Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца или факторами риска сердечной недостаточности. Требуется обследование и лечение пациентов с симптомами и жалобами, соответствующими сердечной недостаточности. У пациентов с гиперэозинофильным синдромом и/или хроническим эозинофильным лейкозом, а также у пациентов с миелодиспластическими синдромами/миелопролиферативными заболеваниями с высоким уровнем эозинофилов необходимо проведение скрининга на заболевания сердца (эхокардиография, уровень тропонина в сыворотке).

Гливек® противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к иматинибу или каким-либо его компонентам в анамнезе. Женщинам детородного возраста рекомендуется воздержаться от беременности при приеме этого препарата.

Литература

1. Larson R, Philipp le Coutre, Reiffers J et al. Nilotinib is Superior to Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd Beyond 1 Year. Abstract # CRA6501. American Society of Clinical Oncology 2010 Annual Meeting.

2. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib Demonstrates Superior Efficacy Compared with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. Abstract #LBA-1. American Society of Hematology 2009 Annual Meeting.

3. Novartis data on file.

4. Kurzrock R, Talpaz M. The Molecular Pathology of Chronic Myelogenous Leukaemia. Br J Haematol 1991; 79 (Suppl. 1): 34–7.

5. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010. Chronic Myelogenous Leukemia.

6. National Cancer Institute. General Information About Chronic Myelogenous Leukemia (PDQ). http:// www.cancergov/cancertopics/pdq/treatment/CML/ patient/. Accessed March 2009.

7. American Cancer Society. Detailed Guide: CML. What are the key statistics about CML? (Sept 2008 revision) Available at: http:// www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1x_What_Are_the_Key_Statistics_About_Chronic_Myeloid_Leukemia_CML.asp?rnav=cri. Accessed April 2009.

8. Central European Leukemia Study Group. About CML. [Cited 2009 Jan 13] Available from: http://www.cml-info.com/de/healthcare-professionals/about-cml.html.

9. Tasigna (nilotinib) European Summary of Characteristics. Novartis AG. http://www.tasigna.com/en/tasigna-product-information.jsp#.

10. Glivec® (imatinib) prescribing information. Basel, Switzerland: Novartis International AG; March 2009.

Эффективность затрат на ингибиторы тирозинкиназы при хроническом Ph-позитивном миелолейкозе, резистентном к иматинибу

А.В.Рудакова
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

В настоящее время в качестве 1-й линии терапии хронического Ph-позитивного миелолейкоза (ХМЛ) применяется ингибитор тирозинкиназы иматиниб [1–2]. Однако у части пациентов выявляется резистентность к данному препарату. В этой ситуации рекомендуется или увеличение дозы иматиниба, или назначение ингибиторов тирозинкиназы II поколения [2].

Целью работы являлась сравнительная оценка эффективности затрат на терапию ХМЛ ингибитором тирозинкиназы II поколения нилотинибом и высокими дозами иматиниба при резистентности к иматинибу в стандартной дозе.

Материалы и методы

Для проведения анализа с помощью программы «TreeAge Pro» разработана марковская модель (см. рисунок).

Модель основана на данных о частоте большого (полного или частичного) цитогенетического ответа (БЦО) при разных подходах к терапии. Ранее показано, что данная величина может использоваться в качестве предиктора выживаемости пациентов [3]. Вследствие этого предполагали, что БЦО через 6 мес терапии (независимо от схемы лечения) влечет за собой увеличение выживаемости.

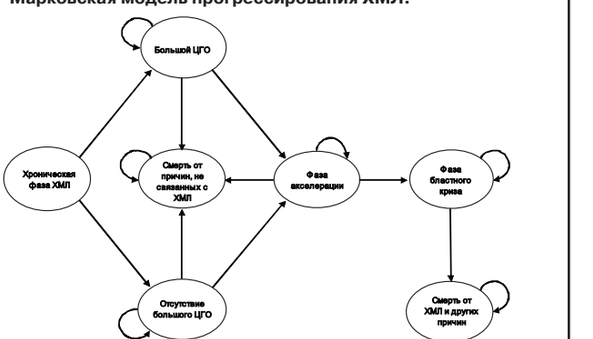
Вероятность получения БЦО у пациентов в хронической фазе соответствовала результатам клинических исследований.

Поскольку частота развития БЦО при отсутствии терапии ингибиторами тирозинкиназы в отдельных исследованиях варьирует в пределах 0,9–5,1%, при моделировании данная величина была принята равной 2,5% [3].

В варианте с использованием у резистентных пациентов иматиниба в высокой дозе (800 мг/сут) предполагали получение БЦО в 28% случаев (исследование IRIS) [4].

Частота побочных эффектов III–IV степени тяжести в течение первых 6 мес терапии высокими дозами иматиниба была следующей: нейтропения – 14,9%, тромбоцитопения – 10,4%, желудочно-кишечные кровотечения – 3% [4].

Марковская модель прогрессирования ХМЛ.



ЦГО – цитогенетический ответ.

При терапии нилотинибом вероятность получения БЦО у резистентных к иматинибу пациентов – 51% [5–8].

Частота побочных эффектов III–IV степени тяжести при терапии нилотинибом: нейтропения – 28,3%, тромбоцитопения – 28,5%, желудочно-кишечные кровотечения – 0,9%, плевральный выпот – 0,3% [5].

Назначение нилотиниба пациентам с нарушением функции печени требует осторожности. У пациентов с имеющимися нарушениями функции печени (1% пациентов) при терапии нилотинибом возможно развитие панкреатита [9].

При лечении нилотинибом возможно удлинение интервала *Q–T*, в связи с чем необходим контроль электрокардиограммы перед началом терапии, через 7 дней и в дальнейшем периодически на протяжении терапии, особенно при изменении дозы [2, 9].

В связи с низкой частотой трансплантации костного мозга при ХМЛ в России (56 аллогенных трансплантаций

Таблица 1. Эффективность затрат на ингибиторы тирозинкиназы у пациентов с резистентностью к иматинибу (базовый вариант, дисконтирование – 3,5% в год)

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. год жизни	Затраты/полезность, тыс. руб./QALY
Иматиниб в высоких дозах 6587,5	0,90	0,81	7319,4	8132,7
Нилотиниб 12428,4	1,72	1,54	7225,8	8070,4

Таблица 2. Эффективность дополнительных затрат на нилотиниб по сравнению с иматинибом в высоких дозах у пациентов с резистентностью к иматинибу (базовый вариант, дисконтирование – 3,5% в год)

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. год жизни	Затраты/полезность, тыс. руб./QALY
5840,9	0,82	0,73	7123,0	8001,2

за период с 2000 по 2006 г.) [10] вероятность трансплантации при моделировании не учитывали.

Продолжительность цикла при моделировании – 3 мес. В базовом варианте модели величину затрат и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Кроме того, расчет проводили для варианта с отсутствием дисконтирования.

Смертность от причин, не связанных с ХМЛ, соответствовала опубликованным данным по Российской Федерации [11].

Стоимость нилотиниба (Тасигна) при моделировании соответствовала данным Астон Консалтинг за 2009 г. (200 мг №112 – 207 519 руб.) [12]. Стоимость иматиниба (Гливек) была принята равной зарегистрированной цене на 2010 г. с учетом оптовой наценки для Санкт-Петербурга и НДС (100 мг №120 – 75 702, 19 руб.). Стоимость других лекарственных средств соответствовала для препаратов, входящих в список жизненно необходимых и важных лекарственных средств, зарегистрированной цене на 2010 г. с учетом оптовой наценки для Санкт-Петербурга и НДС, а для других препаратов – средневзвешенной оптовой цене по Санкт-Петербургу на 04.05.2010 г.

В базовом варианте предполагали, что средняя доза иматиниба – 800 мг/сут. При проведении анализа чувствительности анализировали также варианты с дозой иматиниба 600 и 700 мг/сут (по 50% пациентов, получающих 600 и 800 мг/сут).

Стоимость госпитализации пациентов (в том числе для коррекции побочных эффектов ингибиторов тирозинкиназы) соответствовала единому тарифу на медицинскую помощь, оказываемую в медицинских учреждениях стационарного типа для взрослого населения, в объеме Территориальной программы общего медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2010 г. (для гематологических стационаров) [13]. Стоимость диагностических процедур на этапе амбулаторно-поликлинического лечения не учитывали.

Вероятность госпитализации в хронической фазе была принята равной вероятности перехода в фазу акселерации, а в фазе акселерации – вероятности перехода в фазу бластного криза. Вероятности перехода соответствовали параметрам ранее опубликованных моделей [3, 14].

При моделировании учитывали комплаентность (приверженность пациентов терапии ингибиторами тирозинкиназы), выявленную в ходе клинических испытаний. В частности, из группы пациентов с резистентностью к иматинибу через 6 мес продолжали принимать нилотиниб 74,2% пациентов, а через 13 мес – 65,1% [5–8]. При назначении высоких доз иматиниба через 5 мес препарат продолжали принимать 75% пациентов, а через 16 мес – 50% [15]. Предполагали, что в дальнейшем приверженность пациентов лечению оставалась неизменной.

В соответствии с данными российского регистра больных ХМЛ в базовом варианте средний возраст пациента составил 53 года [16]. Кроме того, в ходе анализа чувствительности проведена оценка и для пациентов в возрасте 43 и 63 лет. При этом предполагали, что клиническая эффективность препаратов не зависит от возраста пациентов. Во всех случаях расчеты проведены для пациентов мужского пола.

Качество жизни пациентов соответствовало опубликованным данным (хроническая фаза – 0,854, фаза акселерации и бластный криз – 0,595) [17].

Результаты и обсуждение

Анализ модели показал, что в варианте без ингибиторов тирозинкиназы ожидаемая продолжительность жизни 53-летних пациентов с резистентностью к иматинибу (без дисконтирования) – 5,78 года (3,87 года – хроническая фаза, 0,96 года – фаза акселерации и 0,95 года – фаза бластного криза).

Далее был проведен анализ для нилотиниба и иматиниба в высокой дозе по сравнению с отсутствием терапии ингибиторами тирозинкиназы.

Результаты оценки базового варианта представлены в табл. 1.

Коэффициенты затраты/эффективность и затраты/полезность для нилотиниба у пациентов с резистентностью к иматинибу ниже по сравнению с высокой дозой иматиниба, несмотря на более высокие затраты (см. табл. 1). Это объясняется значительно большим увеличением продолжительности жизни при применении нилотиниба.

О чем свидетельствует более высокая эффективность затрат на нилотиниб? Предположим, что имеется бюджет, позволяющий осуществить закупку 1200 упаковок иматиниба (Гливека) – 75 702,19×1200=90 842,6 тыс. руб. Это позволит пролечить иматинибом в дозе 800 мг/сут 50 пациентов в течение 1 года. За те же деньги можно закупить 438 упаковок нилотиниба (Тасигны), которые позволят пролечить в течение 1 года 34 пациентов. При этом в первом случае БЦО удастся получить у 14 пациентов (50×0,28), а во втором – у 17 (34×0,51). Таким образом, при одинаковых затратах бюджетных средств удастся улучшить прогноз дополнительно у 3 пациентов (увеличение на 20%).

Эффективность дополнительных затрат на нилотиниб по сравнению с иматинибом в высоких дозах представлена в табл. 2.

Анализ чувствительности показал, что существенное влияние на результаты оказывают возраст пациентов и доза иматиниба (табл. 3).

Как видно из табл. 3, чем моложе пациенты, тем выше эффективность дополнительных затрат на нилотиниб. Это объясняется увеличением срока дожития пациентов. Так, у 53-летних пациентов терапия нилотинибом обеспечивает увеличение продолжительности жизни в среднем на 1,2 года по сравнению с иматинибом в высокой дозе и на 2,54 года по сравнению с отсутствием терапии ингибиторами тирозинкиназы (без дисконтирования). Для пациентов в возрасте 43 лет эти величины составляют 1,61 и 3,39 года соответственно.

Таблица 3. Эффективность дополнительных затрат на нилотиниб по сравнению с высокими дозами иматиниба (анализ чувствительности по одному параметру)

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. год жизни	Затраты/полезность, тыс. руб./QALY
Базовый вариант 5840,9	0,82	0,73	7123,0	8001,2
Возраст – 43 года 6612,8	1,03	0,91	6420,2	7266,8
Возраст – 63 года 4909,3	0,58	0,53	8464,3	9262,8
Средняя доза иматиниба 600 мг/сут 7492,4	0,82	0,73	9137,1	10263,6
Средняя доза иматиниба 700 мг/сут 6666,6	0,82	0,73	8130,0	9132,3

Снижение дозы иматиниба при сохранении эффективности терапии влечет за собой увеличение коэффициентов затраты/эффективность и затраты/полезность для нилотиниба по сравнению с высокими дозами иматиниба.

Необходимо отметить, что в настоящее время большое внимание уделяется прогностическим факторам влияния ингибиторов тирозинкиназы на прогноз пациентов [18, 19]. Учет этих факторов и оценка динамики показателей после начала терапии могут оптимизировать стратегию лечения конкретного пациента. Тщательный отбор пациентов, являющихся кандидатами для терапии как высокими дозами иматиниба, так и ингибиторами тирозинкиназы II поколения, позволит оптимизировать затраты на лечение ХМЛ.

Необходимо учитывать, что проведенный анализ имеет ряд ограничений. В частности, при моделировании не учтено позитивное влияние ингибиторов тирозинкиназы на прогноз пациентов без БЦО через 6 мес и при прогрессировании заболевания. Кроме того, возможна коррекция результатов после накопления отечественного опыта терапии пациентов с ХМЛ, резистентным к иматинибу, ингибиторами тирозинкиназы II поколения.

Заключение

Доступность ингибитора тирозинкиназы II поколения нилотиниба при терапии ХМЛ, резистентного к иматинибу, и выбор оптимального варианта терапии с учетом прогностических факторов позволят оптимизировать расходование средств в системе здравоохранения. Несмотря на необходимость увеличения затрат в расчете на одного пациента при терапии нилотинибом по сравнению с иматинибом в дозе 800 мг/сут, данный вариант экономически более оправдан, поскольку при фиксированном объеме финансирования позволяет увеличить долю пациентов с существенным улучшением прогноза.

Литература

1. Стандарт медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами. Утвержден приказом МЗиСР РФ от 14 ноября 2007 г. №704.

2. O'Brien S, Berman E, Borghaei H et al. Chronic Myelogenous Leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN 2009; 7: 984–1023.

3. Botteman M, Stephens J, Carpiuc K, Feng W. Projecting the Long-Term Quality-Adjusted Survival of Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase Receiving Nilotinib, Dasatinib, Dose Escalation Imatinib, or Palliative Care: An Essential Element for Cost-Effectiveness Analysis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: Abstract 4585.

4. Hochhaus A, Druker BJ, Larson R et al. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Am Soc Hematol Annu Meet Abstr 2007; 110: 15.

5. 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: 3540–6.

6. Hendler J, Weitzman A, Haque A, Zheng M. Imatinib-resistant/intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) or Accelerated Phase (AP). Summary of Clinical Efficacy in CML-CP or CML-AP. 2007.

7. Weitzman A, Hendler J, Rafferty T et al. A Phase IA/II multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patiens with Gleevec (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast cristis, relapsed/refractory Ph+ALL, and other hematologic malignancies//Study № CAMN107A2101; Phase II component, imatinib-resistant/intolerant CML-chronic phase. 2006. (Novartis Clinical Study Report).

8. Weitzman A, Rafferty T, Haque A et al. A Phase IA/II multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patiens with Gleevec (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast cristis, relapsed/refractory Ph+ALL, and other hematologic malignancies//Study № CAMN107A2101; Phase II component, imatinib-resistant/intolerant CML-accelerated phase. 2006 (Novartis Clinical Study Report).

9. Hazarika M, Xiaoping Jiang, Qi Liu et al. Tasigna for Chronic and Accelerated Phase Philadelphia Chromosome-Positive ChronicMyelogenous Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib. Clin Cancer Res 2008; 5325 14 (17): 5325–31.

10. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Любимова Л.С. и др. Состояние проблемы трансплантации гемопоэтических клеток в России (Отчет межрегионального регистра за 1996–2006 гг.). Онкогематология. 2007; 3: 38–45.

11. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2006. (www.who.int)

12. Астон Консалтинг. Госпитальный аудит. 1–3 кв. 2009 г.

13. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2010 г. (www.spboms.ru)

14. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. Cancer 2007; 1–7.

15. Schrover RJ, Adena MA, De Abreu LR et al. Development of a predictive population survival model according to the cytogenetic response rate for patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. Leuk. Lymphoma 2006; 47 (6): 1069–81.

16. Туркина А.Г., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации. Гематол. и трансфузиол. 2007; 2: 7–11.

17. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA et al. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Cancer 2004; 101 (11): 2574–83.

18. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. Blood 2009; 113 (10): 2154–60.

19. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2010; 95: 224–31.

*