

Клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронического миелолейкоза у больных, резистентных к иматинибу

В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, И. С. Крысанов,
С. В. Горайнов, Д. А. Коваль

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Цель исследования: провести клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронической фазы хронического миелолейкоза (ХМЛ) у больных, резистентных к иматинибу.

Материалы и методы. В марковской модели был проведен анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Для расчетов использована марковская модель оценки альтернативных стратегий второй линии терапии ХМЛ, построенная компанией IMS Health на основе результатов клинических исследований и опроса российских экспертов. Проведена экспертиза модели на предмет ее обоснованности.

Результаты. Экспертиза модели показала возможность ее использования для сравнительного клинико-экономического анализа дазатиниба и нилотиниба в условиях российского здравоохранения. В модели рассчитано, что затраты на терапию ХМЛ у одного больного на протяжении всей жизни меньше для дазатиниба, чем для нилотиниба, и составляют 17,7 и 21,1 млн руб. соответственно. Количество сохраненных лет жизни и лет качественной жизни также больше для дазатиниба по сравнению с нилотинибом: 7,02; 5,75 и 6,93; 5,65 соответственно.

Заключение. Дазатиниб по сравнению с нилотинибом является доминирующей альтернативой лечения пациентов с ХМЛ, резистентных или не переносящих лечение иматинибом. Лечение дазатинибом одного больного на протяжении всей его жизни с момента начала терапии позволяет сэкономить 1,97 млн руб. и обеспечивает дополнительный эффект в размере 1,27 лет сохраненной жизни и 1,28 лет сохраненной качественной жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический миелолейкоз (ХМЛ), анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», дазатиниб, нилотиниб, резистентность к иматинибу.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — злокачественное опухолевое заболевание крови, характеризующееся патологическим ростом моноклональной линии гемопоэтических стволовых клеток, составляет 7 – 15 % всех диагностируемых форм лейкозов у взрослых [1]. Долгое время основным способом медикаментозного лечения ХМЛ было назначение альфа-интерферона (α-ИФ), гидроксимочевины и бусульфана, однако клиническая эффективность этих методов была низкой. Одновременно с этим значительную роль в лечении играла аллогенная трансплантация костного мозга. Даже в настоящее время она считается единственным методом, способным излечить от ХМЛ, поскольку трансплантат позволяет полностью ликвидировать пул стволовых клеток, которые могут служить источником рецидива заболевания. Результаты анализа более чем 3 тыс. пациентов, которым была проведена трансплантация костного мозга, показал, что двухлетняя

выживаемость среди них составила 61 %, а частота рецидива — 22 % [2]. Однако необходимо учитывать все возможные риски, связанные с проведением этой операции, среди которых опасные для жизни инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина», вторичные опухоли и т.д. Так, в упоминавшемся анализе смертность в течение двух лет равнялась 30 %. Дополнительно нужно иметь в виду сложность поиска потенциального донора, необходимость последующей терапии и значительные финансовые затраты.

Кардинальное изменение подходов к лечению ХМЛ и ещё большее снижение роли трансплантации костного мозга, в частности, связано с разработкой в конце 90-х годов XX века нового класса препаратов для таргетной терапии данного заболевания — ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), первым представителем которых стал иматиниб. Крупное клиническое испытание IRIS показало,

что в сравнении со стандартной терапией α -ИФ в комбинации с цитарабином лечение иматинибом, начатое во время хронической фазы ХМЛ, через 1,5 года сопровождалось статистически значимо большей частотой полного цитогенетического ответа (ПЦО): 14,5 и 76,2 %, соответственно ($p < 0,001$) [3]. Через пять лет терапии иматинибом ПЦО имелся у 87 % пациентов, и у 93 % наблюдалось стабильное течение заболевания без перехода в фазу прогрессирования или бластного криза [4]. Пятилетняя выживаемость среди тех, кто получал иматиниб в качестве начальной терапии, составила 89 %. Благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости иматиниб очень быстро стал препаратом первой линии для лечения ХМЛ, а его появление справедливо считается вехой в терапии ХМЛ и одним из самых значимых событий в современной клинической медицине.

К сожалению, несмотря на большой шаг вперёд в борьбе с ХМЛ, у части пациентов наблюдается резистентность к иматинибу, которая по некоторым оценкам встречается в 25 % случаев [5]. Увеличение дозы иматиниба со стандартных 400 до 800 мг/сут не приводит к повышению частоты ПЦО [6]. Однако недавно разработанные ИТК второго поколения — дазатиниб (Спрайсел®, Bristol Myers-Squibb) и нилотиниб (Тасигна®, Novartis) — позволяют достичь эффекта и у резистентных к иматинибу или не переносящих его больных. Так, результаты I – II фаз клинических испытаний дазатиниба продемонстрировали, что через 8 месяцев лечения у 39 % пациентов с хронической стадией ХМЛ, резистентных или не переносящих терапию иматинибом, отмечается ПЦО. Одногодичная выживаемость без прогрессирования заболевания составляла 92,4 % [7]. Результаты сравнительного исследования дазатиниба и высокодозированного режима назначения иматиниба у пациентов в хронической фазе с резистентностью к стандартным дозировкам иматиниба также показали, что через 15 месяцев в группе дазатиниба наблюдалась статистически значимая большая частота ПЦО: 40 и 16 % соответственно ($p = 0,004$), выживаемость при отсутствии прогрессирования за этот период также была на 86 % выше в группе дазатиниба [8]. При назначении дазатиниба в фазу прогрессирования или бластного криза через восемь месяцев ПЦО наблюдался у 24 и 27 % больных соответственно [9, 10]. По результатам клинических испытаний нилотиниба его назначение позволило через шесть месяцев достичь ПЦО у 31 % пациентов с хронической стадией ХМЛ, резистентных к иматинибу, одногодичная выживаемость при этом равнялась 95 % [11]. Частота ПЦО при назначении нилотиниба в фазу акселерации составляла 16 % через один год лечения, а общая выживаемость — 79 % [12]. Продемонстрированная в исследованиях эффективность дазатиниба и нилотиниба при на-

личии резистентности к иматинибу позволила рассматривать их в качестве препаратов второй линии лечения ХМЛ [13].

Все ИТК — дорогостоящие препараты. В России больные ХМЛ с 2006 г. получают иматиниб через программу семи нозологий. Однако ИТК второго поколения не покрываются средствами этой программы, не входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и в стандарты лечения ХМЛ. В результате при резистентности или непереносимости иматиниба пациенты в большинстве случаев лишены эффективного лечения. Единственная возможность — это целевая закупка данных препаратов для отдельных больных за счет средств субъектов Федерации, что трудно реализовать в регионах (особенно дотационных) и нельзя считать системным и справедливым подходом к лекарственному обеспечению.

Необходимость решения проблемы обеспечения лекарственной терапией больных ХМЛ с непереносимостью иматиниба или резистентных к нему и наличие на фармацевтическом рынке двух альтернативных препаратов ИТК второго поколения обусловило проведение настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение клинико-экономического анализа применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронической фазы ХМЛ у больных, резистентных к иматинибу.

Задачи исследования:

- провести экспертизу модели Маркова, разработанной IMS Health для клинико-экономического анализа альтернативных стратегий терапии 2-й линии у пациентов с ХМЛ;
- рассчитать в модели прямые медицинские затраты на лечение пациентов, резистентных к иматинибу, с применением дазатиниба и нилотиниба;
- рассчитать в модели число сохраненных лет жизни и сохраненных лет качественной жизни (QALY) для каждого вида терапии;
- провести анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» применения дазатиниба и нилотиниба в качестве терапии пациентов в хронической фазе ХМЛ.

Гипотеза исследования: терапия дазатинибом является более эффективной и менее затратной по сравнению с нилотинибом у пациентов в хронической фазе ХМЛ, резистентных к иматинибу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была использована модель, разработанная в 2009 г. компанией IMS Health для клинико-экономического анализа альтернативных стратегий терапии второй линии у пациентов с ХМЛ. В настоящей работе эта модель использовалась для сравнения дазатиниба с нилотинибом в хронической фазе ХМЛ. Модель была

подвергнута экспертизе на предмет ее обоснованности с точки зрения использованных материалов об эффективности дазатиниба и нилотиниба и соответствия реальной клинической практике ведения пациентов в хронической фазе ХМЛ в России.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

В модели прогнозировались долгосрочные эффективность и расходы, связанные с терапией дазатинибом и нилотинибом, на основании краткосрочных данных о первоначальном лучшем ответе на лечение и прогрессировании заболевания, полученных в клинических испытаниях. Критерии оценки эффективности в модели были традиционными для клинических исследований и практики лечения ХМЛ: полный гематологический ответ (ПГО); частичный цитогенетический ответ (ЧЦО); полный цитогенетический ответ (ПЦО) (табл. 1). Первоначальным лучшим ответом считался самый значимый с клинической точки зрения ответ, наблюдаемый в первом цикле терапии. Так, если у больного наблюдается и ПГО, и ПЦО, в отношении такого больного фиксируется только ПЦО как лучший первоначальный ответ на лечение.

В связи с отсутствием прямых сравнительных исследований и метаанализов ИТК второго поколе-

ния, вероятности достижения лучшего ответа при построении модели брались из открытых рандомизированных исследований II и III фазы нилотиниба и дазатиниба, завершенных к моменту построения модели [11, 16, 17] (табл. 2).

Режим дозирования препаратов в модели соответствовал режиму дозирования в исследованиях, положенных в основу модели, и инструкциям по их применению: дазатиниб — 100 мг один раз в день, нилотиниб — 400 мг 2 раза в день.

Структура модели отображена на рис. 1. После оценки ответа на терапию судьба больного моделировалась с применением методики Маркова. В каждом последующем цикле модели состояние больного может оставаться стабильным (болезнь остается в той же фазе), переходить в более серьезную стадию (фазу акселерации или бластного криза) или больной может умереть.

Единственное различие в марковских циклах между двумя видами терапии (дазатиниб и нилотиниб) заключалось в частоте достижения различных вариантов ответа на терапию. В дальнейшем прогрессирование заболевания зависело только от вида ответа, которого удалось достичь у больного, но не от типа получаемого лечения. Вероятности прогрессирования были рассчитаны по результатам клинических испытаний дазатиниба [16].

Каждому марковскому состоянию (т.е. каждой стадии ХМЛ) в модели соответствовало определенное значение полезности. В качестве источника информации о полезности разработчики использовали исследование [18].

Результат моделирования клинической эффективности представлен в модели в виде числа лет качественной жизни (QALY) и сохраненных лет жизни без учета качества.

Источники информации для каждого из видов данных, использованные в модели, приведены в табл. 3.

Модель позволяет рассчитать расходы на лечение больных за любой промежуток времени, начиная от одного года до всей продолжительности жизни пациентов (либо до прекращения лечения из-за прогрессирования заболевания или токсичности препарата). Мы в базовом анализе рассчитывали расходы на всю ожидаемую продолжительность жизни больных. Расходы на препараты были рассчитаны на основании цен, по которым они

Таблица 1 | Критерии эффективности лечения ХМЛ*

Определение	Критерии
Полный гематологический ответ (ПГО)	Лейкоциты <10 · 10 ⁹ /л; тромбоциты <450 · 10 ⁹ /л; базофилы <5 %; отсутствие предшественников гранулоцитов; непальпируемая селезенка
Цитогенетический ответ:	
полный (ПЦО)	0 % Ph+
частичный (ЧЦО)	1 – 35 % Ph+
малый	36 – 65 % Ph+
минимальный	66 – 95 % Ph+
отсутствие	>95 % Ph+
Молекулярный ответ:	
полный (CMR)	Транскрипты не определяются
большой (MMR)	Отношение bcr-abl/abl ≤ 0,10 по принятой международной шкале

* Согласно рекомендациям European LeukemiaNet [14].

Таблица 2 | Заложенные в модель вероятности достижения ответа на лечение у больных ХМЛ, резистентных к иматинибу и получающих дазатиниб и нилотиниб

Вид терапии	Нет ответа	Полный гематологический ответ	Частичный цитогенетический ответ	Полный цитогенетический ответ	Ссылка
Дазатиниб	0,05988	0,3054	0,1377	0,4970	[16, 17]
Нилотиниб	0,05919	0,3520	0,1495	0,4393	[11]

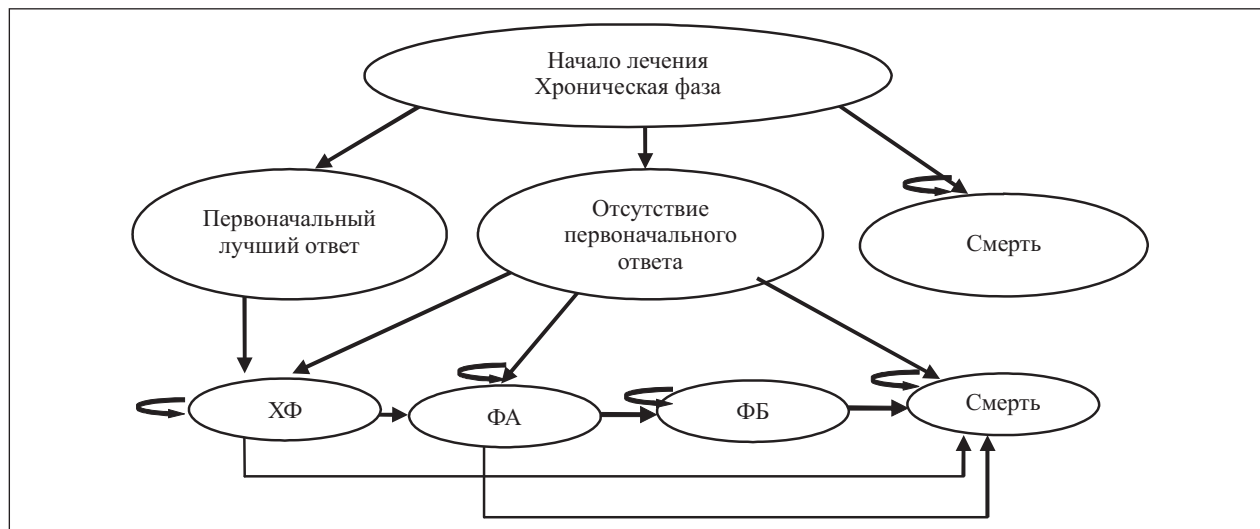


Рис. 1 | Структура модели для больных ХМЛ, начавших лечение в хронической фазе: ХФ — хроническая фаза, ФА — фаза акселерации, ФБ — фаза бластного криза

Таблица 3 | Источники данных для модели

Тип данных	Источник данных
Данные об использовании ресурсов (объемы оказываемой медицинской помощи больным с разными стадиями ХМЛ)	Опрос российских специалистов с 31 августа по 4 сентября 2009 г. Тарифы программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге
Информация о частоте серьезных побочных эффектов (III или IV степени)	Результаты клинических испытаний [16, 17]
Данные о расходах на коррекцию побочных эффектов	Опрос российских специалистов с 31 августа по 4 сентября 2009 г. Тарифы программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге
Показатели качества жизни	Исследование, изучающее способы расчета полезности [20]
Расходы на применение ИТК второго поколения	Данные о закупках препаратов на аукционах за сентябрь 2010 г.

закупались на аукционах в сентябре 2010 г. (предоставлены ИПС «КурсОР»). Цена упаковки дазатиниба (Спрайсел) 50 мг № 60 составляла 213 340,00 руб., нилотиниба (Тасигна) 200 мг № 112 — 244 263,00 руб.

Характеристики пациентов, включенных в модель, соответствовали больным, участвовавшим в многоцентровых клинических испытаниях ИТК при ХМЛ [15 – 17]. Исследования включали больных из ряда стран, в том числе из России (табл. 4). Анализ проводился в отношении взрослых больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью предшествовавшего лечения иматинибом.

В ходе анализа чувствительности изменялись: возраст больных на момент начала лечения в каждой фазе, цены препаратов и уровни полезности. Цены на препараты и уровни полезности изменялись в пределах от $\pm 20\%$, возраст — от 0 до 10 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспертиза модели

Нами изучалась структура модели и обоснованность данных, положенных в ее основу. Модель ос-

Таблица 4 | Характеристика больных ХМЛ, участвовавших в клинических испытаниях ИТК в качестве средств второй линии

Показатель	Значение
Медиана возраста больных, лет	56
Доля мужчин в общей выборке, %	50
Количество месяцев, прошедших с момента диагностики ХМЛ	55

нована на традиционно использующихся в исследованиях и в практике критериях эффективности лечения ХМЛ. Оценка гематологического ответа — наиболее ранний простой и доступный способ контроля за лечением и побочными эффектами препаратов, который является диагностическим тестом первой линии. Цель лечения — достижение полного гематологического ответа. Однако «золотым стандартом» мониторинга лечения ХМЛ является цитогенетическое исследование биоптата клеток

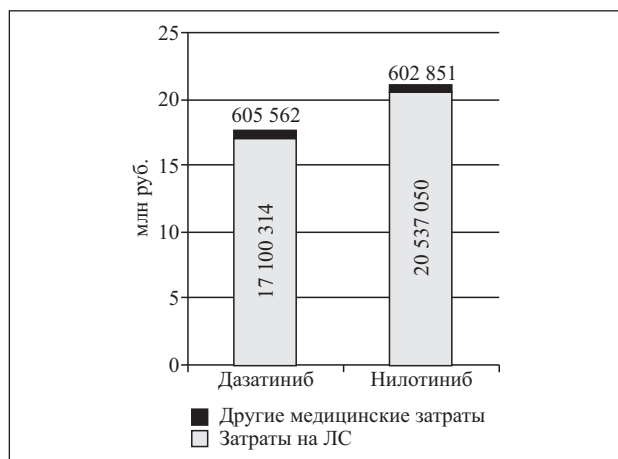


Рис. 2 | Затраты на лечение дазатинибом и нилотинибом одного пациента в течение жизни

костного мозга ввиду его доступности, точности и значительной разницы в выживаемости, наблюдавшейся у пациентов с цитогенетическим ответом и без него [6]. Именно достижение ПЦО в настоящее время является главной целью терапии ХМЛ, что отражено в рекомендациях European LeukemiaNet и National Comprehensive Cancer Network. ПЦО — самый значимый и независимый предиктор длительной выживаемости пациентов [13]. Проведение цитогенетического исследования рекомендуется в начале лечения и далее каждые шесть месяцев, пока не будет достигнут ПЦО. Таким образом, модель построена на адекватном допущении о возможности прогнозирования выживаемости больных ХМЛ на основании лучшего первоначального ответа.

Выделение марковских состояний в модели — хронической фазы, фазы акселерации и бластного криза — соответствует современным представлениям о течении ХМЛ. Также необходимо констатировать, что модель строится на адекватном допущении о том, что единственное различие в марковских циклах между двумя видами терапии (дазатиниб и нилотиниб) заключается в частоте достижения различных вариантов ответа на терапию, а в дальнейшем прогрессирование заболевания зависит только от вида ответа, которого удалось достичь у больного, но не от типа получаемого лечения. Такой подход целесообразен, поскольку долгосрочный эффект от лечения ИТК второго поколения на данный момент неизвестен и любые предположения относительно различий в долгосрочном эффекте породят серьезные сомнения и возможную необъективность.

Основным различием в клинической эффективности альтернативных ИТК, заложенным в модель, является небольшое различие в частоте достижения разных типов ответа на лечение. Эти данные представляют собой косвенное сравнение, так как ни прямых сравнительных исследований дазати-

ниба и нилотиниба, ни метаанализа исследований этих препаратов пока не проводилось. Таким образом, в данном случае имеет место допущение, основанное на доступных в настоящий момент данных.

В качестве источника информации о полезности разработчики использовали зарубежное исследование [20], что может быть не в полной мере применимо к российской популяции. Однако результат моделирования клинической эффективности представлен не только в виде лет качественной жизни (QALY), но и числа сохраненных лет жизни без учета качества, что позволяет использовать модель для российских условий. Следует отметить, что в России нет обязательного требования использовать QALY для оценки результатов применения медицинских технологий (в отличие, например, от Великобритании), и продолжительность жизни зачастую рассматривается экспертами как более важный показатель, чем число лет качественной жизни.

Существует согласованное мнение экспертов, что данные о клинической эффективности могут быть экстраполированы с одной популяции больных на другую (если нет оснований предположить иное, например, из-за этнических различий). Однако объемы медицинской помощи и стоимость медицинских услуг и лекарств должны соответствовать практике той страны, для которой проводится клинко-экономический анализ. В данном случае разработчик модели использовал отечественные данные об объемах помощи больным (опрос экспертов крупного субъекта Федерации — г. Санкт-Петербург), что позволяет использовать модель для проведения клинко-экономического анализа в условиях российского здравоохранения.

Таким образом, разработанная IMS Health модель позволяет адекватно описать течение болезни и провести необходимые расчеты для анализа «затраты — эффективность» и «затраты-полезность».

Клинко-экономический анализ

Стоимость терапии ХМЛ, полученной одним пациентом на протяжении всей жизни, составляет для дазатиниба и нилотиниба 17 705 876 и 21 139 901 руб. соответственно. В первом случае затраты на препарат равнялись 17 100 314 руб., а затраты, связанные с оказанием медицинской помощи и побочными эффектами, — 605 562 руб. Во втором случае эти показатели составили 20 537 050 и 602 851 руб. соответственно (рис. 2).

Применение дазатиниба по сравнению с нилотинибом сопровождалось несколько большим увеличением числа сохранённых лет жизни и QALY: 7,02; 5,75 и 6,93; 5,65 соответственно (табл. 5). Таким образом, дазатиниб является более предпочтительной альтернативой: его применение по сравнению с нилотинибом позволяет экономить

Таблица 5 | Результаты клинико-экономического анализа: применение дазатиниба и нилотиниба у одного больного на протяжении жизни

Показатель	Дазатиниб	Нилотиниб	Разница
Общие затраты, руб.	17 705 876	21 139 901	–3 434 025
Число сохраненных лет жизни	7,02	6,93	0,10
Число сохраненных лет качественной жизни (QALY)	5,75	5,65	0,10

Таблица 6 | Результаты клинико-экономического анализа при разной длительности моделируемого периода: применение дазатиниба и нилотиниба у одного больного

Показатель	Дазатиниб	Нилотиниб	Разница
1 год			
Число сохраненных лет жизни	0,90	0,90	0,00
Число сохраненных лет качественной жизни (QALY)	0,74	0,74	0,00
Затраты на препарат, руб.	2 301 070	2 814 169	–513 099
Другие медицинские затраты, руб.	78 287	78 824	–537
Общие затраты, руб.	2 379 357	2 892 993	–513 636
10 лет			
Число сохраненных лет жизни	5,43	5,37	0,06
Число сохраненных лет качественной жизни (QALY)	4,42	4,36	0,06
Затраты на препарат, руб.	13 111 921	15 777 175	–2 665 254
Другие медицинские затраты, руб.	472 087	472 060	27
Общие затраты, руб.	13 584 008	16 249 235	–2 665 227

3 434 025 руб., при этом ожидаемая продолжительность жизни увеличивается на 0,1 года (соответствует 37 дням, или чуть более 1 месяца).

Результаты моделирования за различные периоды наблюдения показали, что различия в затратах в пользу дазатиниба проявляются уже через год от начала терапии и возрастают по мере увеличения периода наблюдения (табл. 6). Различий в эффективности в течение первого года нет, но к десятому году проявляется небольшое преимущество дазатиниба.

Односторонний анализ чувствительности результатов, полученных при использовании дазатиниба, продемонстрировал их низкую чувствительность к колебаниям стоимости препарата в пределах от 0 до 20 %.

Следует отметить, что выявленные в модели небольшие различия клинической эффективности между препаратами в настоящее время основаны на допущении, так как отсутствуют прямые сравнительные исследования дазатиниба и нилотиниба. Целесообразно накопление и обобщение данных об эффективности ИТК второго поколения в практике для формирования более точного заключения о клинико-экономических аспектах их применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дазатиниба по сравнению с нилотинибом является более экономически целесообразным методом второй линии терапии ХМЛ у резистентных к иматинибу или не переносящих иматиниб больных; при этом ключевым фактором, определяющим различия между ИТК второго поколения с точки зрения клинико-экономического анализа, является цена препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2006;56(2):106–130.
2. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2006;91(4):513–521.
3. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994–1004.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355: 2408–2417.
5. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained

responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;Jul 10;26(20):3358–3363.

6. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009;19(113):4497–4504.

7. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303–2309.

8. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109(12):5143–5150.

9. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, 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):4143–4150.

10. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109(8):3207–3213.

11. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(10):3540–3546.

12. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111(4):1834–1839.

13. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;Dec 10;27(35):6041–6051.

14. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809–1820.

15. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, et al. Chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342–350.

16. Shah N, Kim DW, Kantarjian H, et al. Dasatinib dose-optimization in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML — CP): Two-year data from

CA180–034 show equivalent long-term efficacy and improved safety with 100 mg once daily dose. Abstract and Poster. Extracts from Bristol Myers-Squibb Final Clinical Study Report for Study CA180034. ASH 3225.14-7-2008. Ref Type: Abstract.

17. BMS data on file. 034 24 months best response rates — all patients. 2009. Ref Type: Data File.

18. <http://www.oxfordoutcomes.com/>

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины факультета управления здравоохранением Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук

Крысанов Иван Сергеевич

зав. лабораторией клинико-экономического анализа НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова, канд. фарм. наук

Горайнов Сергей Вадимович

младший научный сотрудник лаборатории методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова

Коваль Дмитрий Александрович

младший научный сотрудник лаборатории клинико-экономического анализа НИИ КЭФ РГМУ им. Н. И. Пирогова

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245–3807

E-mail: niikeef@yandex. ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and economical analysis of dasatinib and nilotinib for second-line therapy in imatinib-resistant chronic mieloid leukemia patients

V. V. Omelyanovski, M. V. Avxentyeva, I. S. Krysanov, S. V. Goryaynov, D. A. Koval

Objective of the study: to perform clinical and economical analysis of dasatinib and nilotinib for second-line therapy in chronic phase imatinib-resistant/intolerant chronic myeloid leukemia patients.

Methods. The cost-effectiveness and cost-utility analyses have been carried out in the Markov model. The model was developed by IMS Health company for the comparative assessment of second-line CML treatment strategies. The model was populated with efficacy data from clinical trials and resource utilisation by Russian experts' opinion. The model's feasibility for Russian health care was evaluated in this study.

Results. The model was considered to be feasible for comparative clinical and economical analysis of dasatinib vs nylotinib in the Russian healthcare environment. The costs of CML therapy during the life-time period were lower for dasatinib than for nylotinib being RUB 17.7 bln and RUB 21.1 bln, respectively. The number of life-years and quality-adjusted life-years (QALYs) saved was a bit higher for dasatinib compared to nylotinib: 7.02; 5.75 and 6.93; 5.65, respectively.

Conclusion: Dasatinib is the dominating alternative to nylontib for treating imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase patients with CML. Dasatinib treatment saves RUB 1.97 m and provides additional 1.27 life-years and 1.28 years QALYs per patient during the life-time period.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, dasatinib, nylotinib, resistance to imatinib.