенты, нуждающиеся в ИТК2 во 2-й линии терапии, в т.ч. / Patients in need for TKI2 for second line therapy, including	2 490
пациенты, получавшие повышенную дозу иматиниба в 2016 г., в т.ч. / patients who received increased doses of imatinib in 2016, incl.	1 698
600 мг/сут. / 600 mg/day	1 284
800 мг/сут. / 800 mg/day	414
пациенты, получавшие нилотиниб во второй и последующей линиях терапии в 2016 г. / patients who received nilotinib for second and subsequent therapy lines in 2016	474
пациенты, получавшие дазатиниб во второй и последующей линиях терапии в 2016 г. / patients who received dasatinib for second and subsequent therapy lines in 2016	318
Пациенты, претендующие на лекарственное обеспечение ИТК2 за счет программы ОНЛС (40 %) / Patients claiming reimbursement from GDRP (40%)	996

Примечание: ИТК2 – второе поколение ингибиторов тирозинкиназ.

Note: TKI2 – second generation tyrosine kinase inhibitors.

ющих на терапию с использованием ИТК2, $Cost_i$ – средняя стоимость терапии препаратом *i* в расчете на одного пациента за определенный период времени, для которого проводится анализ.

Таким образом, для проведения анализа влияния на бюджет предполагалось, что за счет средств программы ОНЛС все пациенты будут получать либо дазатиниб, либо нилотиниб; случаи, когда часть пациентов получает дазатиниб, а другая часть – нилотиниб, не рассматривались.

Результаты и обсуждение

На **рисунке 2** представлена средняя длительность пребывания пациентов в различных состояниях модели за период моделирования – 48 мес. Следует отметить, что среднюю длительность жизни пациентов за период 48 мес. (сумма средней длительности стадий по каждому из вариантов терапии) не следует трактовать как ожидаемую продолжительность жизни пациентов с ХМЛ, так как лишь небольшая доля пациентов умирает к концу периода моделирования. Вместе с тем, среднюю длительность жизни за период 48 мес. можно использовать для оценки эффективности сравниваемых альтернатив.

Из рисунка 2 видно, что существенным различием сравниваемых вариантов является значительно более высокая средняя длительность «Основной ЛТ» в вариантах с применением дазатиниба и бозутиниба по сравнению с нилотинибом. Это обусловлено тем, что в исследованиях [9-10], которые были использованы для моделирования клинических состояний пациентов на нилотинибе, наблюдалось большее число случаев прогрессирования по сравнению с работами по дазатинибу [11-13] и бозутинибу [14-15]. Кроме того, согласно данным исследований нилотиниба [9-10] большая часть НЯ, приводящих к отмене ЛТ, развивается вскоре после начала терапии, в то время как вероятность развития соответствующих НЯ при применении дазатиниба является более равномерно распределенной [11-13].

Несмотря на это, время до прогрессирования до стадии ФА или БК при применении всех вариантов является практически идентичной: сумма средних длительностей соответствующих стадий во всех вариантах составляет 40-41,6 мес. Это объясняется тем фактом, что вероятность прогрессирования до ФА или БК для лиц, находящихся на ЛТ нилотинибом, существенно ниже, чем при применении дазатиниба или бозутиниба (см. структуру случаев прогрессирования в регистрационных исследованиях [9-10], [11-13], [14-15] а также работу [18]).

Стоимость месячного курса терапии нилотинибом составляет 163 201 руб., что на 2,0% ниже, по сравнению с дазатинибом

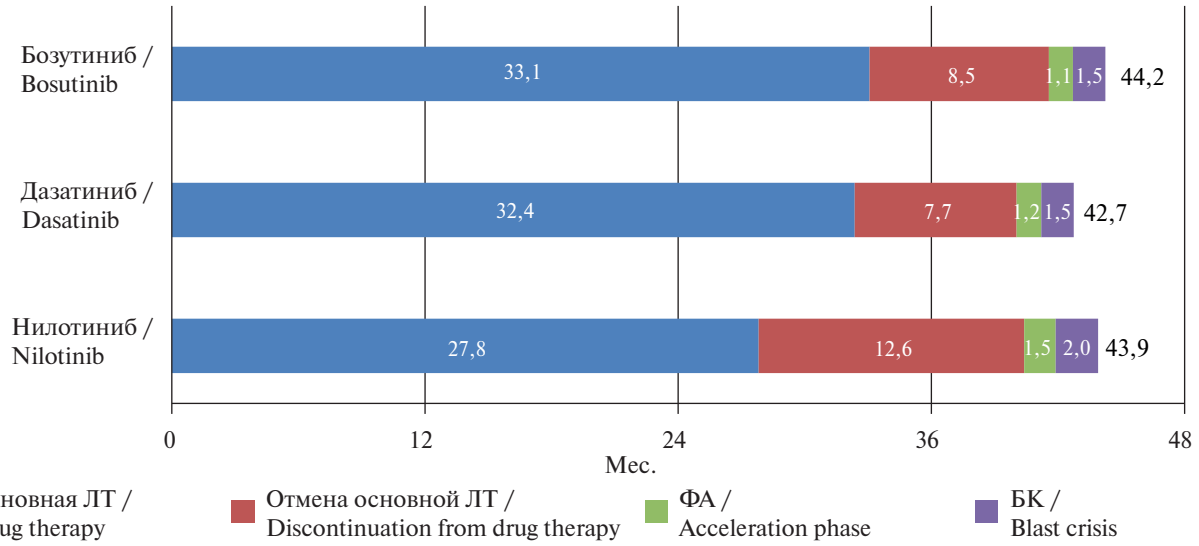


Рисунок 2. Средняя длительность стадий в марковской модели за период моделирования, мес.

Figure 2. The average duration of the stages in the Markov model during the simulation period, months.

Таблица 4. Стоимость месячного курса применения нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба.

Table 4. The cost of a month-long treatment with nilotinib, dasatinib or bosutinib.

Препарат / Drug	Цена упаковки (с НДС), руб. / Price for packing (+VAT), rubles	Количество активного вещества в упаковке, руб. / Amount of active ingredient per packing, rubles	Необходимое количество активного вещества в мес. / Required amount of active ingredient per month	Стоимость месяца терапии, руб. / Cost of month-long treatment, rubles
Нилотиниб / Nilotinib	163 201,02	200 мг №120	800×30=24 000 мг	163 201,02
Дазатиниб / Dasatinib	166 581,93	100 мг №30	100×30=300 мг	166 581,93
Бозутиниб / Bosutinib	210 933,85	500 мг №28	500×30=1 500 мг	226 000,55

Примечание. № – число таблеток.

Note: мг – mg, № – number of tablets

и на 27,8% ниже по сравнению с бозутинибом (**табл. 4**). Если учитывать различия в средней длительности курса лекарственной терапии и прочие категории расходов, то в течение одного года затраты на одного пациента при использовании нилотиниба составляют около 1 683 тыс. рублей, что на 154 тыс. рублей (8,4%) меньше, чем при использовании дазатиниба (1 837 тыс. рублей) и на 809 тыс. рублей (32,5 %) меньше, чем при применении бозутиниба (**табл. 5**).

За период 48 мес. разница в общих расходах на ведение пациентов увеличивается. Дисконтированные расходы на одного пациента при применении нилотиниба составляют 4 372 тыс. рублей, что на 703 тыс. рублей (13,9%) меньше по сравнению с применением дазатиниба (5 075 тыс. рублей) и на 2 606 тыс. рублей (37,3%) меньше по сравнению с бозутинибом (6 978 тыс. рублей) (**табл. 6**). В структуре затрат доминируют расходы на основную лекарственную терапию, которые составляют от 95,2% (нилотиниб) до 97,8% (бозутиниб) всех расходов.

Следует отметить, что расходы на лекарственную терапию нилотинибом в реальности могут оказаться ниже расчетных в силу возможности ремиссии без лечения у пациентов, достигших стабильного глубокого молекулярного ответа на предшествующую терапию нилотинибом в течение 3 лет [19]. Согласно данным исследования ENESTcmr [20], вероятность достижения глубокого молекулярного ответа к 24 мес. после начала терапии нилотинибом составляет 50%. Из указанного числа пациентов в течение последующего года терапии нилотинибом (фаза консолидации) глубокий молекулярный ответ сохраняется у 77,3% пациентов [21] и начиная с 4-го года лекарственная терапия нилотинибом у таких пациентов может быть отменена. Мы рассчитали, что в случае учета возможности ремиссии без лечения средние расходы на одного пациента в варианте с нилотинибом снижаются на 265 630 рублей, или на 6%. При этом на горизонте 5 лет и более размер полученной экономии будет больше, так как в течение периода моделирования (4 года) пациенты могут находиться в ремиссии без лечения максимум 1 год.

Также следует отметить, что если предположить равную эффективность нилотиниба, бозутиниба и дазатиниба во 2-й линии терапии ХМЛ, вариант с использованием нилотиниба по-прежнему будет являться наиболее экономичным, так как стоимость месяца терапии с использованием нилотиниба является минимальной по сравнению с рассматриваемыми альтернативами.

В базовом варианте анализа (без учета возможности ремиссии без лечения и с учетом возможных различий в эффективности терапии) нилотиниб обладает лучшим соотношением «затраты/эффективность»: 99 573 руб./мес. против 118 711 руб./мес. для дазатиниба и 157 692 руб./мес. для бозутиниба (**табл. 7**). Таким образом, применение нилотиниба следует признать затрато-эффективным по сравнению с дазатинибом и бозутинибом.

Таблица 5. Средние недисконтированные расходы на одного пациента за 1 год.

Table 5. Average undiscounted costs per patient per year.

Вид расходов / Type of costs	Нилотиниб / Nilotinib	Дазатиниб / Dasatinib	Бозутиниб / Bosutinib	Разница (нилотиниб – дазатиниб) / Difference (Nilotinib- Dasatinib)	Разница (нилотиниб – бозутиниб) / Difference (Nilotinib- Bosutinib)
Лекарственная терапия 2-й линии, руб. / Second line pharmacotherapy, rubles	1 641 058	1 814 336	2 464 794	–173 278	–823 737
Лекарственная терапия 3-й линии, руб. / Third line pharmacotherapy, rubles	20 596	9 389	10 746	11 206	9 850
Амбулаторные визиты, руб. / Outpatient visits, rubles	2 363	2 064	2 102	298	260
НЯ, руб. / Adverse events, rubles	13 083	6 044	9 802	7 039	3 281
Госпитализации, руб. / Hospital stay, rubles	5 522	4 675	4 113	848	1 410
Итого, руб. / Total, rubles	1 682 622	1 836 509	2 491 558	–153 887	–808 936

Таблица 6. Средние дисконтированные расходы на одного пациента за 4 года.

Table 6. Average discounted costs per patient over 4 years.

Вид расходов / Type of costs	Нилотиниб / Nilotinib	Дазатиниб / Dasatinib	Бозутиниб / Bosutinib	Разница (нилотиниб – дазатиниб) / Difference (Nilotinib- Dasatinib)	Разница (нилотиниб – бозутиниб) / Difference (Nilotinib- Bosutinib)
Лекарственная терапия 2-й линии, руб. / Second line pharmacotherapy, rubles	4 161 156	4 935 427	6 824 492	–774 271	–2 663 337
Лекарственная терапия 3-й линии, руб. / Third line pharmacotherapy, rubles	137 169	82 794	92 210	54 376	44 959
Амбулаторные визиты, руб. / Outpatient visits, rubles	10 325	8 616	9 038	1 709	1 287
НЯ, руб. / Adverse events, rubles	18 338	12 892	17 900	5 446	438
Госпитализации, руб. / Hospital stay, rubles	44 700	35 176	34 035	9 525	10 665
Итого, руб. / Total, rubles	4 371 688	5 074 904	6 977 676	–703 216	–2 605 988

Данный вывод не изменяется в случае учета возможности ремиссии без лечения или при использовании предположения о равной эффективности нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба во 2-й линии терапии ХМЛ.

В **таблице 8** представлен результат анализа «влияние на бюджет» программы ОНЛС в случае включения в нее нилотиниба по сравнению со случаем лекарственного обеспечения рассчитанного числа пациентов (996 чел.) с использованием дазатиниба во 2-й линии терапии ХМЛ (возможность ремиссии без лечения не учитывалась).

Расходы программы ОНЛС на предоставление нилотиниба во 2-й линии терапии ХМЛ 996 больным за один год составят 1 635 млн рублей, а в случае предоставления дазатиниба той же популяции пациентов – 1 807 млн рублей. За 4 года расходы на лекарственную терапию указанных пациентов при применении нилотиниба составят 4 145 млн рублей, а в случае применения дазатиниба – 4 916 млн рублей. Таким образом, применение нилотиниба вместо дазатиниба в рамках программы ОНЛС позволит снизить ее расходы на 9,6-15,7% (в зависимости от длительности периода, за который учитываются затраты).

Для проверки устойчивости полученных результатов к ключевым переменным модели – ценам на лекарственные препараты – мы оценили изменение разницы в прямых медицинских расходах за 4 года при колебании цен на лекарственные препараты в диапазоне ±25% от базовых значений. Результат проведения анализа чувствительности для разницы в расходах между нилотинибом

Таблица 7. Результаты анализа «затраты-эффективность».

Table 7. Results of the «cost-effectiveness» analysis.

Показатель / Parameter	Нилотиниб / Nilotinib	Дазатиниб / Dasatinib	Бозутиниб / Bosutinib
Прямые медицинские расходы на одного пациента, руб. / Direct medical costs per patient, RUB	4 374 688	5 074 904	6 977 676
Среднее число месяцев жизни за период 48 месяцев, мес. / Life-months gained during 48 months period	43,9	42,7	44,2
Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб./мес. Cost-effectiveness ratio (CER), RUB/month	99 573	118 711	157 692

Таблица 8. Результаты анализа «влияние на бюджет» программы ОНЛС.

Table 8. Results of the budget impact analysis of the Government Drug Reimbursement Program.

Расходы бюджета / Budget spending		Млн руб. / Million RUB
Расходы бюджета на приобретение нилотиниба / Budget spending for nilotinib purchase	за 1 год, млн руб. / over 1 year	1 634,5
	за 4 года, млн руб. / over 4 years	4 144,5
Расходы бюджета на приобретение дазатиниба / Budget spending for dasatinib purchase	за 1 год, млн руб. / over 1 year	1 807,1
	за 4 года, млн руб. / over 4 years	4 915,7
Влияние на бюджет / Budget impact	за 1 год (нилотиниб – дазатиниб), млн руб. / over 1 year (nilotinib – dasatinib)	–172,6
	за 4 года (нилотиниб – дазатиниб), млн руб. / over 4 years (nilotinib – dasatinib)	–771,2

Примечание. Затраты за один год, представленные в таблице, являются недисконтированными, за 4 года – дисконтированными.

Note. The costs for 1 year presented in the table are undiscounted, for 4 years – discounted.

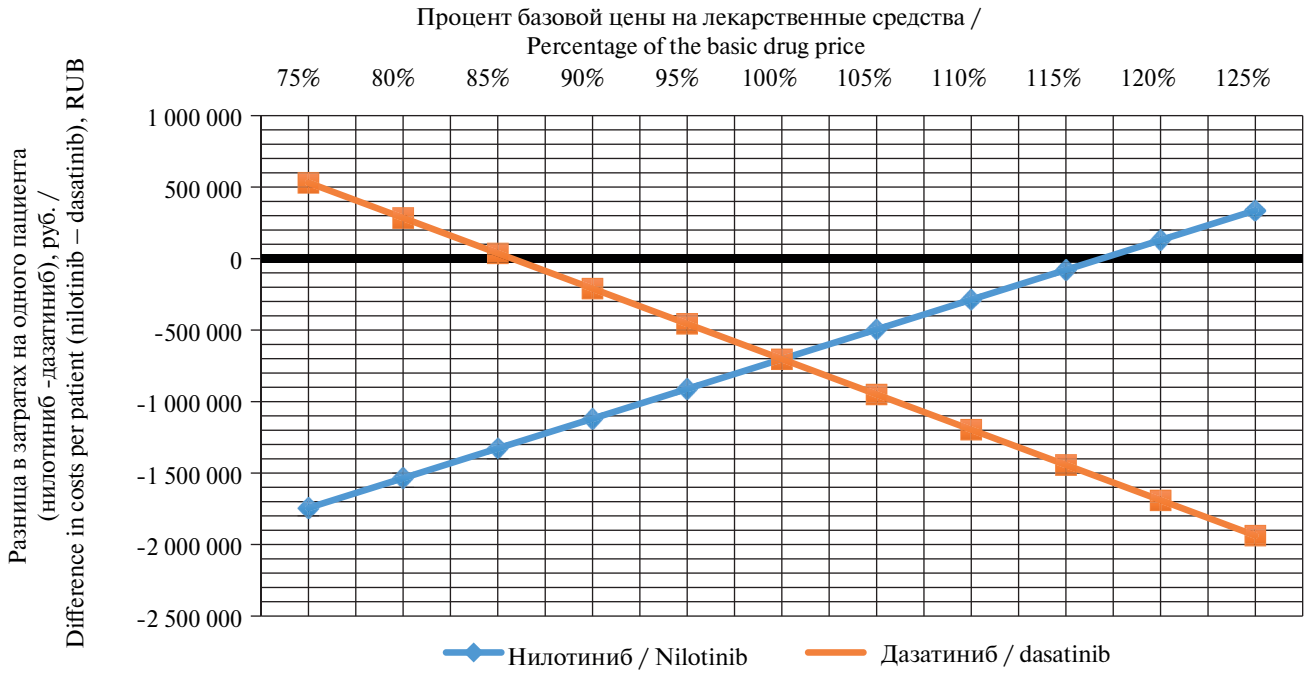


Рисунок 3. Разница в расходах на одного пациента при применении нилотиниба по сравнению дазатинибом при изменении цен на лекарственные препараты, руб./чел.

Figure 3. The difference in costs per patient for nilotinib vs dasatinib for different drug prices, RUB/patient.

и дазатинибом представлен на **рисунке 3**, из которого видно, что экономическое преимущество нилотиниба сохраняется при условии, если цена на нилотиниб не превысит 117% от базового значения (то есть не станет выше 190 781,25 руб. за упаковку, содержащую 24 000 мг нилотиниба в капс. по 200 мг), или если цена на дазатиниб не опустится ниже 86% от базового значения (то есть до 142 846,77 руб. за упаковку, содержащую 3 000 мг дазатиниба в табл. по 50 или 100 мг).

Преимущество нилотиниба по сравнению с бозутинибом сохраняется при любом изменении цен на данные препараты в диапазоне ±25% от базовых значений.

Заключение

В работе был проведен фармакоэкономический анализ применения нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба во второй линии терапии ХМЛ в России, в результате которого были сделаны следующие выводы:

1. Стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием нилотиниба составляет 163 201 рубль, с использованием дазатиниба – 166 582 рубля, с использованием бозутиниба – 226 001 рубль. Таким образом, стоимость месяца терапии с использованием нилотиниба на 2% дешевле терапии дазатинибом и на 28% дешевле терапии бозутинибом.

2. Прямые медицинские расходы на ведение одного пациента при использовании нилотиниба за 1 год составляют 1 683 тыс. рублей, что на 154 тыс. рублей (8,4%) меньше по сравнению с дазатинибом и на 809 тыс. рублей меньше (32,5%) по сравнению с бозутинибом. Средние дисконтированные расходы при применении нилотиниба за 4 года составляют 4 372 тыс. рублей, что на 13,9% меньше по сравнению с дазатинибом и на 37,3% меньше по сравнению с бозутинибом.

3. В случае включения нилотиниба в программу ОНЛС расходы на лекарственное обеспечение, предоставляемое за счет данной программы больным ХМЛ во второй линии терапии (996 чел.), за 4 года могут быть снижены на 771 млн рублей или 15,7% по сравнению с лекарственным обеспечением дазатинибом, который с 2018 г. включен в программу ОНЛС.

4. При сопоставимой эффективности нилотиниб является наименее затратной альтернативой дазатинибу и бозутинибу при использовании во второй линии терапии ХМЛ.

Литература:

1. Туркина А. Г., Новицкая Н. В., Голенков А. К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017; 10 (3): 390-401.

2. O'Brien S. G. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2003; 348 (11): 994-1004.

3. Cortes J. E. et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. The Lancet Haematology. 2016; 3 (12): e581-e591.

4. Kantarjian H. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily. Cancer. 2009; 115 (18): 4136-4147.

5. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Комаров И. А. Анализ «Затраты-эффективность» лечения пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы ингибиторов тирозинкиназы-нилотиниба в сравнении с иматинибом. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013; 6: 2.

6. Колбин А. С., Фролов М. Ю., Курылев А. А., Вилюм И. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Анализ влияния на бюджет терапии хронического миелолейкоза ингибитором тирозинкиназы нилотинибом в первой и второй линиях. Клиническая фармакология и терапия. 2015; 2: 91-96.

7. Серпик В.Г. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронического миелолейкоза препаратом нилотиниб во второй линии. Фармакоэкономика: теория и практика. 2015; 3 (2): 8-13.

8. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С., Горяйнов С.В., Коваль Д.А. Клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронического миелолейкоза у больных, резистентных к иматинибу. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2: 30-36.

9. Kantarjian H.M. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood. 2011; 117 (4): 1141-1145.

10. Giles F.J. et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia. 2013; 27 (1): 107-112.

11. Shah N.P. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26 (19): 3204-3212.

12. Shah N.P. et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010; 95 (2): 232-240.

13. Shah N.P. et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. Blood. 2014; 123 (15): 2317-2324.

14. Cortes J.E. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood. 2011; 118 (17): 4567-4576.

15. Gambacorti-Passerini C. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. American Journal of Hematology. 2014; 89 (7): 732-742.

16. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Национальное гематологическое общество. 2015.

17. Kantarjian H. et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia postimatinib mesylate failure. Cancer. 2007; 109 (8): 1556-1560.

18. Griffin J.D. et al. Comparing nilotinib with dasatinib as second-line therapies in patients with chronic myelogenous leukemia resistant or intolerant to imatinib–a retrospective chart review analysis. Current medical research and opinion. 2013; 29 (6): 623-631.

19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Тасигна. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c819db-aaf2-43ef-9671-71ecf50a53e1&t=. Дата обращения: 11.04.2018.

20. Hughes T. et al. ENESTcmr 4-Year Results: Patients With CML-CP and Residual Disease Are More Likely to Achieve Deep Molecular Response Following Switch to Nilotinib. Haematologica. 2015; 100: [abstract P229].

21. Hughes T. et al. Treatmentfree remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with secondline nilotinib (NIL): First results from the ENESTop study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 7054).

References:

1. Turkina A.G., Novitskaya N.V., Golenkov A.K. et al. *Klinicheskaya onkogematologiya* (in Russian). 2017; 10 (3): 390-401.

2. O'Brien S.G. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348 (11): 994-1004.

3. Cortes J.E. et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *The Lancet Haematology*. 2016; 3 (12): e581-e591.

4. Kantarjian H. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily. *Cancer*. 2009; 115 (18): 4136-4147.

5. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Komarov I.A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2013; 6: 2.

6. Kolbin A.S., Frolov M.Yu., Kurylev A.A., Vilyum I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (in Russian). 2015; 2: 91-96.

7. Serpik V.G. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika* (in Russian). 2015; 3 (2): 8-13.

8. Omel'yanovskiy V.V., Avksent'eva M.V., Krysanov I.S., Goryaynov S.V., Koval' D.A. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2011; 2: 30-36.

9. Kantarjian H.M. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011; 117 (4): 1141-1145.

10. Giles F.J. et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013; 27 (1): 107-112.

11. Shah N.P. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (19): 3204-3212.

12. Shah N.P. et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010; 95 (2): 232-240.

13. Shah N.P. et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014; 123 (15): 2317-2324.

14. Cortes J.E. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011; 118 (17): 4567-4576.

15. Gambacorti-Passerini C. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *American Journal of Hematology*. 2014; 89 (7): 732-742.

16. Abdulkadyrov K.M., Turkina A.G., Zaritskiy A.YU., Lomaia E.G. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia. National Hematology Society [*Klinicheskie rekommendatsii po diagnostike i lecheniyu hronicheskogo mieloleykoza. Natsional'noe gematologicheskoe obschestvo* (in Russian)]. 2015.

17. Kantarjian H. et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia postimatinib mesylate failure. *Cancer*. 2007; 109 (8): 1556-1560.

18. Griffin J. D. et al. Comparing nilotinib with dasatinib as second-line therapies in patients with chronic myelogenous leukemia resistant or intolerant to imatinib–a retrospective chart review analysis. *Current medical research and opinion*. 2013; 29 (6): 623-631.

19. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Tasigna. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravoohraneniya RF. [electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c819db-aaf2-43ef-9671-71ecf50a53e1&t=. Accessed: 11.04.2018.

20. Hughes T. et al. ENESTcmr 4-Year Results: Patients With CML-CP and Residual Disease Are More Likely to Achieve Deep Molecular Response Following Switch to Nilotinib. *Haematologica*. 2015; 100: [abstract P229].

21. Hughes T. et al. Treatmentfree remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with secondline nilotinib (NIL): First results from the ENESTop study. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl; abstr 7054).

Сведения об авторах:

Авксентьев Николай Александрович – советник Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: Настасьинский пер. д. 3 стр. 2, Москва, россия, 127006. Тел.: +7 (495) 6997414. E-mail: na@nifi.ru.

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета; исполнительный директор МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Макаров Александр Сергеевич – научный сотрудник МОО «Ассоциация клинических фармакологов».

About the authors:

Avxentyev Nikolay Alexandrovich – Adviser at the Research Financial Institution of the Ministry of Finance, Research Fellow at the Institute of Social Analysis and Forecast of the Russian Academy of National Economy and Public Administration. Address: Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7 (495) 699-7414; E-mail: na@nifi.ru.

Frolov Maxim Yurievich – MD, PhD, Associate Professor (Course of Postgraduate Education), Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University; Executive Director of the Interregional Public Organization “Association of Clinical Pharmacologists”. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Makarov Aleksandr Sergeevich – Research Fellow at the Interregional Public Organization “Association of Clinical Pharmacologists”.