

## Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Контакты: Василий Анатольевич Шуваев shuvaev77@mail.ru

В статье представлены данные по моделированию фармакоэкономического обоснования выбора стратегии лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). На основании современных отечественных и международных клинических рекомендаций с помощью метода марковских цепей, учитывающих различные состояния больного и вероятность перехода между ними, создана экономическая модель диагностики и лечения ХМЛ. Проведено фармакоэкономическое сравнение таргетной терапии ХМЛ с применением ингибиторов тирозинкиназ первого и второго поколений в первой линии терапии. Определены значения средних затрат на лечение 1 больного и совокупное влияние на бюджет здравоохранения в течение 20 лет. Анализ выполнен с учетом стоимости препаратов оригинального иматиниба и дженериков. Моделирование генерической замены ингибиторов тирозинкиназ по аналогии с генерической заменой иматиниба предполагает меньшие затраты на лечение впервые выявленных больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения по сравнению с первым поколением. Ограничением модели является ее зависимость от изменчивости входных параметров. Фармакоэкономическое моделирование пригодно для оценки затрат на индивидуальном и популяционном уровнях и может быть использовано для оценки экономической целесообразности внедрения перспективных методов лечения при разработке стандартов и клинических рекомендаций диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, nilотиниб, дазатиниб, фармакоэкономика, стоимость-полезность, генерическая замена

### Pharmacoeconomic modeling of target therapy of chronic myeloid leukemia in remission

V.A. Shuvaev, K.M. Abdulkadyrov, I.S. Martynkevich, M.S. Fominykh

Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St.-Petersburg

The article presents example of modeling for pharmacoeconomical-founded choice of chronic myelogenous leukemia treatment strategy related to therapeutic efficacy and economical rationality. The economic model of chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment with Markov chain approach was constructed, based on modern national and international clinical guidelines. Pharmacoeconomical comparison of chronic myelogenous leukemia target therapy using first and second-generation tyrosine kinase inhibitors was performed. The average direct cost for one patient and total budget impact in twenty years were calculated. Analysis was made based on costs of original imatinib and generics. We used the imatinib generics' substitution experience as a scenario for the second generation TKIs. Under these conditions, more frequent therapy cessation with second generation TKIs resulted in nilotinib first line is cost saving over imatinib. We should note that the results of our analysis were strongly dependent on the input parameters values. The Pharmacoeconomic modelling can forecast the budget burden and its future dynamics on the individual and national level. The results of such modelling could be of value in decision-making in national guidelines development and discussion with healthcare authorities.

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, pharmacoeconomic, cost-utility, generic substitution

#### Введение

Внедрение таргетной терапии и первого препарата направленного действия иматиниба в практику лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволило достичь многократного увеличения продолжительности жизни больных [1]. В настоящее время таргетная терапия стала «золотым стандартом» лечения ХМЛ [2–5]. Несмотря на революционные достижения, у значительной части больных терапия иматинибом недостаточно эффективна из-за резистентности заболевания или плохой переносимости — побочных эффектов. Существенным недостатком также является необходимость постоянного пожизненного приема препаратов, что даже при легкой степени побочных эффектов значительно снижает качество жизни пациентов. Разработка и последующая апробация в условиях терапии первой линии ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 2-го

поколения (ИТК2) — nilотиниба и дазатиниба — показали их преимущество перед иматинибом в частоте и скорости достижения целевых маркеров эффективности — полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного ответов (БМО). Тем более, что ИТК2 по сравнению с иматинибом имеют значительно более высокую частоту достижения полных молекулярных ответов (ПМО) с уровнем BCR-ABL менее 0,01 % (ПМО — 4,0) или менее 0,0032 % (ПМО — 4,5) [6, 7]. При применении nilотиниба отмечена устойчивая тенденция к более высокой общей и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с иматинибом [8]. Однако более высокая эффективность и лучшая субъективная переносимость ИТК2 больными сопровождается более высокой частотой нецелевых (off-label) побочных эффектов: нарушение метаболизма липидов, глюкозы и более высокий риск сердечно-сосудистых

событий при терапии нилотинибом и плевральный выпот и легочная гипертензия при терапии дазатинибом [9–13]. Несмотря на это, в настоящее время оба ИТК2 – нилотиниб и дазатиниб – зарегистрированы для применения у впервые выявленных больных ХМЛ и вошли в отечественные и международные клинические рекомендации [2–5].

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

Наиболее существенным ограничением для широкого применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ в настоящее время является их более высокая стоимость по сравнению с иматинибом. Важным обстоятельством также является происходящая в настоящее время генерическая замена оригинального препарата иматиниба – Гливек® – его дженериками с существенно меньшей стоимостью. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 8 препаратов иматиниба под различными торговыми названиями [20]. Благодаря значительному снижению смертности больных ХМЛ происходит постоянное увеличение числа больных (распространенности) ХМЛ в популяции. Так, в Санкт-Петербурге за 10 лет, прошедшие с момента внедрения иматиниба, число больных ХМЛ утроилось [21]. В масштабах всей страны, даже при условии стабильной численности населения, к 2050 г. ожидает-

ся накопление до 30000 больных ХМЛ (рис. 1). Даже при условии генерической замены иматиниба, совокупные затраты бюджета на диагностику и лечение ХМЛ в этой ситуации будут составлять около 30 млрд руб.

Генерическая замена является современной тенденцией здравоохранения. ИТК2 в РФ имеют исключительную патентную защиту оригинальных препаратов сроком до 2018 г. Вероятно, что нилотиниб и дазатиниб после истечения срока патентной защиты также претерпят генерическую замену. Это может уменьшить их стоимость, но с учетом постоянного накопления числа пациентов с ХМЛ и постоянной таргетной терапии бюджетная нагрузка все равно будет прогрессивно нарастать.

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

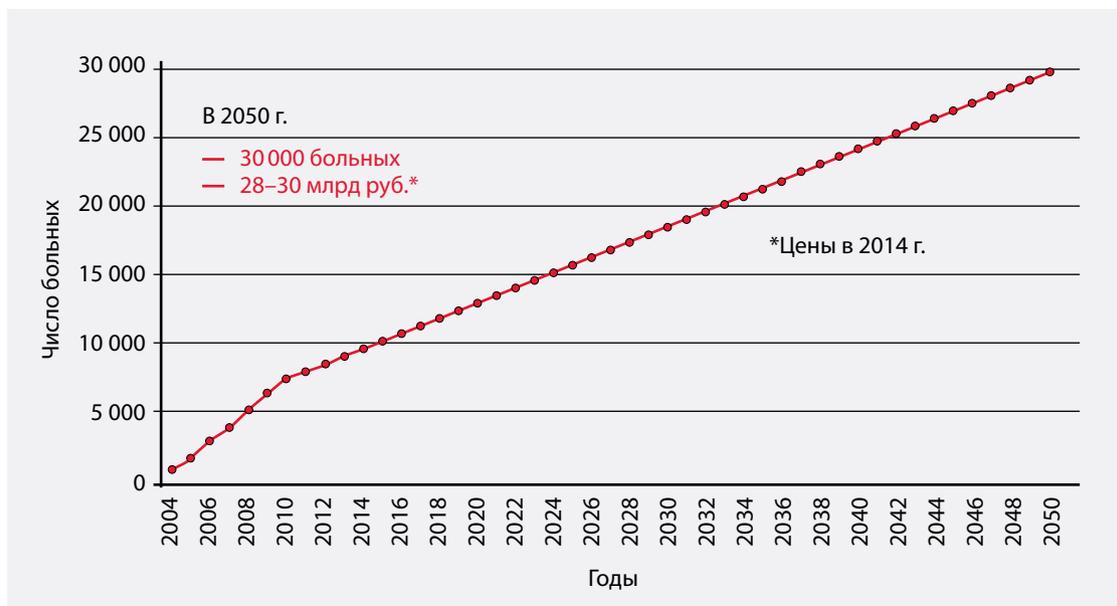


Рис. 1. Число больных ХМЛ в РФ к 2050 г. (расчетные данные)

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

Для описания процесса диагностики и лечения как одного больного, так и всей популяции больных ХМЛ в масштабах страны, необходимо использовать моделирование экономических объектов с помощью имитационного моделирования, с использованием моделей (цепей) Маркова, описывающих несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. Результатом применения построенной модели является изучение влияния значения входных клинических и экономических параметров на конечные показатели в виде соотношения полезности затрат. При этом оценка может проводиться на любом уровне от затрат индивидуального больного до влияния на бюджет страны [23].

### Цель и задачи исследования

Целью работы было моделирование экономических затрат при использовании иматиниба и нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ с последующей отменой терапии у больных со стабильным ПМО.

### Материалы и методы

Экономическая модель – терапия первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей отменой терапии при достижении ПМО (молекулярный ответ – 4,0; уровень BCR-ABL менее 0,01 %). Для построения моделей был использован метод марковских цепей. Необходимость переходов на другую линию

терапии рассчитывалась исходя из частоты достижения оптимального ответа в первой и последующих линиях терапии клинических исследований по критериям Национальных клинических рекомендаций РФ и ELN, 2013 [2, 5, 6, 10, 26, 27]:

- в первой линии терапии: отсутствие полного гематологического, частичного цитогенетического ответов и уровень BCR-ABL > 10 % к 3 мес терапии, отсутствие ПЦО и уровень BCR-ABL > 1 % к 6 мес терапии, отсутствие БМО к году терапии;

- во 2-й линии терапии: отсутствие частичного цитогенетического ответа к 3 мес терапии, отсутствие ПЦО к 6 мес терапии, отсутствие БМО к году терапии;

Необходимость проведения аллогенной трансплантации рассчитывали при отсутствии большого цитогенетического ответа на терапию 2-й линии при модели нилотиниба в первой линии или 3-й линии при терапии иматинибом. Долю больных, пригодных для попытки перевода в фазу наблюдения без лечения, оценивали по числу больных, достигших молекулярного ответа 4,0 к 3 годам терапии [8]. Необходимость возобновления терапии ИТК рассчитывали по вероятности потери БМО. После возобновления терапии полагали возможным повторное достижение БМО у всех больных. Повторная попытка перехода в фазу наблюдения без лечения не рассчитывалась.

Частоты переходов между состояниями были выбраны по результатам клинических исследований (IRIS, ENESTnd, DASISION, ENACT, CA180013, STIM, FILMC group) и собственным данным [1, 8, 11, 14, 16, 17, 19–21, 27].

Входные параметры для моделей:

- существующая на начало 2014 г. популяция больных ХМЛ в РФ – 7500 человек;
- ежегодная заболеваемость в стране – 800 первичных больных;
- временной цикл – 1 год;
- временной горизонт – 20 лет;
- ставка дисконтирования – 3 % ежегодно.

В ходе анализа рассчитывалась сумма прямых затрат:

- стоимости диагностических процедур для установки диагноза и мониторинга;
- стоимости лекарственных препаратов (ИТК и сопутствующая терапия);
- стоимости аллогенной трансплантации;
- стоимости пребывания в стационаре (койко-дни госпитализации).

После построения моделей на их основе проводился анализ стоимость-полезность с расчетом средней стоимости лечения 1 больного и подсчетом совокупного влияния на бюджет. При этом учитывались общие расходы на лечение вновь выявленных и находящихся под наблюдением пациентов, диагноз которым был установлен ранее. Коэффициенты полезности при лечении иматинибом (0,90), нилотинибом (0,87) и дазатинибом (0,87) были выбраны с учетом более частых сердечно-сосудистых событий при использо-

вании нилотиниба и плевральных выпотов при лечении дазатинибом [8, 9], полезность в фазе ремиссии без лечения была оценена как 0,95, при лечении гидроксимочевинной и/или интерфероном – 0,80, полезность в фазе акселерации/бластного криза оценивалась в 0,5. Стоимость-полезность 1 дополнительного QALY рассчитывалась отдельно при использовании зарегистрированных цен и торговых надбавок оригинального иматиниба (Гливек®, Новартис Фарма АГ – предельная розничная цена с НДС на месяц приема 81 207,80 руб.) и его наиболее дешевого дженерика (Иматиниб, ЗАО «Биокад» – предельная розничная цена с НДС на месяц приема 36 497,97 руб.) [28].

Мы использовали собственный опыт генерической замены иматиниба как сценарий внедрения дженериков ИТК2 для расчетов прямых затрат в фармакоэкономическом моделировании ХМЛ [29].

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**

*Фармакоэкономические модели диагностики и лечения хронического миелолейкоза*

Разработанные с помощью марковских цепей модели терапии первой линии ХМЛ иматинибом и нилотинибом с последующей отменой терапии при до-

стижении ПМО в графическом виде представлены на рис. 2 и 3.

Применение разработанных моделей показало, что средняя стоимость диагностики и лечения в расчете на одного впервые выявленного больного при использовании нилотиниба в первой линии терапии вначале была более затратной по сравнению с иматинибом. Однако уже через 3 года от начала лечения применение нилотиниба было более дешевым в связи с большей долей больных, перешедших в фазу ремиссии без необходимости лечения (рис. 4).

При анализе общего влияния на бюджет при использовании стоимости оригинального иматиниба были получены схожие результаты: в течение первых 8 лет общие затраты на диагностику и лечение ХМЛ были больше при применении нилотиниба по сравнению с иматинибом. Затем в результате более частой успешной отмены терапии лечение нилотинибом становилось менее затратным (рис. 5). Также с учетом меньшей частоты прогрессирования при использовании нилотиниба в течение 20 лет будут предотвращены летальные исходы более чем у 500 больных. При анализе кумулятивных совокупных затрат в течение 20 лет оказалось, что применение нилотиниба в первой линии терапии по сравнению с иматинибом приведет к экономии почти 2 млрд руб.

Генерическая замена иматиниба, произошедшая в 2012 г., привела к существенному уменьшению его цены. Оценка прямых затрат, проведенная с помощью разработанной модели, показала, что использование нилотиниба в первой линии терапии по сравнению

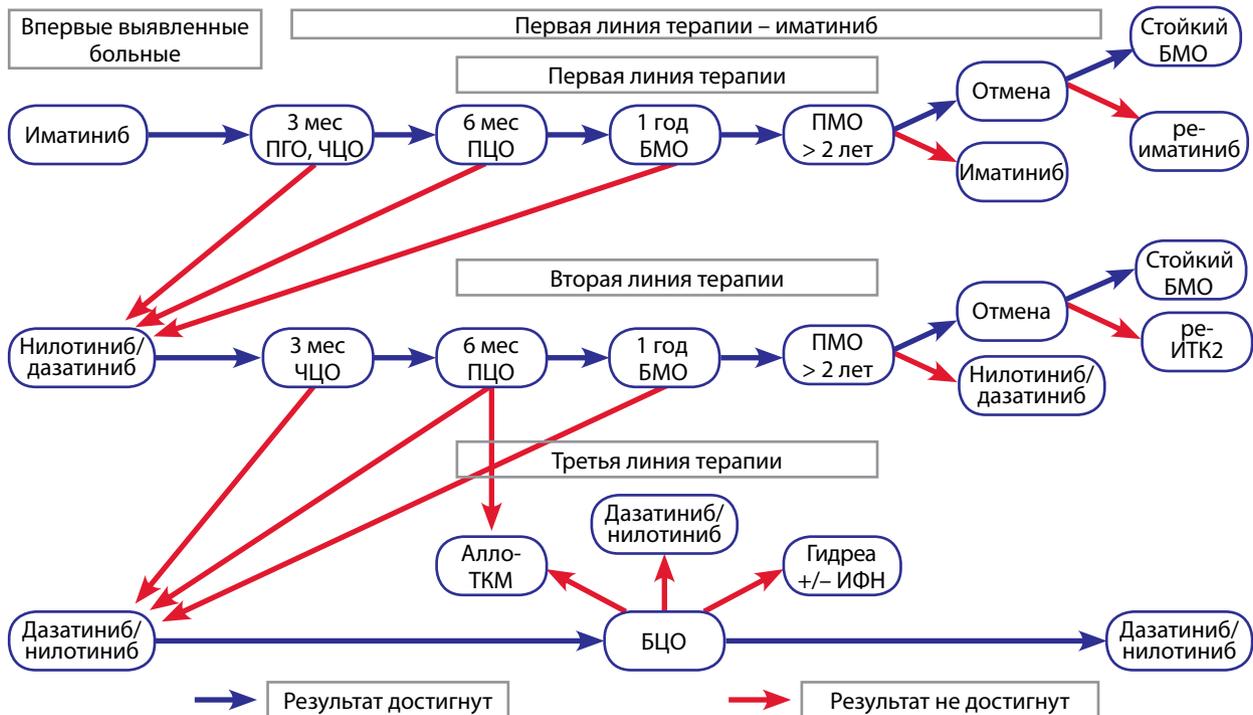


Рис. 2. Модель марковской цепи для лечения ХМЛ иматинибом в первой линии [34]: ПГО – полный гематологический ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, БЦО – большой цитогенетический ответ, ИФН – интерферон, алло-ТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга

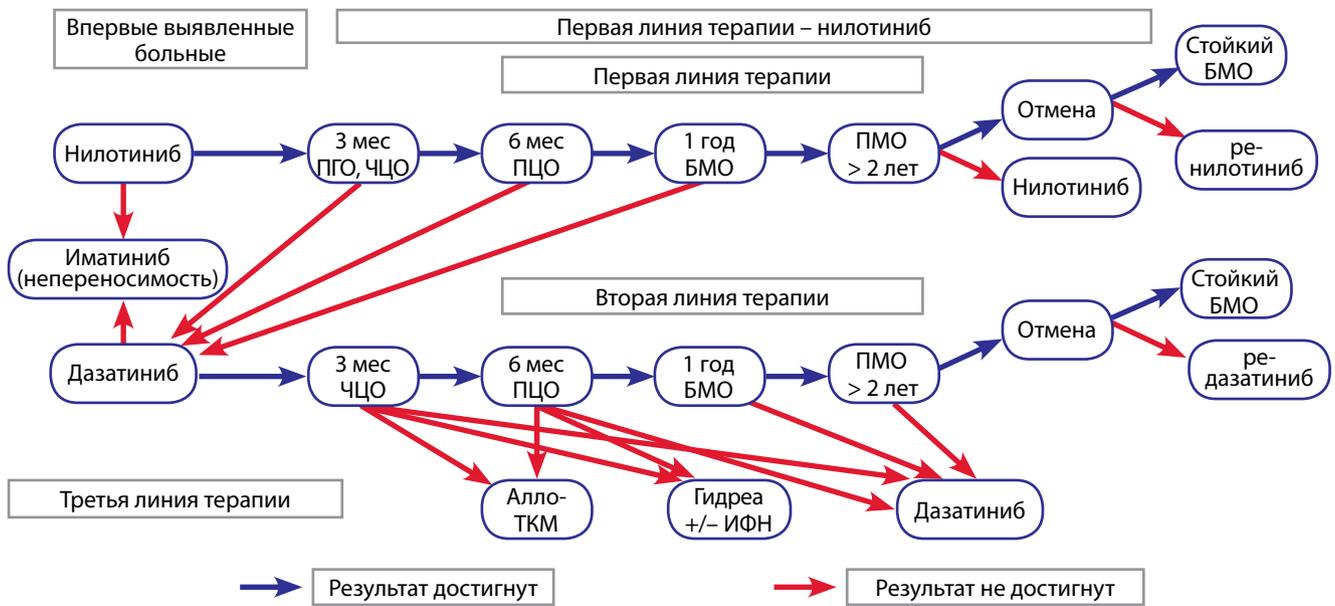


Рис. 3. Модель марковской цепи для лечения ХМЛ нилотинибом в первой линии [34]

с дженериками иматиниба потребует в течение 20 лет дополнительных затрат в сумме около 25 млрд руб. (рис. 6). Стоимость одной спасенной жизни в этом случае составит около 50 млн руб., а цена одного дополнительного QALY – 1,9 млн руб.

Генерическая замена иматиниба как сценарий внедрения дженериков ИТК2 – нилотиниба и дазатиниба – в нашей модели позволила получить прогноз прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ. Результаты представлены на рис. 7.

Результаты моделирования показали, что генерическая замена ИТК2 приводит к экономии средств бюджета уже через 5 лет. В течение 20-летнего горизонта модели применение нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ после генерической замены позволит уменьшить затраты на диагностику и лечение ХМЛ почти на 850 млн руб.

Результаты использования различных значений входных параметров модели показали зависимость ее результатов и возможность получения итоговых пока-

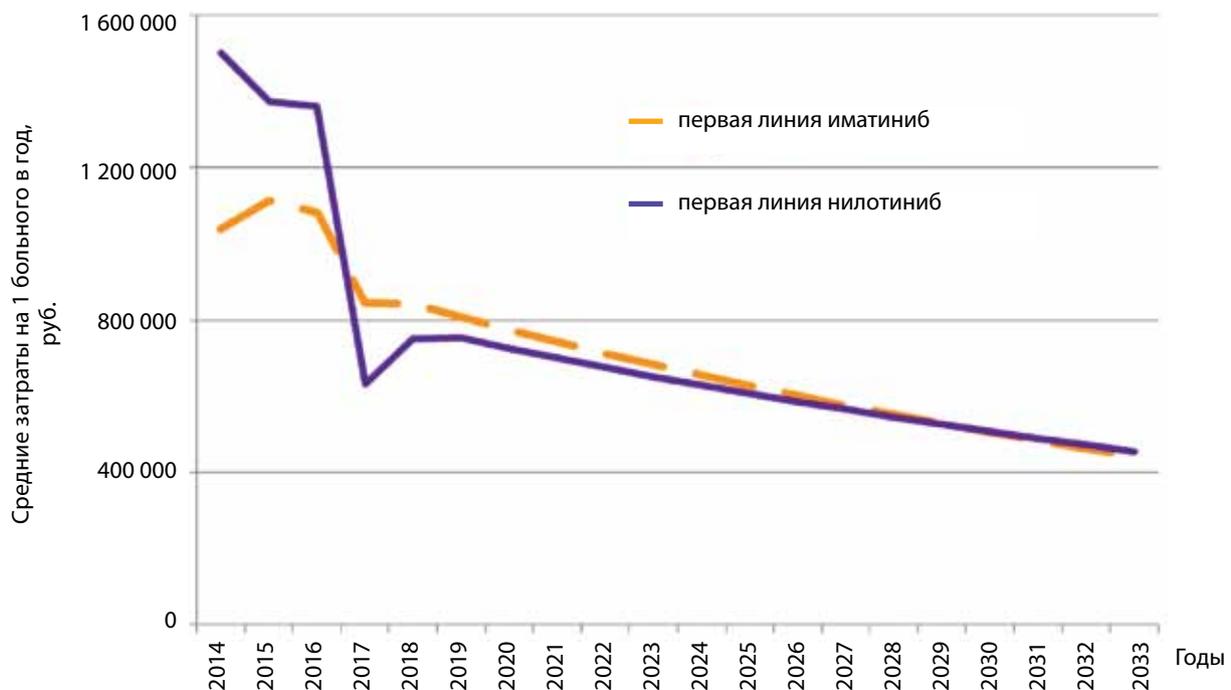


Рис. 4. Прямые затраты на диагностику и лечение одного впервые выявленного больного ХМЛ

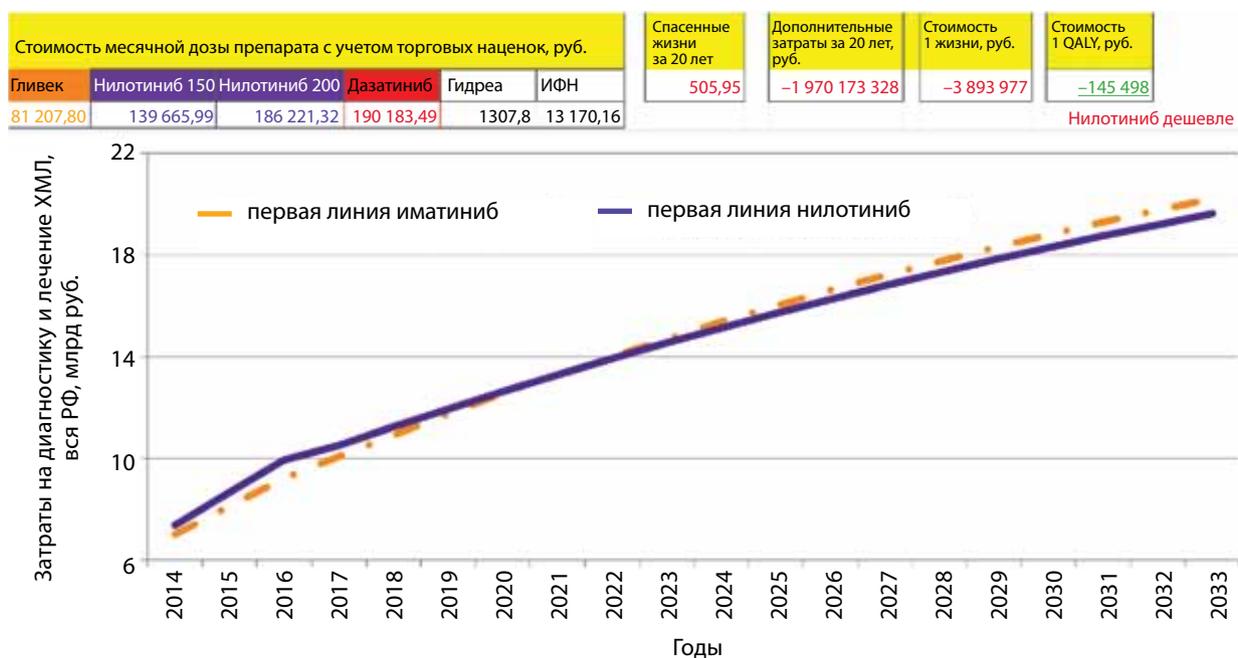


Рис. 5. Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (стоимость оригинального иматиниба)

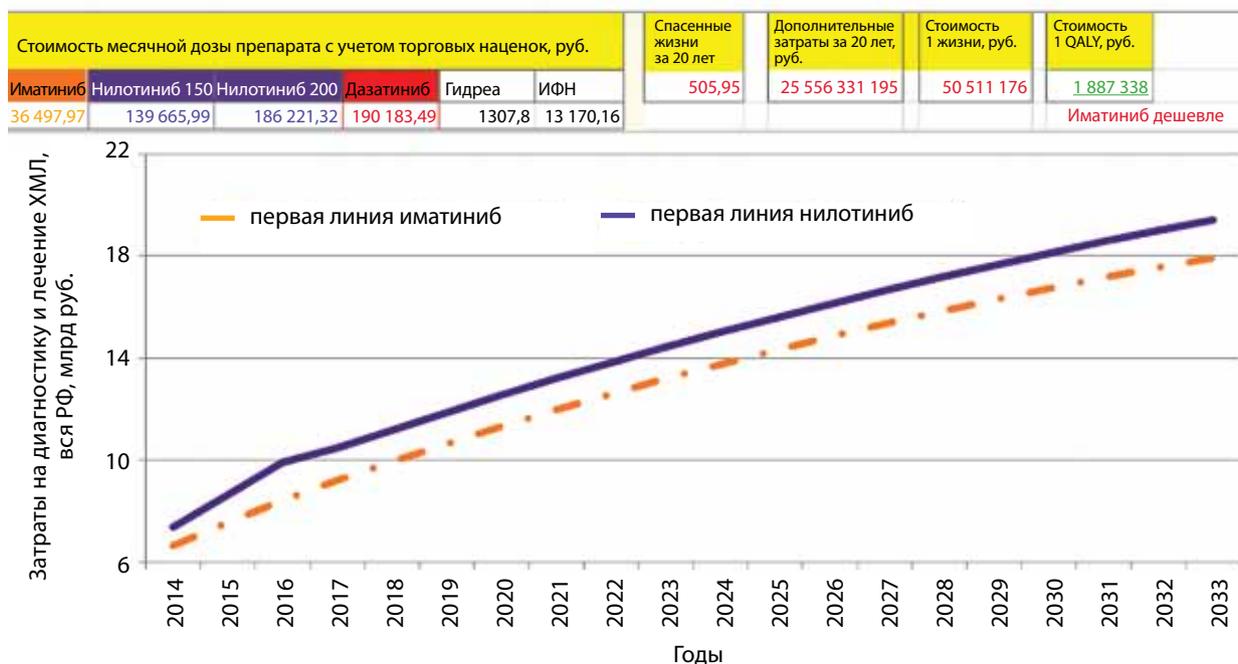


Рис. 6. Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (стоимость дженериков иматиниба)

зателей как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

**Обсуждение**

Успехи фундаментальных биомедицинских наук в расшифровке патогенеза заболеваний привели к разработке препаратов таргетного действия, направленных на краеугольное звено патогенеза заболевания и меняющих его течение. ХМЛ представляет один из первых таких удачных опытов. В настоящее время

ХМЛ, бывший ранее фатальным заболеванием, существенно не ограничивает продолжительность жизни больных [21, 30]. Это возможно при достижении оптимального результата терапии в соответствии с существующими отечественными и международными рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ [2–5]. У существенной части больных терапия ИТК первого поколения иматинибом либо плохо переносится, либо недостаточно эффективна. В этой ситуации необходимо применение 2-й линии терапии –

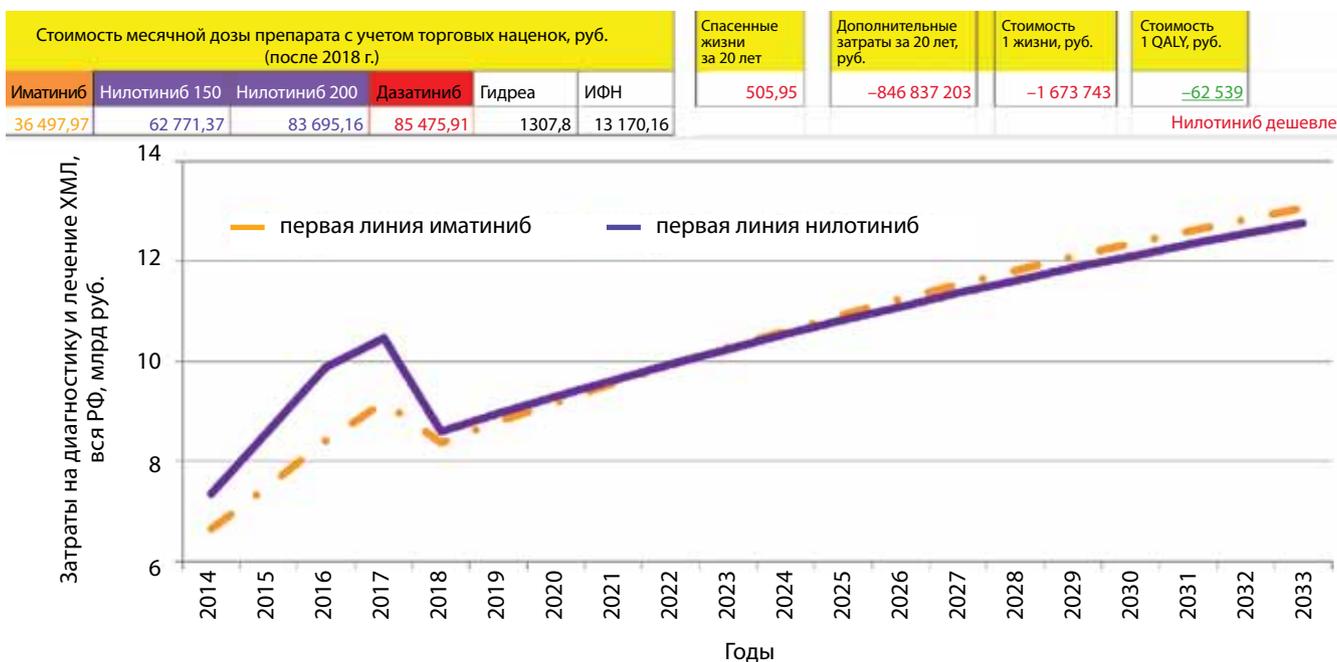


Рис. 7. Общее влияние на бюджет прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ (сценарий генерической замены нилотиниба и дазатиниба)

ИТК2: нилотиниба и дазатиниба. Применение ИТК2 в первой линии терапии у впервые выявленных больных ХМЛ показало существенные преимущества перед иматинибом.

С позиций фармакоэкономической целесообразности ИТК2 имеют преимущество перед иматинибом в стоимости достижения суррогатных маркеров лечения — ПЦО и БМО [31]. Однако при постоянной терапии минимальная стоимость дополнительного QALY при их применении по сравнению с иматинибом значительно выше порогового уровня принятия решения (36 000 английских фунтов = 2,1 млн руб. для дазатиниба и 20 000–25 000 английских фунтов = 1,1–1,4 млн руб. для нилотиниба). Поэтому, несмотря на наличие преимуществ в клинической эффективности нилотиниба и дазатиниба перед иматинибом, с позиций экономической целесообразности для использования в первой линии терапии ХМЛ наряду с иматинибом был рекомендован только нилотиниб при условии снижения его стоимости [32].

Высокая стоимость таргетных препаратов при условии необходимости их постоянного приема и накопления числа больных в популяции создает прогрессивно увеличивающуюся нагрузку на бюджет. Некоторое временное улучшение ситуации вероятно при генерической замене ИТК и возможным, в связи с этим, уменьшении стоимости. Важным моментом при этом является необходимость тщательного контроля равной терапевтической эффективности оригинального препарата и его копий-дженериков, а также сохранение удовлетворительной переносимости [33]. Временный эффект снижения затрат при генерической замене будет нивелирован в течение 2–3 лет постоянным ростом числа больных. Данная проблема несоответствия

роста потребности затрат и ограниченных возможностей бюджета является универсальной для всех стран и моделей здравоохранения. Невозможность ухудшения качества медицинской помощи и необходимость внедрения новых более эффективных препаратов делает невозможным с этической точки зрения административное ограничение затрат.

С 2008 г. сначала во Франции, а затем в Австралии начались исследования по изучению возможности отмены ИТК у больных, имеющих длительную стойкую ремиссию заболевания с наличием ПМО 4,0 и ПМО 4,5. В настоящее время имеются результаты наблюдения за этими больными сроком до 5 лет, доказывающие возможность отмены терапии у значительной части больных (39–65 %) [14–18]. Обоснованность таких попыток подтверждена отсутствием случаев прогрессирования и повторным достижением молекулярных ответов на фоне возобновления лечения у всех больных, утративших их при отмене терапии [14, 19]. В настоящее время проводится несколько крупных многоцентровых международных исследований, посвященных ведению ремиссии без лечения у больных ХМЛ.

Отмена терапии у части больных ХМЛ может существенно облегчить финансовое бремя бюджета здравоохранения и сформировать условия, когда вместо прогрессивного увеличения затрат будет достигнута фаза плато финансовых потребностей, т. е. затраты на лечение вновь выявленных больных будут компенсироваться экономией, связанной с отменой терапии у больных в стойкой ремиссии. Основным условием попытки перевода больных ХМЛ в фазу ремиссии без лечения является наличие стойкого и длительного ПМО. Данное условие при использовании иматиниба в первой линии терапии может быть выполнено примерно

у 20 % больных, тогда как при использовании ИТК2 – у половины больных, т.е. в 2,5 раза больше [10, 12]. С учетом вероятности успешности отмены терапии около 60–65 %, доля больных, перешедших в фазу ремиссии без лечения, может составить 12–13 % при лечении иматинибом и 30–33 % при использовании нилотиниба и дазатиниба в первой линии терапии.

Таким образом, экономическое моделирование процессов диагностики и лечения ХМЛ с использованием иматиниба и нилотиниба в первой линии терапии с последующей отменой терапии у больных, достигших молекулярной ремиссии заболевания, необходимо и весьма перспективно. Проведена оценка затрат на индивидуальном и популяционном уровне. Установлено, что при первоначально более высокой стоимости затрат при использовании нилотиниба по сравнению с иматинибом в первой линии терапии дальнейшая

стратегия использования нилотиниба с более частой отменой терапии у больных в связи со стойкой ремиссией является экономически более целесообразной. Этот аргумент тем более обоснован при сравнении цен оригинальных препаратов и при генерической замене иматиниба, нилотиниба и дазатиниба.

С учетом зависимости результатов моделирования от значений входных параметров целесообразно проведение анализа чувствительности с определением пороговых значений их влияния на результаты модели.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2009;114(22):1126.
- Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестн гематол 2013;9(3):4–40.
- Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. СПб., М., 2013. 71 с.
- Guidelines N. Version 4.2013 Chronic Myelogenous Leukemia. URL: www.nccn.org.
- Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013. Blood 2013;122(6):872–84.
- Saglio G., LeCoutre P.D., Pasquini R. et al. Nilotinib Versus Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph<sup>+</sup>) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 36-Month (mo) Follow-up. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011;118(21):452.
- Hochhaus A., Shah N., Cortes J.E. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 6504.
- Kantarjian H.M., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph<sup>+</sup>) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 1676.
- 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.
- Saglio G., Hochhaus A., Hughes T.P. 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 2013;122(21):92.
- Saglio G., Larson R., Hughes T.P. 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:abstract 3430.
- Cortes J.E., 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:abstract 653.
- Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012;125(17):2128–37.
- Mahon F.X., Réa 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.
- Ross D.M., Branford S., Seymour J.F. et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. Leukemia 2010;24(10):1719–24.
- Takahashi N., Kyo T., Maeda Y. et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2012;97(6):903–6.
- Réa D., Rousselot P., Nicolini F.E. 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). ASH Annual Meeting Abstracts 2011;118(21):604.
- 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.
- Goh H.-G., Kim Y.-J., Kim D.-W. et al. Previous best responses can be re-achieved by resumption after imatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: implication for intermittent imatinib therapy. Leukemia & Lymphoma 2009;50(6):944–51.

20. Справочник лекарств РЛС® (Электронный ресурс). URL: [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) (дата обращения 18.09.2013).
21. Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. *Вестн гематол* 2011;7(1):43.
22. Воробьев А.П. Клинико-экономический анализ. М.: Издательство Ньюдиамед, 2008. 777 с.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. *Новая аптека* 2007;9:73–8.
24. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэконом. Совр фармакоэконом и фармакоэпидемиол* 2010;1:7–11.
25. Report for Selected Countries and Subjects. *World Economic Outlook Database*, April 2013. International Monetary Fund.
26. Powell B.L., Khoury H.J., Lipton J.H. et al. Nilotinib Responses and Tolerability Confirmed in North American Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) From ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114(22):3295.
27. Guilhot F., Apperley J., Kim D.-W. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143–50.
28. Государственный реестр цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) по состоянию на 23 июня 2014 г. <http://farmcom.info/site/reestr>.
29. Shuvaev V.A., Fominykh M.S., Martynkevich I.S. et al. Original and generics imatinib – are they identical or fraternal twins? *ELN Frontiers Meeting “New Frontiers of Myeloid Neoplasias”* 11–13 October, 2013, Prague, Czech Republic. *ELN Information letter* 2013; October: 15.
30. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. СПб.: СпецЛит, 1998. 464 с.
31. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Анализ «затраты-эффективность» лечения пациентов, которым был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы ингибиторов тирозинкиназы – нилотиниба в сравнении с иматинибом. *Фармакоэконом. Совр фармакоэконом и фармакоэпидемиол* 2013;6(2):42–7.
32. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). National Institute for Health and Care Excellence. April 2012.
33. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Фоминых М.С. Дженераки иматиниба: мифы и реальность – обзор литературы и собственные данные. *Клин онкогематол* 2014. В печати.
34. Shuvaev V.A., Abdulkadyrova A.S., Martynkevich I.S. et al. Bonus free life’s in CML – pharmaco-economic modeling first and second generation TKIs in first-line CML treatment with therapy cessation. *ELN Information letter* 2013; October: 14.