

## Выбор терапии первой линии хронического миелолейкоза: моделирование клинико-экономических факторов

*В.А. Шуваев, К.М. Абдулкадыров, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых*

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

## First Line Treatment Choice for Chronic Myelogenous Leukemia: Modeling of Clinical and Economic Factors

*VA Shuvaev, KM Abdulkadyrov, IS Martynkevich, MS Fominykh*

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

### РЕФЕРАТ

**Актуальность и цели.** Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения (нилотиниб и дазатиниб) имеют преимущество перед иматинибом в частоте и скорости достижения цитогенетических и молекулярных ответов при лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ). Вместе с тем они сопровождаются более выраженными побочными эффектами и имеют более высокую стоимость, чем иматиниб. Больные ХМЛ со стойким глубоким молекулярным ответом в настоящее время рассматриваются как кандидаты на включение в клинические исследования по ведению ремиссии без лечения. Постоянный рост затрат на диагностику и лечение ХМЛ вызывает необходимость проведения фармакоэкономического анализа с целью оптимизации расходов и экономической обоснованности внедрения новых высокоэффективных препаратов. Цель работы — фармакоэкономическое моделирование выбора стратегии лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ первого и второго поколений в первой линии терапии с проведением анализа чувствительности клинико-экономических факторов.

**Методы.** Фармакоэкономическое моделирование диагностики и лечения ХМЛ. Анализ «стоимость-полезность» применения ингибиторов тирозинкиназ первого и второго поколений в первой линии терапии. Анализ чувствительности моделей с определением наиболее значимых клинических и экономических факторов, влияющих на результаты лечения. Проведение симуляции с целью определить фармакоэкономическую целесообразность применения ингибиторов тирозинкиназ первого и второго поколений в первой линии терапии ХМЛ в масштабах страны.

**Результаты.** Анализ чувствительности фармакоэкономических моделей показал их устойчивость. Установлены пороговые значения стоимости лекарственных средств, частоты достижения полного молекулярного ответа, определяющих экономическую целесообразность выбора стратегии лечения ингибиторами тирозинкиназ первого и второго поколений.

**Заключение.** Разработанные фармакоэкономические модели могут быть использованы при усовершенствовании стандартов диагностики и лечения.

### ABSTRACT

**Background & Aims.** Second generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib and dasatinib) have advantages over imatinib in frequency and rate of cytogenetic and molecular responses obtaining in chronic myelogenous leukemia (CML) treatment. At the same time, they produced more severe adverse effects and are more expensive than imatinib. At present, CML patients with stable deep molecular response are considered as candidates for enrollment into clinical trials studying the management of treatment-free remission. Constant growth of expenses for CML diagnosing and treatment require a pharmacoeconomic analysis in order to optimize expenses and provide cost-effectiveness data for introduction of novel highly effective drugs. The aim of the study was pharmacoeconomic modeling of the choice of CML treatment using first and second generation tyrosine kinase inhibitors in first-line therapy with an analysis of sensitivity of clinico-economic factors.

**Methods.** Pharmacoeconomic modeling of CML diagnosing and treatment. Cost-utility analysis of first and second generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment. Sensitivity analysis with identification of most important clinical and economic factors affecting treatment results. Simulation for feasibility analysis of the nationwide use of first and second generation tyrosine kinase inhibitors in first-line therapy.

**Results.** Sensitivity analyses of pharmacoeconomic models showed its robustness. The threshold limits for drug costs and frequency of achievement of a complete molecular response affecting economic feasibility of the choice of first and second generation tyrosine kinase inhibitors were determined.

**Conclusion.** These pharmacoeconomic models may be applied for improvement of diagnostic and therapeutic standards.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, фармакоэкономика, стоимость-полезность.

**Keywords:** chronic myeloleukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, pharmacoeconomics, cost-effectiveness.

**Получено:** 11 сентября 2014 г.

**Принято в печать:** 7 ноября 2014 г.

**Received:** September 11, 2014

**Accepted:** November 7, 2014

*Для переписки:* Василий Анатольевич Шуваев, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(921)636-54-72; e-mail: shuvaev77@mail.ru

*Для цитирования:* Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Мартынкевич И.С., Фоминых М.С. Выбор терапии первой линии хронического миелолейкоза: моделирование клинико-экономических факторов. Клиническая онкогематология. 2015;8(1):78–83.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-78-83

*For correspondence:* Vasilii Anatol'evich Shuvaev, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(921)636-54-72; e-mail: shuvaev77@mail.ru

*For citation:* Shuvaev VA, Abdulkadyrov KM, Martynkevich IS, Fominykh MS. First Line Treatment Choice for Chronic Myelogenous Leukemia: Modeling of Clinical and Economic Factors. Clinical oncology. 2015;8(1):78–83 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-78-83

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лекарственные средства на основе ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) стали «золотым стандартом» терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), позволив добиться увеличения продолжительности жизни и предупреждения инвалидности у подавляющего большинства больных [1–4]. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения (ИТК2) — нилотиниб и дазатиниб — показали преимущество перед ИТК первого поколения (иматинибом) в частоте и скорости достижения полного цитогенетического и молекулярных ответов в первой линии терапии ХМЛ [5, 6]. Преимущество в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при применении нилотиниба в первой линии терапии дали основание экспертам Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендовать нилотиниб как альтернативу иматинибу в первой линии терапии ХМЛ при его финансовой доступности [7]. Вместе с тем наблюдение за больными ХМЛ, получающими ИТК2, выявило не только более высокую эффективность, но и наличие побочных эффектов этой группы препаратов, отсутствующих у иматиниба. Наиболее значимыми из них являются сердечно-сосудистые осложнения и диабет при лечении нилотинибом, а также плевральные выпоты и легочная гипертензия при терапии дазатинибом [6, 8–12], частота развития которых медленно возрастает со временем.

Еще одним важным обстоятельством является более высокая стоимость ИТК2 по сравнению с иматинибом, при этом замена оригинального иматиниба на дженерики, произошедшая в последние годы, еще больше увеличила этот разрыв [13]. Благодаря успешным попыткам отмены терапии у больных со стойким длительным молекулярным ответом [13–17] было выдвинуто предложение внедрить ИТК2 в первую линию терапии вместо иматиниба, т. к. более быстрое достижение полного молекулярного ответа позволит завершить терапию с сохранением ответа, в то время как кумулятивная токсичность еще не успеет развиться. Разрыв в стоимости в таком случае может быть компенсирован более высокой частотой отмены терапии ИТК2 по сравнению с иматинибом. В длительной перспективе такая стратегия может позволить перейти от постоянного накопления финансовых затрат на лечение ХМЛ к экономическому плато. При этом затраты на диагностику и лечение впервые выявленных больных будут

компенсироваться экономией за счет отмены лечения у больных, достигших полного молекулярного ответа. Данная гипотеза, которая первоначально может быть проверена с помощью фармакоэкономического моделирования, позволит определить условия, при которых возможно ее подтверждение и дальнейшее апробирование в реальной клинической практике.

## ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы было исследовать чувствительность фармакоэкономической модели таргетной терапии ХМЛ с помощью ИТК первого и второго поколений с последующей отменой лечения у больных, достигших полного молекулярного ответа. Для достижения целей исследования определяли факторы, оказывающие наибольшее влияние на результат моделирования, и устанавливали пороговые значения клинических и экономических показателей, при которых применение той или иной стратегии лечения будет экономически целесообразно.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовалась ранее созданная с помощью метода марковских цепей фармакоэкономическая модель терапии первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей ее отменой при достижении полного молекулярного ответа (МО<sup>4.0</sup> — уровня bcr-abl менее 0,01 %) после 3 лет лечения [18]. Проводился анализ «стоимость-полезность» [19] с подсчетом совокупного влияния на бюджет Российской Федерации прямых затрат на диагностику и лечение вновь выявленных и ранее диагностированных случаев ХМЛ с временным горизонтом 20 лет (2014–2033 гг.). Полученные размеры совокупных прямых затрат сопоставляли с критерием полезности — количеством дополнительных лет жизни с поправкой на качество (QALY). Пороговым уровнем принятия решения (willingness to pay limit), при котором внедрение новой стратегии экономически оправдано, считали стоимость 1 QALY ниже трехкратного размера национального дохода (валового внутреннего продукта на одного жителя страны). Для РФ по экономическим результатам 2013 г. этот показатель составил 1,2 млн рублей [20].

Формулы проведения расчетов представлены на рис. 1 и 2. Для анализа чувствительности использовали

$$\begin{aligned}
& \text{Cost}_{\text{Imatinib model year } N} = \text{Discount}^{\text{year } N} * \text{Proportions}_{\text{Imatinib 400 mg year } N} * (\text{Cost}_{\text{Imatinib 400 mg drug monthly}} * 12 + \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \\
& \text{Proportions}_{\text{Imatinib 600 mg year } N} * (\text{Cost}_{\text{Imatinib 600 mg drug monthly}} * 1.5 * 12 + \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \text{MR4.0}_{\text{Imatinib}} * \\
& \text{Successful Cessation}_{\text{Imatinib}} * \text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-3)}} + \text{Progression rate}_{\text{Imatinib year } N} * (\text{Cost}_{\text{diagnostic + treatment monitoring AP/BP}} + \\
& 0.5 * \text{Cost}_{\text{allo-SCT}}) + \text{Proportions}_{\text{Nilotinib 800 mg year } N} * (\text{Cost}_{\text{Nilotinib 800 mg drug monthly}} * 12 + \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \text{MR4.0}_{\text{Nilotinib 2nd}} * \\
& \text{Successful Cessation}_{\text{Nilotinib 2nd}} * \text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-4)}} + \text{Proportions}_{\text{Dasatinib 100 mg year } N} * (\text{Cost}_{\text{Dasatinib 100 mg drug monthly}} * 12 + \\
& \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \text{MR4.0}_{\text{Dasatinib 3rd}} * \text{Successful Cessation}_{\text{Dasatinib 3rd}} * \text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-5)}} + \text{Proportions}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}} * \\
& (\text{Cost}_{\text{treatment monitoring HU } \pm \text{ IFN}} + \text{Cost}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}) + \text{Cost}_{\text{AE monitoring + treatment year } N}
\end{aligned}$$

**Рис. 1.** Формула для расчета стоимости затрат при использовании иматиниба в первой линии терапии на одного больного для N-года от начала лечения

$\text{Cost}_{\text{Imatinib model year } N}$  — затраты на диагностику и лечение при использовании иматиниба в первой линии терапии;  $\text{Discount}^{\text{year } N}$  — ставка дисконтирования;  $\text{Proportions}_{\text{Imatinib 400 mg year } N}$  — доля больных, получающих иматиниб 400 мг;  $\text{Cost}_{\text{Imatinib drug monthly}}$  — стоимость месячной дозы иматиниба 400 мг;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}$  — затраты на мониторинг лечения;  $\text{Proportions}_{\text{Imatinib 600 mg year } N}$  — доля больных, получающих иматиниб 600 мг;  $\text{MR4.0}_{\text{Imatinib}}$  — частота  $\text{MO}^{4.0}$  при терапии иматинибом;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Imatinib}}$  — частота успешной отмены иматиниба;  $\text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-3)}}$  — затраты на мониторинг в фазе ремиссии без лечения;  $\text{Progression rate}_{\text{Imatinib year } N}$  — частота прогрессирования при терапии иматинибом;  $\text{Cost}_{\text{diagnostic + treatment monitoring AP/BP}}$  — затраты на диагностику и лечение в фазе акселерации/бластном кризе;  $\text{Cost}_{\text{allo-SCT}}$  — затраты на проведение аллотКМ;  $\text{Proportions}_{\text{Nilotinib 800 mg year } N}$  — доля больных, получающих нилотиниб 800 мг;  $\text{Cost}_{\text{Nilotinib 800 mg drug monthly}}$  — стоимость месячной дозы нилотиниба 800 мг;  $\text{MR4.0}_{\text{Nilotinib 2nd}}$  — частота  $\text{MO}^{4.0}$  при терапии нилотинибом во второй линии;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Nilotinib 2nd}}$  — частота успешной отмены нилотиниба во второй линии;  $\text{Proportions}_{\text{Dasatinib 100 mg year } N}$  — доля больных, получающих дасатиниб 100 мг;  $\text{Cost}_{\text{Dasatinib 100 mg drug monthly}}$  — стоимость месячной дозы дасатиниба 100 мг;  $\text{MR4.0}_{\text{Dasatinib 3rd}}$  — частота  $\text{MO}^{4.0}$  при терапии дасатинибом в третьей линии;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Dasatinib 3rd}}$  — частота успешной отмены дасатиниба в третьей линии;  $\text{Proportions}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — доля больных, получающих гидроксимочевину  $\pm$  интерферон;  $\text{Cost}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — стоимость месячной дозы гидроксимочевины  $\pm$  интерферон;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring HU } \pm \text{ IFN}}$  — затраты на мониторинг лечения гидроксимочевинной  $\pm$  интерферон;  $\text{Cost}_{\text{AE monitoring + treatment year } N}$  — затраты на диагностику и лечение нежелательных явлений.

**Fig. 1.** Formula for calculation of cost of inputs when imatinib is used in first-line therapy per one patient for the N<sup>th</sup> year after initiation of the treatment

$\text{Cost}_{\text{Imatinib model year } N}$  — expenses for diagnosing and treatment when using imatinib in first-line therapy;  $\text{Discount}^{\text{year } N}$  — discount rate;  $\text{Proportions}_{\text{Imatinib 400 mg year } N}$  — the number of patients treated with imatinib 400 mg;  $\text{Cost}_{\text{Imatinib drug monthly}}$  — cost of a monthly dose of imatinib 400 mg;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}$  — cost for treatment monitoring;  $\text{Proportions}_{\text{Imatinib 600 mg year } N}$  — the number of patients treated with imatinib 600 mg;  $\text{MR4.0}_{\text{Imatinib}}$  —  $\text{MR}^{4.0}$  rate when using imatinib;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Imatinib}}$  — rate of successful cessation of imatinib;  $\text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-3)}}$  — cost of monitoring during treatment-free remission phase;  $\text{Progression rate}_{\text{Imatinib year } N}$  — progression rate when using imatinib;  $\text{Cost}_{\text{diagnostic + treatment monitoring AP/BP}}$  — cost of diagnosing and treatment during acceleration phase/blast phase of leukemia;  $\text{Cost}_{\text{allo-SCT}}$  — cost of alloSCT;  $\text{Proportions}_{\text{Nilotinib 800 mg year } N}$  — the number of patients treated with nilotinib 800 mg;  $\text{Cost}_{\text{Nilotinib 800 mg drug monthly}}$  — cost of a monthly dose of nilotinib 800 mg;  $\text{MR4.0}_{\text{Nilotinib 2nd}}$  —  $\text{MR}^{4.0}$  rate when using nilotinib during second-line therapy;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Nilotinib 2nd}}$  — rate of successful cessation of nilotinib during second-line therapy;  $\text{Proportions}_{\text{Dasatinib 100 mg year } N}$  — the number of patients treated with dasatinib 100 mg;  $\text{Cost}_{\text{Dasatinib 100 mg drug monthly}}$  — cost of a monthly dose of dasatinib 100 mg;  $\text{MR4.0}_{\text{Dasatinib 3rd}}$  —  $\text{MR}^{4.0}$  rate when using dasatinib in third-line therapy;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Dasatinib 3rd}}$  — rate of successful cessation of dasatinib in third-line therapy;  $\text{Proportions}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — the number of patients treated with hydroxyurea  $\pm$  interferon;  $\text{Cost}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — cost of a monthly dose of hydroxyurea  $\pm$  interferon;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring HU } \pm \text{ IFN}}$  — cost of monitoring of treatment with hydroxyurea  $\pm$  interferon;  $\text{Cost}_{\text{AE monitoring + treatment year } N}$  — cost of diagnosing and treatment of adverse events.

имитационное моделирование с помощью симуляции Монте-Карло (численный метод решения математических задач путем моделирования случайных величин). Проводили индивидуальные расчеты каждой модели в 85 случаях, имитируя 85 регионов Российской Федерации, полагая, что полученные результаты могут служить основой для принятия решения органами здравоохранения по одобрению финансирования одной из сравниваемых стратегий лечения ХМЛ. Для подстановки вероятности переходов между клиническими состояниями использовали вариационный ряд  $\beta$ -распределения, подстановку значений затрат осуществляли с помощью  $\gamma$ -распределения. Математическое ожидание всех рядов приводило к базовым значениям модели [18].

Статистическую значимость влияния входных параметров модели на итоговую стоимость 1 QALY в моделях иматиниба и нилотиниба в первой линии терапии оценивали с помощью простой и множественной регрессии. Статистически значимыми считали параметры с уровнем  $p < 0,05$ . Для выбранных клинико-экономических параметров рассчитывали графики порогов чувствительности экономической целесообразности (доминирования) модели иматиниба или нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ.

Результаты моделирования были представлены в графическом виде в диаграммах Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием методов описательной статистики. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 и Statistica 9.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты симуляции стоимости-полезности затрат на популяционном уровне в течение 20 лет представлены на рис. 3. Расчеты с использованием оригинальных цен на иматиниб показали фармакоэкономическую возможность внедрения нилотиниба в первую линию терапии ХМЛ. В условиях первой линии терапии нилотинибом по сравнению с иматинибом в 70,6 % случаев затраты на получение 1 QALY были ниже порога готовности платить бюджетной системы здравоохранения. В 52,9 % случаев использование нилотиниба в первой линии терапии сопровождалось меньшими затратами по сравнению с иматинибом в первой линии терапии.

Замена стоимости оригинального иматиниба на стоимость его дженериков показала, что затраты на 1 QALY

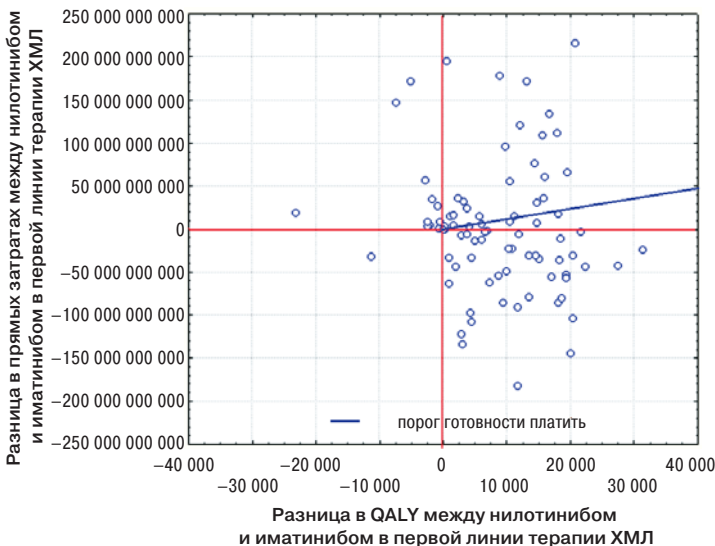
$$\begin{aligned}
 & \text{Cost}_{\text{Nilotinib model year } N} = \text{Discount}^{\text{year } N} * \text{Proportions}_{\text{Nilotinib 600 mg year } N} * (\text{Cost}_{\text{Nilotinib 600 mg drug monthly}} * 12 + \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \\
 & \text{MR4.0}_{\text{Nilotinib}} * \text{Successful Cessation}_{\text{Nilotinib}} * \text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-3)}} + \text{Progression rate}_{\text{Nilotinib year } N} * \\
 & (\text{Cost}_{\text{diagnostic + treatment monitoring AP/BP}} + 0.5 * \text{Cost}_{\text{allo-SCT}}) + \text{Proportions}_{\text{Dasatinib 100 mg year } N} * (\text{Cost}_{\text{Dasatinib 100 mg drug monthly}} * 12 + \\
 & \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \text{MR4.0}_{\text{Dasatinib 2nd}} * \text{Successful Cessation}_{\text{Dasatinib 2nd}} * \text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-4)}} + \\
 & \text{Proportions}_{\text{Imatinib 400 mg (Intolerance) year } N} * (\text{Cost}_{\text{Imatinib 400 mg drug monthly}} * 12 + \text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}) + \text{Proportions}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}} * \\
 & (\text{Cost}_{\text{treatment monitoring HU } \pm \text{ IFN}} + \text{Cost}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}) + \text{Cost}_{\text{AE monitoring + treatment year } N}
 \end{aligned}$$

**Рис. 2.** Формула для расчета стоимости затрат при использовании нилотиниба в первой линии терапии на одного больного для N-года от начала лечения

$\text{Cost}_{\text{Nilotinib model year } N}$  — затраты на диагностику и лечение при использовании нилотиниба в первой линии терапии;  $\text{Discount}^{\text{year } N}$  — ставка дисконтирования;  $\text{Proportions}_{\text{Nilotinib 600 mg year } N}$  — доля больных, получающих нилотиниб 600 мг;  $\text{Cost}_{\text{Nilotinib 600 mg drug monthly}}$  — стоимость месячной дозы нилотиниба 600 мг;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}$  — затраты на мониторинг лечения;  $\text{MR4.0}_{\text{Nilotinib}}$  — частота  $\text{MO}^{4.0}$  при терапии нилотинибом;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Nilotinib}}$  — частота успешной отмены нилотиниба;  $\text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-3)}}$  — затраты на мониторинг в фазе ремиссии без лечения;  $\text{Progression rate}_{\text{Nilotinib year } N}$  — частота прогрессирования при терапии нилотинибом;  $\text{Cost}_{\text{diagnostic + treatment monitoring AP/BP}}$  — затраты на диагностику и лечение в фазе акселерации/бластной кризе;  $\text{Cost}_{\text{allo-SCT}}$  — затраты на проведение аллоТКМ;  $\text{Proportions}_{\text{Dasatinib 100 mg year } N}$  — доля больных, получающих дасатиниб 100 мг;  $\text{Cost}_{\text{Dasatinib 100 mg drug monthly}}$  — стоимость месячной дозы дасатиниба 100 мг;  $\text{MR4.0}_{\text{Dasatinib 2nd}}$  — частота  $\text{MO}^{4.0}$  при терапии дасатинибом во второй линии;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Dasatinib 2nd}}$  — частота успешной отмены дасатиниба во второй линии;  $\text{Proportions}_{\text{Imatinib 400 mg (Intolerance) year } N}$  — доля больных, получающих иматиниб (непереносимость нилотиниба и дасатиниба) 400 мг;  $\text{Cost}_{\text{Imatinib 400 mg drug monthly}}$  — стоимость месячной дозы иматиниба 400 мг;  $\text{Proportions}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — доля больных, получающих гидроксимочевину ± интерферон;  $\text{Cost}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — стоимость месячной дозы гидроксимочевины ± интерферон;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring HU } \pm \text{ IFN}}$  — затраты на мониторинг лечения гидроксимочевинной ± интерферон;  $\text{Cost}_{\text{AE monitoring + treatment year } N}$  — затраты на диагностику и лечение нежелательных явлений.

**Fig. 2.** Formula for calculation of cost of inputs when nilotinib is used in first-line therapy per one patient for the N<sup>th</sup> year after initiation of the treatment

$\text{Cost}_{\text{Nilotinib model year } N}$  — expenses for diagnosing and treatment when using nilotinib in first-line therapy;  $\text{Discount}^{\text{year } N}$  — discount rate;  $\text{Proportions}_{\text{Nilotinib 600 mg year } N}$  — the number of patients treated with nilotinib 600 mg;  $\text{Cost}_{\text{Nilotinib 600 mg drug monthly}}$  — cost of a monthly dose of nilotinib 600 mg;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring}}$  — cost fo treatment monitoring;  $\text{MR4.0}_{\text{Nilotinib}}$  —  $\text{MR}^{4.0}$  rate when using nilotinib;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Nilotinib}}$  — rate of successful cessation of nilotinib;  $\text{Cost}_{\text{cessation monitoring year (N-3)}}$  — cost of monitoring during treatment-free remission phase;  $\text{Progression rate}_{\text{Nilotinib year } N}$  — progression rate when using nilotinib;  $\text{Cost}_{\text{diagnostic + treatment monitoring AP/BP}}$  — cost of diagnosing and treatment during acceleration phase/blast phase of leukemia;  $\text{Cost}_{\text{allo-SCT}}$  — cost of alloSCT;  $\text{Proportions}_{\text{Dasatinib 100 mg year } N}$  — the number of patients treated with dasatinib 100 mg;  $\text{Cost}_{\text{Nilotinib 800 mg drug monthly}}$  — the number of patients treated with nilotinib 800 mg;  $\text{MR4.0}_{\text{Dasatinib 2nd}}$  —  $\text{MR}^{4.0}$  rate when using dasatinib during second-line therapy;  $\text{Successful Cessation}_{\text{Dasatinib 2nd}}$  — rate of successful cessation of dasatinib during second-line therapy;  $\text{Proportions}_{\text{Imatinib 400 mg (Intolerance) year } N}$  — the number of patients treated with imatinib (nilotinib and dasatinib intolerance) 400 mg;  $\text{Cost}_{\text{Imatinib 400 mg drug monthly}}$  — cost of a monthly dose of imatinib 400 mg;  $\text{Proportions}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — the number of patients treated with hydroxyurea ± interferon;  $\text{Cost}_{\text{HU } \pm \text{ IFN}}$  — cost of a monthly dose of hydroxyurea ± interferon;  $\text{Cost}_{\text{treatment monitoring HU } \pm \text{ IFN}}$  — cost of monitoring of treatment with hydroxyurea ± interferon;  $\text{Cost}_{\text{AE monitoring + treatment year } N}$  — cost of diagnosing and treatment of adverse events.



**Рис. 3.** Симуляция сравнения стоимости-полезности затрат диагностики и лечения ХМЛ при использовании нилотиниба и иматиниба в первой линии терапии

**Fig. 3.** Simulation of comparison of cost-utility of CML diagnosing and treatment when using nilotinib and imatinib during first-line therapy

при внедрении нилотиниба в первую линию терапии сохранялись ниже порога готовности платить бюджетной системы здравоохранения в 48,2 % случаев, а меньшие затраты при использовании нилотиниба в первой линии наблюдались только в 17,6 % случаев.

Использование сценария дженерической замены иматиниба для определения вероятных цен дженериков нилотиниба и дасатиниба показало, что в условиях полной

дженерической замены ИТК стоимость-полезность 1 QALY при использовании нилотиниба вместо иматиниба в первой линии терапии ХМЛ будет ниже порога готовности платить бюджетной системы здравоохранения в 77,6 % случаев, а экономическая выгода при применения нилотиниба (меньшие затраты) будет наблюдаться в 67,1 % случаев.

При регрессионном анализе были установлены факторы, оказывающие статистически значимое влияние

Таблица 1. Результаты регрессионного анализа фармакоэкономического моделирования

Параметр модели	<i>p</i> для стоимости QALY, иматиниб в первой линии терапии	<i>p</i> для стоимости QALY, нилотиниб в первой линии терапии	<i>p</i> для стоимости QALY при сравнении иматиниба и нилотиниба
Стоимость клинического анализа крови	0,001	0,001	
Стоимость нилотиниба 600 мг/сут в месяц			0,008
Затраты на диагностику и лечение побочных эффектов в течение 1-го года терапии			0,029
Вероятность достижения MO <sup>4.0</sup> при дазатинибе в третьей линии терапии (иматиниб в первой линии)	0,013		
Вероятность успешной отмены дазатиниба в третьей линии терапии (иматиниб в первой линии)	0,012		
Вероятность достижения MO <sup>4.0</sup> при нилотинибе (нилотиниб в первой линии)		0,016	
Вероятность успешной отмены дазатиниба во второй линии терапии (нилотиниб в первой линии)		0,022	
Качество жизни больных, получающих повышенные дозы иматиниба			0,027
Число впервые выявленных больных за год	0,001	0,001	

на результаты анализа стоимость-полезность — стоимость 1 QALY в рамках совокупного влияния на бюджет (табл. 1). Для модели использования иматиниба в первой линии терапии такими параметрами оказались вероятность достижения MO<sup>4.0</sup> и успешной отмены дазатиниба в третьей линии терапии, количество впервые выявленных больных за год, стоимость клинического анализа крови. На стоимость QALY при использовании нилотиниба в первой линии терапии статистически значимо влияли вероятность успешной отмены дазатиниба во второй линии терапии, количество впервые выявленных больных за год, стоимость клинического анализа крови. Дополнительные затраты на 1 QALY при сравнении замены иматиниба на нилотиниб в первой линии терапии ХМЛ статистически значимо зависели от стоимости нилотиниба в первой линии терапии (600 мг), затрат на диагностику и лечение побочных эффектов в течение первого года терапии, качество жизни больных, получающих повышенные дозы иматиниба.

Для установления конкретных параметров, при которых применение нилотиниба или иматиниба в первой линии терапии ХМЛ будет менее затратным в связи экономией средств вследствие успешной отмены (при наличии MO<sup>4.0</sup>), т. е. иметь экономическое преимущество для бюджета, мы провели анализ чувствительности

фармакоэкономических моделей. В качестве параметров анализа чувствительности были выбраны стоимость месячной дозы иматиниба (400 мг) и нилотиниба (600 мг) в первой линии терапии ХМЛ и частота достижения MO<sup>4.0</sup> к 3 годам терапии нилотинибом или иматинибом в первой линии.

Результаты анализа представлены на рис. 4 и 5.

При сопоставлении цен иматиниба и нилотиниба было установлено, что в ценовом диапазоне месячной дозы иматиниба в настоящее время от 30 до 70 тыс. рублей применение нилотиниба в первой линии терапии будет экономически оправдано, если его цена (72 770–118 511 рублей) будет меньше двукратной стоимости иматиниба.

Изучение соотношения частоты достижения полного молекулярного ответа (MO<sup>4.0</sup>) к 3 годам терапии показало, что применение нилотиниба в первой линии лечения ХМЛ будет сопровождаться меньшими затратами по сравнению с лечением иматинибом, если молекулярный ответ при нилотинибе будет достигаться на 25–30 % чаще.

Данные, получаемые в реальной клинической практике, как правило, отличаются от результатов клинических исследований. Использование таких данных, как входные параметры в представленных моделях, позволит прогнози-

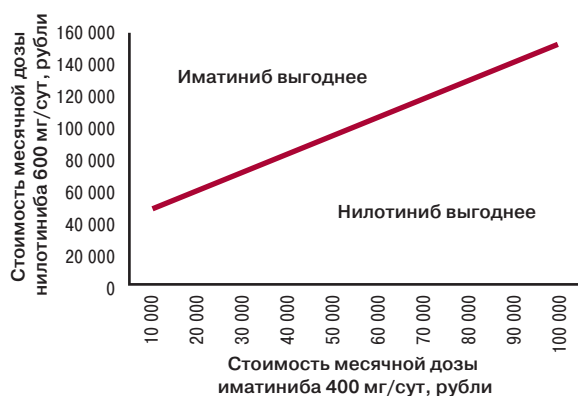


Рис. 4. Пороговые значения стоимости для экономической выгоды нилотиниба и иматиниба в первой линии терапии ХМЛ

Fig. 4. Threshold limits of costs for economic benefits when using nilotinib and imatinib in first-line CML therapy

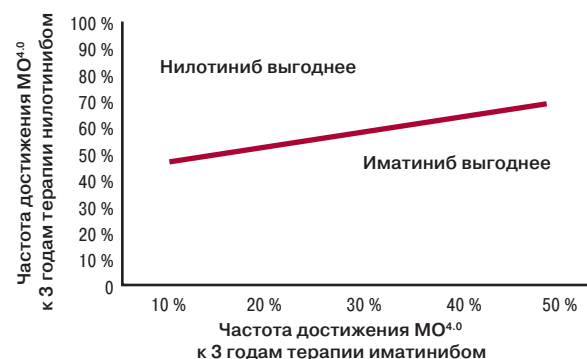


Рис. 5. Пороговые значения частоты достижения MO<sup>4.0</sup> к 3 годам лечения для экономической выгоды нилотиниба и иматиниба в первой линии терапии ХМЛ

Fig. 5. Threshold limits of MR<sup>4.0</sup> rates by the 3<sup>rd</sup> year of treatment for economic benefits when using nilotinib and imatinib in first-line CML therapy

ровать экономическую целесообразность применения той или иной стратегии лечения для наиболее оптимального расходования ограниченных средств бюджета.

Преимуществом использования фармакоэкономического моделирования является возможность переноса данных, полученных на ограниченной выборке, с помощью симуляции на популяционный уровень, что позволяет сократить время и расходы при проведении крупномасштабных клинических исследований. Это же качество может быть и недостатком в связи с высокой чувствительностью результатов моделей к изменениям входных параметров. В данном исследовании мы получили доказательства устойчивости моделей к большинству входных параметров, что позволяет надеяться на достоверность получаемых с их помощью прогнозов. Также мы рассчитали границы наиболее важных клинических и экономических параметров, при которых применение нилотиниба или иматиниба в первой линии терапии ХМЛ сопровождается меньшими экономическими затратами.

Разработанные фармакоэкономические модели могут быть использованы для оптимизации затрат при усовершенствовании стандартов диагностики и лечения ХМЛ.

#### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках НИР «14-01».

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.А. Шуваев.

**Сбор и обработка данных:** И.С. Матынкевич, М.С. Фоминых.

**Предоставление материалов исследования:** И.С. Матынкевич, М.С. Фоминых.

**Анализ и интерпретация данных:** В.А. Шуваев.

**Подготовка рукописи:** К.М. Абдулкадыров, И.С. Матынкевич, В.А. Шуваев, М.С. Фоминых.

**Окончательное одобрение рукописи:** К.М. Абдулкадыров.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голеньков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливексом в широкой клинической практике. Альманах клинической медицины МОНИКИ. 2008;18:9–13. [Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV. Effectiveness of treatment regimen for chronic myeloleukemia using Glivec in wide clinical practice. Al'manakh klinicheskoi meditsiny MONIKI. 2008;18:9–13. (In Russ)]
2. Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®). Вестник гематологии. 2009;5(2):42. [Stakhina OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. Delayed survival outcomes of patients with late chronic phase of Ph+ chronic myeloleukemia treated with imatinib mesylate (Glivec®). Vestnik gematologii. 2009;5(2):42. (In Russ)]

3. Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. Вестник гематологии. 2011;7(1):43.

[Shuvaev VA, Abdulkadyrova AS, Martynkevich IS, et al. Experience of treatment of chronic myeloleukosis in Saint Petersburg. Vestnik gematologii. 2011;7(1):43. (In Russ)]

4. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs ST1571 (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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114(22):1126.

5. Cortes JE, Hochhaus A, Kim D-W, et al. 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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2013;122:653.

6. Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, et al. 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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2013;122:92.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). April 2012.

8. Emir H, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib Exerts Direct Pro-Atherogenic and Anti-Angiogenic Effects On Vascular Endothelial Cells: A Potential Explanation For Drug-Induced Vasculopathy In CML. Blood. 2013;122(21):257.

9. Krauth M-T, Herndlhofer S, Schmook M-T, et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. Haematologica. 2011;96(1):163–6. doi: 10.3324/haematol.2010.030494.

10. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib. Circulation. 2012;125(17):2128–37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.

11. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. J Clin Oncol. 2007;25(25):3908–14. doi: 10.1200/jco.2007.12.0329.

12. Saglio G, Larson R, Hughes TP, et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116:3430.

13. Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) по состоянию на 23 июня 2014 г. <http://farmcom.info/site/reestr>.

[State register of prices for vital and essential medicines as of June 23, 2014. <http://farmcom.info/site/reestr>.]

14. Mahon F-X, Rea D, Guilhot J, et al. 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. Lancet Oncol. 2010;11(11):1029–35. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.

15. Rea D, Rousselot P, Nicolini FE, et al. 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). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011;118(21):604.

16. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. 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. J Clin Oncol. 2014;32(5):424–30. doi: 10.1200/jco.2012.48.5797.

17. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2012;97(6):903–6. doi: 10.3324/haematol.2011.056853.

18. Shuvaev VA, Abdulkadyrova AS, Martynkevich IS, et al. Bonus free life's in CML – pharmacoeconomic modeling first and second generation TKIs in first-line CML treatment with therapy cessation. ELN Inform Letter. October 2013:14.

19. Воробьев А.П. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2008. 777 с.

20. [Vorob'ev AP. Kliniko-ekonomicheskii analiz. (Clinical and economic analysis). Moscow: Newdiamed Publ.; 2008. 777 p. (In Russ)]

Report for Selected Countries and Subjects. World Economic Outlook Database, April 2013. International Monetary Fund; 2013.