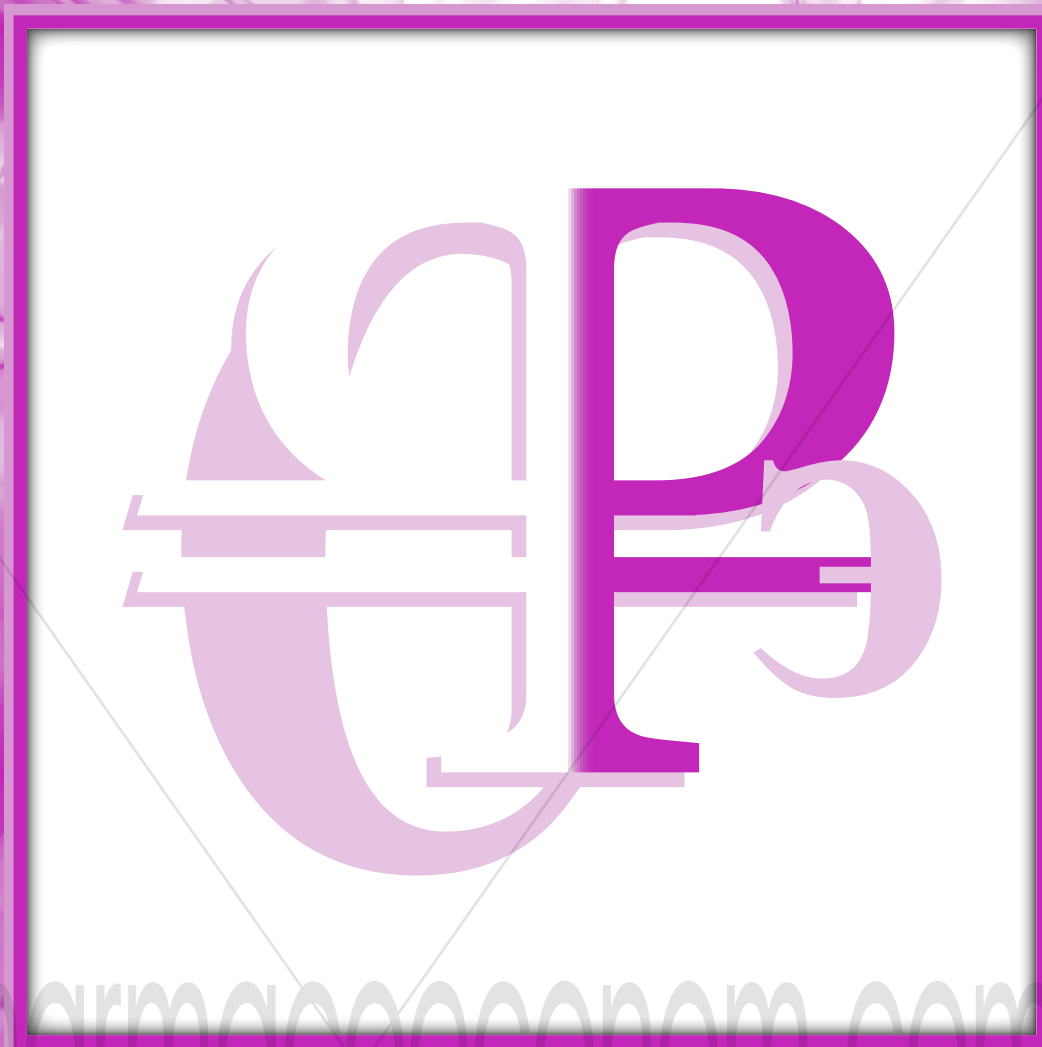


№2<sup>Том3</sup>  
2015

**Фармакоэкономика**  
*теория и практика*



**Pharmacoeconomics**  
*theory and practice*

№2<sup>Volume3</sup>  
2015

- **IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**  
г.УФА, 16-17 МАРТА 2015 года
- **ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ПРЕПАРАТОМ НИЛОТИНИБ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ

Серпик В.Г.

ООО «Бюро Оценки Технологий Здравоохранения», Москва

**Резюме:** на основе разработанной аналитической модели принятия решений произведен фармакоэкономический анализ «влияния на бюджет» и «затраты-эффективность» терапии хронического миелоидного лейкоза препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы. Определен эффект влияния на бюджет, который может быть оказан включением препарата нилотиниб в качестве терапии второй линии в рамках программы лекарственного обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее – программа обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами). Анализ «влияния на бюджет» показал, что перевод всех пациентов в России во второй линии терапии ХМЛ с иматиниба на нилотиниб при его теоретическом потреблении сопровождается ростом федерального бюджета (только иматиниб) на 1,985 млрд. руб. При учете реального потребления нилотиниба бюджет сценария 1 не превышает фактических суммарных средств, затрачиваемых на лечение ХМЛ в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами и региональной льготы. Также было установлено, что препарат нилотиниб в сравнении с ЛС иматиниб характеризуется как строго-предпочтительный с позиции анализа «затраты-эффективность», обладая меньшим значением коэффициента «затраты-эффективность».

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, хронический миелоидный лейкоз, вторая линия терапии, нилотиниб, иматиниб, анализ «влияния на бюджет», анализ «затраты-эффективность», программа лекарственного обеспечения, высокочатратная нозология, аналитическая модель принятия решений.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к группе онкогематологических заболеваний и представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках [1]. Заболеваемость ХМЛ составляет 1:100000. При этом согласно данным «Российского регистра по лечению ХМЛ» в начале 2015 года общее количество пациентов в России составило 7100 человек, из которых 93% находились в хронической фазе (ХФ), а 7% - в продвинутой стадии: фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК) [1,2]. В настоящее время стандартом лечения ХМЛ являются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), относящиеся к таргетным препаратам, появление которых позволило существенно увеличить продолжительность жизни у пациентов: при

длительности заболевания 8 лет выживаемость пациентов с ХМЛ достигает 85%, тогда как в период, предшествующий использованию ИТК, рассматриваемое заболевание считалось фатальным [1]. Первым представителем ИТК, внедренным в клиническую практику в лечении ХМЛ, было лекарственное средство (ЛС) иматиниб. Вместе с тем, необходимо отметить, что с одной стороны, при ХМЛ в ряде случаев развивается первичная или вторичная резистентность к лечению иматинибом. С другой стороны, терапия ХМЛ требует непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями непереносимости терапии (токсичность 3-4 степени, длительная токсичность 2 степени) [1]. Указанные особенности заболевания предопределили необходимость дальнейшей разработки препаратов группы ИТК для лечения ХМЛ: на смену ИТК первого поколения (иматиниб) пришли препараты второго поколения (нилотиниб, дазатиниб).

Активное внедрение ИТК в практику терапии ХМЛ в Российской Федерации связано с запуском в 2008 году государственной программы льготного лекарственного обеспечения для лечения пациентов с высокочатратными нозологиями (ВЗН), к числу которых был отнесен и ХМЛ. Данная программа лекарственного обеспечения играет важную роль в предоставлении доступа пациентам с ХМЛ к современной эффективной терапии ИТК, так как последние, будучи инновационными ЛС, являются высокочатратными технологиями, и, следовательно, характеризуются низкой доступностью при оплате их за счет средств пациентов. При формировании программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами был разработан специальный перечень ЛС, закупаемых в рамках бюджета, в который было включено одно зарегистрированное в тот момент ЛС для лечения ХМЛ из группы ИТК – иматиниб. Таким образом, в настоящее время пациенты с резистентностью или с непереносимостью к иматинибу фактически лишены доступа к эффективному лечению, которые могли бы быть обеспечены препаратами второго поколения ИТК. Помимо этого, продолжение терапии иматинибом резистентных к нему пациентов с ХМЛ, доля которых может достигать 25% от общего числа пациентов [2], требует увеличения дозы иматиниба [1]. Последнее приводит как к росту затрат в целом, так и к снижению эффективности использования средств программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами, при котором денежные средства расходуются на недостаточно эффективную терапию. В этой связи становится актуальным вопрос о включении препаратов ИТК второго поколения, таких как нилотиниб, в перечень лекарственных средств программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами для пациентов с ХМЛ с резистентностью и непереносимостью иматиниба.



В Постановлении Правительства РФ от 28 августа 2014 года N871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» отмечено, что для включения препаратов в государственные перечни, в том числе перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, требуется предоставление как клинических данных, характеризующих эффективность и безопасность рассматриваемых лекарственных средств, так и результатов фармакоэкономического анализа.

Профиль терапевтической эффективности препаратов ИТК второго поколения определяется результатами клинических исследований. В исследовании Kantarjian Hagor M., Giles Francis J., Bhalla Kapil N. et al. [5], представляющем собой открытое международное многоцентровое нерандомизированное исследование II фазы, было установлено, что применение нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Rh+ХМЛ в ХФ при непереносимости или резистентности к иматинибу, позволяет достичь через 24 месяца наблюдения большого цитогенетического ответа (БЦО) у 59% пациентов, полного цитогенетического ответа (ПЦО) у 44%, полного гематологического ответа (ПГО) – у 85%, а общая выживаемость (ОВ) в течение двух лет составляет – 87%. Результаты другого исследования, относящегося к III фазе, за авторством Jorge E. Cortes, Carmino Antonio De Souza, Jose Luis Lopez et al. 2013 [7] показали, что частота достижения ПЦО за 6 месяцев наблюдения составила 49% в группе нилотиниба и 42,1% в группе иматиниба. В то же время БМО был достигнут у 55% пациентов в группе нилотиниба и только 39% (учитывались пациенты с доступными образцами крови для анализа) в группе иматиниба. В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании III фазы ENESTnd было показано, что на 12 месяцев наблюдения общая частота БМО у пациентов, получавших нилотиниб в первой линии терапии (44% в группе нилотиниба 300 мг 2 р/с и 43% в группе нилотиниба 400 мг 2 р/с), была почти в 2 раза выше, чем в группе иматиниба 400 мг 1 р/с (22%). Частота ПЦО в группах нилотиниба 300 мг 2 р/с и 400 мг 2 р/с была заметно выше, чем в группе иматиниба 400 мг 1 р/с (80%, 78% и 65% соответственно). Частота прогрессирования в ФА и БК была значительно ниже у пациентов, получавших нилотиниб, и составила к 12 месяцам <1% (2 пациента), <1% (1 пациент) и 4% (11 пациентов) в группах нилотиниба 300 мг 2 р/с, 400 мг 2 р/с и иматиниба 400 мг 1 р/с, соответственно. По данным 5-летнего наблюдения частота прогрессирования, включая клональную эволюцию, составила 1,1% (3 пациента), 1,8% (5 пациентов) и 6,0% (17 пациентов) в группах нилотиниба 300 мг 2р/с, 400 мг 2 р/с и иматиниба 400 мг 1 р/с, соответственно [8-11].

Согласно требованиям Постановления Правительства РФ от 28 августа 2014 года, N871 существенно возросла роль фармакоэкономической составляющей характеристики препарата, при его включении в государственные перечни лекарственных средств. Особое значение фармакоэкономический анализ приобретает в связи с высокой стоимостью препаратов ИТК, ограниченными возможностями бюджета программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами, а также необходимостью планирования бюджета.

В соответствии с заявленной проблематикой была проведена фармакоэкономическая оценка лечения пациентов с ХМЛ с резистентностью и непереносимостью к иматинибу препаратом ИТК второго поколения нилотинибом методами анализа «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет».

#### Материалы и методы

Фармакоэкономическое исследование построено на основании разработанной аналитической модели принятия решений (АМПР) при помощи комбинации сценариев «дерева решений» и марковских циклов. Временной горизонт модели варьирует от одного до пяти лет в случае анализа «влияния на бюджет» и составляет два года для анализа «затраты-эффективность». Коэффициент дисконтирования равен 3%. Фармакоэкономический анализ в рамках АМПР может проводиться с позиции бюджета системы здравоохранения в целом, при этом, включая прямые затраты на фармакотерапию ИТК, коррекцию побочных эффектов и стоимость лечения ХМЛ по стандарту [18], или с точки зрения бюджета программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами, при которой учитываются лишь затраты на фармакотерапию ИТК. В настоящей статье представлены результаты моделирования с позиции бюджета программы лекарственного обеспечения. Предметами исследования были иматиниб и нилотиниб, представленные в таблице 1 [4].

Таблица 1. Анализируемые препараты

Международное непатентованное название	Торговое наименование	Фирма-производитель
Иматиниб	Гливек	Вл. - Новартис Фарма АГ - Швейцария; Пр. - Новартис Фарма Штейн АГ – Швейцария
	Иматиниб	ЗАО "Биокад" - Россия; Пр. - "Ши-цзянжуан Илин Фармасьютикал Ко. Лтд." - Китай; Перв. Уп., Втор. Уп., Вып. к. - ЗАО "Биокад" - Россия.
	Иматиниб-ТЛ	ООО "Технология лекарств" – Россия
	Имаглив	Сандоз д.д. - Словения; Пр., Перв. Уп., Втор. Уп., Вып. к. - "Новартис Фарма Штейн АГ" - Швейцария.
	Иматиб	ЗАО "Фарм-Синтез" - Россия; Пр., Перв. Уп., Втор. Уп. - ЗАО "Фарм-проект" - Россия; Вып. к. - ЗАО "Фарм-Синтез" - Россия.
	Гистамель	ОАО "ВЕРОФАРМ" – Россия
	Филахромин-ФС	Закрытое акционерное общество "Ф-Синтез", Россия
	Иматиниб-Тева	Тева Фармацевтические Предприятия ЛТд. - Израиль; Пр., Перв. Уп., Втор. Уп., Вып. к. - Плива Хрватска д.о.о. - Республика Хорватия.
	Неопакс	ООО "КРКА-РУС" - Россия; Пр., Перв. Уп., Втор. Уп. - ЗАО "Вектор-Медика" - Россия; Вып. к. - ООО "КРКА-РУС" - Россия.
	Генфатиниб	Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина.; Пр., Перв. Уп. - Лаборатория Варифарма С.А., Аргентина; Втор. Уп., Вып. к. - Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина..
Нилотиниб	Тасигна	Вл. - Новартис Фарма АГ - Швейцария; Пр. - Новартис Фарма Штейн АГ – Швейцария/ Вторично Упакован ОАО "Фармстандарт – Уфа»

Данные по эпидемиологии, используемые в исследовании, были получены из наблюдательного клинического исследования CST1571ARU06 «Российский регистр по лечению хронического миелолейкоза в рутинной клинической практике» [2]. Данные по эффективности были взяты из опубликованных результатов проведенных клинических исследований. Источниками данных о дозировании препаратов иматиниба и нилотиниба являлись инструкции по применению препаратов и национальные рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза [1,4]. Иматиниб назначается в дозировке 400 мг в сутки в ХФ и 800 мг в сутки в ФА и БК; дозировка иматиниба в случае недостаточной эффективности согласно действующим клиническим рекомендациям составляет 600-800 мг в сутки в ХФ и 800 мг в сутки в ФА и БК. [1]. Нилотиниб в качестве второй линии терапии принимается в дозе 800 мг в сутки в ХФ и ФА при ХМЛ. В фармакоэкономическом исследовании учитывались прямые затраты, рассчитанные с использованием предельных отпускных цен производителя и аукционных цен [4,17]. Важно отметить, что иматиниб имеет формы выпуска в дозировке по 50 мг, 100 мг и 400 мг, а нилотиниб – по 150 мг и 200 мг. В этой связи, при расчетах стоимости фармакотерапии ИТК было сделано допущение, что в случае назначения нилотиниба в дозировке 800 мг в сутки учитывается форма выпуска 200 мг. В расчет стоимости фармакотерапии иматинибом в дозировке 400 мг или 600 мг в сутки включались формы выпуска по 50 мг и по 100 мг (а также форма выпуска 200 мг при дозировке 400 мг в сутки); при вычислении курсовой стоимости в дозировке 800 мг к указанным учитываемым формам выпуска добавлялась еще одна – 400 мг. Также необходимо отметить, что при анализе затрат на терапию ХМЛ ЛС иматиниб учитывались как доли в закупке его отдельных торговых наименований, так и доли в закупке отдельных форм выпуска торговых наименований,

а сами курсовые затраты на фармакотерапию ИТК рассчитывались на основании стоимости необходимого количества таблеток или капсул ЛП (см. формулу 1).

$$Cost(Th) = \sum M \left( \sum K (Price_{Pill} * N * D_D) \right) * D_F, \text{ где:} \quad (1)$$

*Cost(Th)* – затраты на курс фармакотерапии ИТК, руб.;  
*M* – количество торговых наименований одного ЛС, включенного в анализ;  
*K* – количество форм выпуска каждого из торговых наименований, включенных в анализ;  
*PricePill* – цена одной таблетки в данной форме выпуска, руб.;  
*N* – количество таблеток на курс ИТК;  
*DD* – доля отдельной формы выпуска торгового наименования ЛС в закупке, %;  
*DF* – для отдельного торгового наименования в закупке, %.

$$N = (DD/Q) * 365, \text{ где:} \quad (2)$$

*N* – количество таблеток на курс ИТК;  
*DD* – суточная доза препарата ИТК, мг;  
*Q* – дозировка форма выпуска ЛП ИТК, мг;  
*365* – количество дней в году.

$$PricePill = PricePackage / NPill, \text{ где:} \quad (3)$$

*PricePill* – цена одной таблетки в данной форме выпуска, руб.;  
*PricePackage* – цена одной упаковки ЛП ИТК, руб.;  
*NPill* – количество таблеток/капсул в упаковке.

Целью проведения анализа «затраты-эффективность» было определение оптимального препарата для лечения пациентов с ХМЛ, с резистентностью к иматинибу, с точки зрения стоимости достижения единицы эффективности. Расчет коэффициента «затраты-эффективность» производился в соответствии с формулой 4 и учитывал усредненные затраты на терапию ИТК в ХФ и продвинутых стадиях для пациентов с резистентной формой ХМЛ [16].

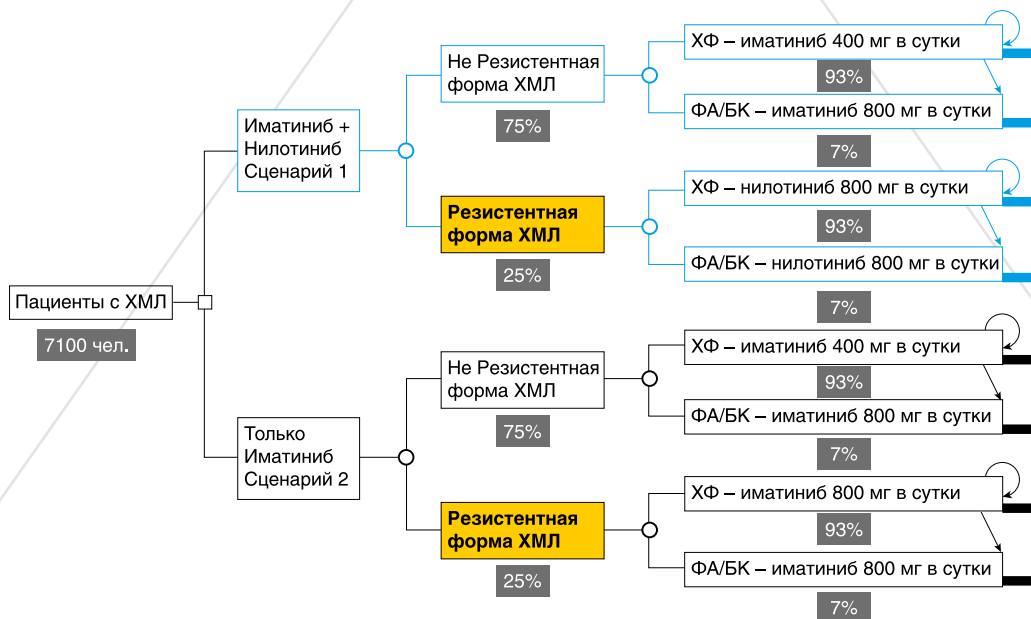
$$CER = ((Cost_{ХФ} + Cost_{ФА/БК}) / 2) / Ef, \text{ где:} \quad (4)$$

*CER* – коэффициент «затраты-эффективность»;  
*Cost<sub>ХФ</sub>* – затраты на терапию ИТК в ХФ резистентной форме ХМЛ, руб.;  
*Cost<sub>ФА/БК</sub>* – затраты на терапию ИТК в ФА/БК резистентной форме ХМЛ, руб.;  
*Ef* – эффективность терапии ИТК.

Анализ «влияния на бюджет», проведенный в рамках настоящего фармакоэкономического исследования, позволял спрогнозировать изменение бюджета лечения пациентов с ХМЛ при предоставлении пациентам доступа к препарату нилотиниб [13]. В связи с вышеизложенным, наше исследование предлагает к рассмотрению два сценария: текущий (сценарий 2, рисунок 1), когда пациенты получают лишь иматиниб, и прогнозируемый (сценарий 1, рисунок 1), при котором пациентам может быть назначен нилотиниб. Принимая во внимание, что бюджет системы здравоохранения формируется на всю популяцию пациентов с ХМЛ в

целом, анализ «влияния на бюджет» учитывал, как затраты на лечение пациентов с резистентностью к иматинибу, так и пациентов у которых резистентность отсутствовала. При этом было сделано допущение, что последним нилотиниб не назначался, а их доля от общего числа пациентов составляет 75%. Доля пациентов в ХФ на входе в модель составляет 93%, в то время как в продвинутых стадиях находится 7% пациентов. Также необходимо отметить, что в анализе «влияния на бюджет» учитывалось, с одной стороны, изменения числа пациентов во времени: ежегодный прирост численности пациентов составляет – 650 чел. [2]. С другой стороны, в расчет были включены переходы пациентов в продвинутые стадии при терапии иматинибом были получены из работы Deininger et al. Blood 2009; 114. [6]; согласно им в первый год терапии из ХФ в ФА/БК перешли 1,5% пациентов, во второй год – 2,8%, в третий – 1,8%, в четвертый – 0,9%. Аналогичные данные о ежегодной вероятности перехода пациентов из ХФ в ФА/БК при терапии нилотинибом не были доступны, однако в исследовании FJ Giles et al. 2013 [15] показано, что за четыре года терапии нилотинибом в продвинутые стадии ХМЛ перешло 3% пациентов. На основании публикации FJ Giles et al. 2013 [15] нами было сделано допущение в разработанной фармакоэкономической модели, что переход в продвинутые стадии заболевания указанных 3% пациентов в течение рассматриваемого временного периода проходил равномерно. Также при проведении анализа «влияния на бюджет» были изучены две ситуации потребления препарата нилотиниб. При теоретическом расчете потребления нилотиниба на одного человека при суточной дозе 800 мг в календарный год (на который формируется бюджет) требовалось 12,1 упаковок препарата формы выпуска 200 мг N120. Вместе с тем, анализ фактического потребления нилотиниба выявил, что в реальной практике при суточной дозе 800 мг при пересчете на форму выпуска нилотиниба 200 мг N120 в среднем закупалось 9 упаковок препарата в расчете на 1 пациента [17]. Полученная разница между теоретическим и реальным потреблением препарата нилотиниб объясняется тем, что назначение препарата пациентам, а соответственно, и начало лечения происходит не одновременно: пациенты получают назначение препарата в течение года и соответственно потребляют разное количество препарата в расчете на календарный год. Также различия между теоретическим и реальным потреблением препарата могут быть обусловлены возникающими на нем нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести, при развитии которых, согласно национальным рекомендациям [1], требуется или снижение дозировки, или временное прекращение приема препарата. В процессе проведения анализа «влияния на бюджет» были выделены основные направления оптимизации бюджета: изменение уровня пенетрации препаратом нилотиниб и перераспределение средств внутри бюджета программы лекарственного обеспечения за счет закупки более дешевых препаратов иматиниба. Сценарии анализа «влияния на бюджет» представлены на рисунке 1.

**Рисунок 1.** Сценарии анализа «влияния на бюджет»





**Результаты анализа эффективности**

Анализ эффективности в рамках проводимого анализа «затраты-эффективность» имел ретроспективный дизайн [14]. С учетом особенности рассматриваемой модели пациентов выбранный критерий эффективности должен был отражать эффект сравниваемых лекарственных средств на течение заболевания у пациентов с выявленной резистентностью к иматинибу. В этой связи, наилучшим образом для целей проводимого анализа подходил критерий доли пациентов, достигших молекулярного ответа через 24 месяца и не имевших большого молекулярного ответа на исходном уровне. Данные по выбранному критерию эффективности были получены из открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы ENESTmr [12], в котором проводилось сравнение кинетики неопределяемой концентрации BCR-ABL между пациентами с хронической фазой Ph+ ХМЛ, получавших лечение нилотинибом и иматинибом. Критерием включения в исследование было получение пациентами лечения иматинибом в дозе 400 мг или 600 мг в сутки на протяжении не менее двух лет, у которых полный цитогенетический ответ был подтвержден стандартными цитогенетическими исследованиями или уровнем BCR-ABL в периферической крови <1%, а на персистирующее заболевание указывали два положительных результата определения уровня транскриптов BCR-ABL методом КРВ-ПЦР перед включением в исследование. Всего в исследовании приняли участие 207 пациентов (52 из которых не имели большого молекулярного ответа на исходном уровне), которые были рандомизированы в группы, получавшие лечение нилотинибом в дозе 400 мг два раза в день, или же продолжавшие лечение прежней дозой иматиниба. Результаты исследования показали, что по истечению двух лет молекулярного ответа достигли 29,6% пациентов (не имевших большого молекулярного ответа на исходном уровне), получавших нилотиниб, и 3,6% пациентов, продолжавших лечение иматинибом.

**Результаты анализа затрат**

В проведенный анализ затрат были включены прямые затраты на терапию ХМЛ. Расчет стоимости фармакотерапии ИТК производился с

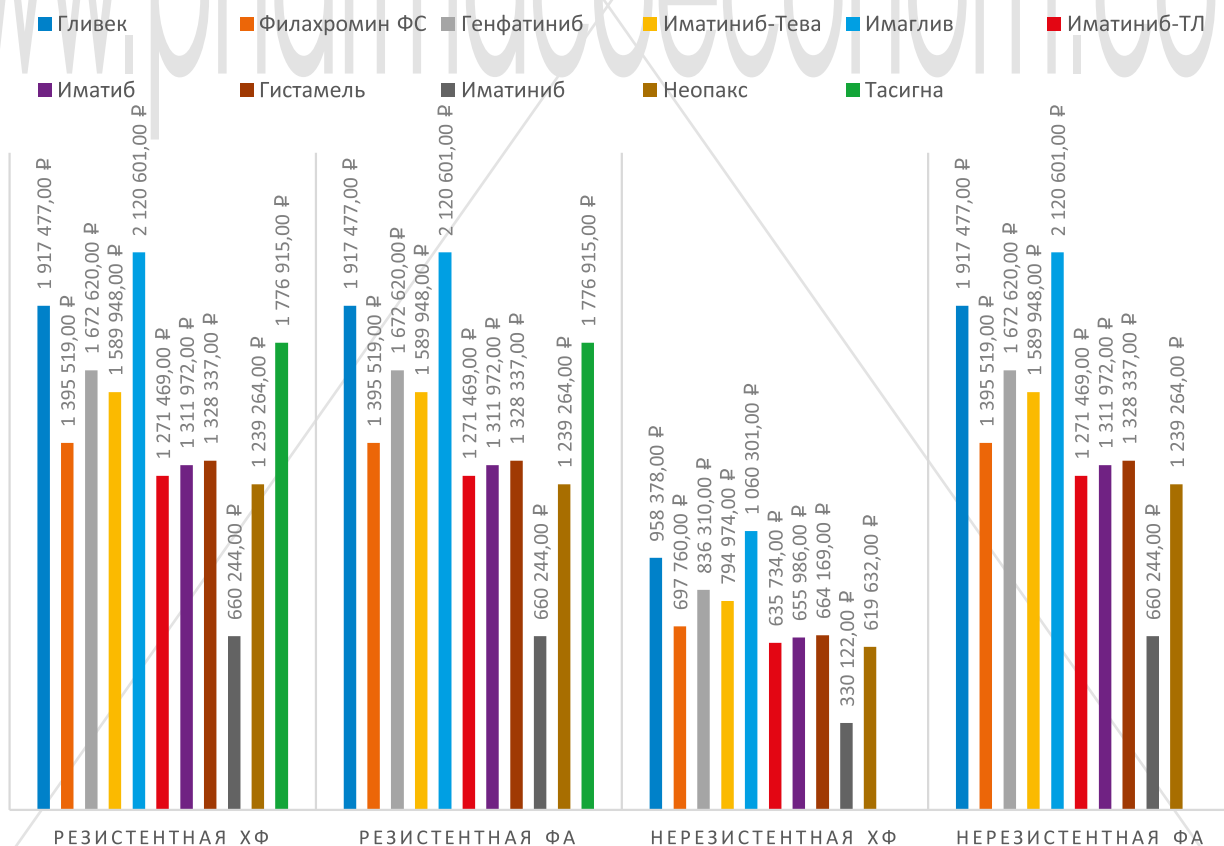
учетом формы выпуска лекарственных препаратов. Стоимость годового курса фармакотерапии ИТК в соответствии с формулой (1) определялась как произведение стоимости одной таблетки (капсулы) препарата и их количества, требуемого на год. При этом, анализ затрат был проведен отдельно для аукционных цен и зарегистрированных предельных цен.

*Стоимость годового курса терапии ИТК на основании зарегистрированных цен<sup>1</sup>*

Стоимость годового курса терапии ЛП иматиниб одного пациента с нерезистентной формой ХМЛ в ХФ при суточной дозе 400 мг составляет 958738 руб., 697760 руб., 836310 руб., 794974 руб., 1060301 руб., 635734 руб., 655986 руб., 664169 руб., 330106 руб. и 619632 руб. для ЛП Гливек, Филахромин ФС, Генфатиниб, Иматиниб-Тева, Имаглив, Иматиниб-ТЛ, Иматиб, Гистамель, Иматиниб, Неопак соответственно (рисунок 2). Стоимость годового курса терапии ЛП иматиниб одного пациента с резистентной формой ХМЛ в ХФ (а также в продвинутых стадиях – ФА/БК) при суточной дозе 800 мг составляет 1917477 руб., 1395519 руб., 1672620 руб., 1589948 руб., 2120601 руб., 1271469 руб., 1311972 руб., 1328337 руб., 660244 руб. и 1239264 руб. для ЛП Гливек, Филахромин ФС, Генфатиниб, Иматиниб-Тева, Имаглив, Иматиниб-ТЛ, Имаглив, Гистамель, Иматиниб, Неопак соответственно (рисунок 2). Стоимость годового курса терапии ЛП Тасигна (нилотиниб) на одного пациента с резистентной формой ХМЛ как в ХФ, так и в ФА/БК равна 1776915 руб. (рисунок 2).

Также были рассчитаны затраты на годовой курс терапии препаратами иматиниб и нилотиниб на основе аукционных цен (в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами для иматиниба и в рамках региональной льготы для нилотиниба). При этом, средняя цена мг иматиниба составила 2,17 руб., а нилотиниба 6,00 руб. [2,3] Годовые затраты на курс иматиниба при суточной дозе 400 мг и 800 мг на одного пациента соответственно составили 316 820 руб. и 633 640 руб.; курсовая стоимость нилотиниба при суточной дозе 800 мг на одного пациента в год составила 1 752 000 руб.

**Рисунок 2.** Затраты на годовой курс терапии одного пациента препаратами иматиниб и нилотиниб на основе зарегистрированных предельных цен



<sup>1</sup>Из расчета исключены формы выпуска препаратов иматиниба 400мг, в связи с тем, что с одной стороны данные формы выпуска практически не используются, а с другой стороны они характеризуются значительно большей стоимостью в расчете на мг действующего вещества в сравнении с формами выпуска по 100мг, что оказывает значительное влияние на конечный результат.

**Результаты анализа «затраты-эффективность»**

Результаты анализа «затраты-эффективность», проведенного в соответствии с изложенной выше методикой на основании критерия эффективности достижения молекулярного ответа на второй год терапии 1% пациентов и рассчитанных затрат (с использованием цен ЖНВЛП) на фармакотерапию ИТК каждым из ЛП показали, что Тасигна характеризуется самым низким значением коэффициента «затраты-эффективность», предоставляя наименьшую стоимость достижения целевого результата лечения. Так, коэффициент «затраты-эффективность» с учетом дисконтирования для Тасигны составил 118055, в то время как для ЛП Гливек, Филахромин ФС, Генфатиниб, Иматиниб-Тева, Имаглив, Иматиниб-ТЛ, Иматиб, Гистамель, Иматиниб и Неопакс соответственно 774980, 564022, 676017, 642604, 857076, 513885, 530255, 536870, 266849 и 500869 (рисунок 3). Полученные результаты анализа «затраты-эффективность» выдерживали однофакторный анализ чувствительности при изменении фактора стоимости ЛП Тасигна в диапазоне +20%.

**Результаты анализа «влияния на бюджет»**

Анализ «влияния на бюджет» был проведен в соответствии с изложенной выше методикой. В настоящей статье результаты анализа «влияния на бюджет» представлены на временной горизонт 1 год. При этом, в процессе анализа были рассмотрены с учетом возможностей к оптимизации шесть случаев: по три случая были рассчитаны на основе зарегистрированных предельных отпускных цен и на основе аукционных цен (таблица 3). Использование как зарегистрированных предельных отпускных цен, так и аукционных цен, обосновывалось тем, что зарегистрированные предельные отпускные цены позволяют сравнить альтернативные схемы терапии – иматиниб и нилотиниб – в рамках сопоставимых цен (т.к. нилотиниб на данный момент не включен в перечень лекарственных средств, закупаемых в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами); использование аукционных цен на иматиниб делает возможным соотнесение полученных результатов с фактическим выделяемым на лечение пациентов с ХМЛ государственным бюджетом. Последний в 2014 году составил, учитывая программу обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами и региональную льготу, 4,53 млрд. руб. [3,17].

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, годовой бюджет на терапию пациентов с ХМЛ только препаратами иматиниба (сценарий 2), рассчитанный на основе зарегистрированных предельных отпуск-

ных цен, составил 6,583 млрд. руб. При этом, с позиции терапии были учтены доли отдельных торговых наименований ЛС иматиниба, которые назначались пациентам в рамках государственного финансирования в 2014 году [3]: Гливек получали 17,59% пациентов, Генфатиниб – 30,77%, Филахромин ФС – 41,84%, Неопакс – 4,65%, Иматиб – 2,72%, Гистамель – 1,59%, Иматиниб-Тева – 0,84%.

В то же время, при переводе всех пациентов во второй линии на нилотиниб с его теоретическим потреблением (12,1 уп. в год на пациента) (сценарий 1), при неизменном распределении в закупке ТН иматиниба, бюджет на лечение ХМЛ составил 7,139 млрд. руб. или увеличился на 8,45% в сравнении со сценарием 2. При назначении нилотиниба лишь 50% пациентов во второй линии бюджет составил 6,861 млрд. руб. или увеличился на 4,23% в сравнении со сценарием 2. Переход от фактического распределения препаратов иматиниба к прогнозируемому, при котором предполагается закупка наиболее дешевого препарата (Иматиниб) при назначении нилотиниба 100% пациентов во второй линии, потребует бюджета на лечение всех пациентов с ХМЛ в размере 5,034 млрд. руб. или сэкономит 23,52% средств бюджета сценария 2.

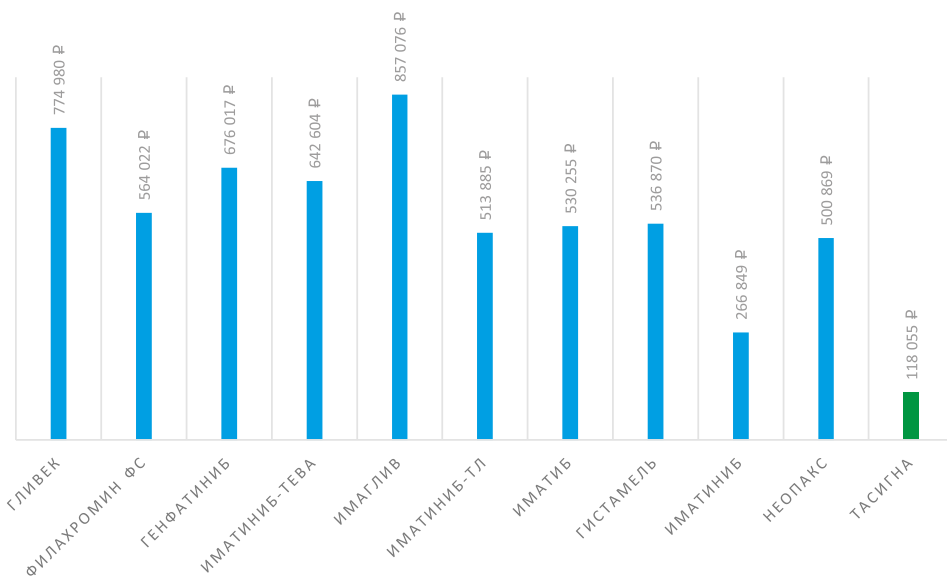
Результаты анализа «влияния на бюджет», проведенного на основе аукционных цен, показали следующее: годовой бюджет на лечение всех пациентов с ХМЛ иматинибом (сценарий 2) составил 2,929 млрд. руб.

Годовой бюджет на лечение всех пациентов с ХМЛ, при условии перевода всех пациентов во второй линии на нилотиниб (сценарий 1) с его теоретическим потреблением (12,1 уп. в год), составил 4,914 млрд. руб., превысив бюджет сценария 2 на 1,985 млрд. руб. С другой стороны, расчет бюджета по сценарию 1 с учетом реального потребления нилотиниба, при котором в год на пациента приходится в среднем 9 уп.<sup>2</sup>, составил 4,115 млрд. руб., а при назначении нилотиниба лишь 50% пациентам во второй линии бюджет сценария 1 составил 3,522 млрд. руб.

Рассчитанные на основе аукционных цен значения бюджета сценария 1 были соотнесены с реальным бюджетом на закупку препаратов ИТК в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами и региональной льготы. Как следует из таблицы 3, бюджеты для всех рассмотренных ситуаций включения препарата нилотиниб в терапию пациентов с ХМЛ для второй линии при реальном потреблении нилотиниба, не превышают фактические расходы консолидированного государственного бюджета.

**Рисунок 3.** Результаты анализа «затраты-эффективность»

**СЕР - СТОИМОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ 1% ПАЦИЕНТОВ (НЕ ИМЕВШИХ БМО НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ) МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА ЧЕРЕЗ 2 ГОДА ЛЕЧЕНИЯ**



<sup>2</sup>Полученная разница между теоретическим и реальным потреблением препарата нилотиниб объясняется тем, что постановка диагноза всем пациентам, а, соответственно, и начало лечения происходит не в один момент времени: пациенты поступают в течение всего года и требуют разного количества препарата в течение календарного года. Также различия между теоретическим и реальным потреблением препарата могут быть обусловлены возникающими при его приеме побочными эффектами 3-4 степени тяжести, при развитии которых, согласно национальным рекомендациям, требуется или снижение дозировки, или временное прекращение приема препарата. Данные по реальному потреблению препаратов иматиниба не были доступны, по этой причине бюджет сценария 1 при реальном потреблении нилотиниба сравнивался с фактическим бюджетом на лечение ХМЛ.

**Заключение**

Таким образом, препарат нилотиниб в сравнении с ЛС иматиниб характеризуется как строго-предпочтительный с позиции анализа «затраты-эффективность», обладая меньшим значением коэффициента «затраты-эффективность». Анализ «влияния на бюджет» показал, что перевод всех пациентов в России во второй линии терапии ХМЛ с иматиниба на нилотиниб при его теоретическом потреблении сопровождается ростом федерального бюджета (относительно сценария 2) на 1,985 млрд. руб. При учете реального потребления нилотиниба бюджет сценария 1 не превышает фактических суммарных средств, затрачиваемых на лечение ХМЛ в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами и региональной льготы.

**Список литературы:**

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко. 2014.
2. Туркина А.Г. и др. «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы» Эффективная фармакотерапия. 10/2015
3. Данные IMS Health 2014
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 01.2015.
5. Kantarjian Hagop M., Giles Francis J., Bhatta Kapil N. et al. Nilotinib in effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after Imatinib resistance or intolerance: 24-months follow-up results. Blood 2011; 27:1141-1145
6. Deininger et al., Blood. 2009; 114 [abstract 1126].
7. Switching To Nilotinib In Patients (pts) With Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) With Suboptimal Cytogenetic Response (CyR) On Imatinib: First Results Of The LASOR Trial. Jorge E. Cortes, Carmino Antonio De Souza, Jose Luis Lopez, Manuel Ayala, Eduardo Bullorsky, Xiaojun Huang, Sandip Shah, K. Govind Babu, Tomasz Sacha, Israel Bendit, Zhizhou Liang, Tina Owugah, Prasanna Kumar Nidamarthy, Tomasz Szczudlo, Carmen Piccolo, and Philipp D. le Coutre. 2013.
8. H.M.Kantarjian, A.Hochhaus, G.Saglio, C.De Souza, I.W.Flinn et all. Nilotinib

versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncology. 2011; 12:841-5

9. R.A.Larson,A.Hochhaus, T/P/Hughes, R.E.Clark et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly dignosed Ph chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia (2012); 2197-2203.
10. Saglio Giuseppe, Kim Dong-Wook, Issaragrisi Surapol et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. NEJM 2010; 362:2251-2559
11. Saglio G, et al. Blood 2013; 92: 122 (21)
12. Hughes TP, Lipton JH, Leber B, et al. Complete molecular response (CMR) rate with nilotinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) without CMR after 2 years on imatinib: preliminary results from the randomized ENESTcmr trial of nilotinib 400 mg twice daily (BID) vs imatinib. In: Proceedings from the American Society of Hematology- 53rd Annual Meeting;December 10-13, 2011;San Diego, CA. Abstract 606
13. Хабриев Р.У., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М. 2011.
14. Ягудина Р.И., Новиков И.В., Серпик В.Г. Информационный поиск при проведении фармакоэкономических исследований.// Фармакоэкономика современная фармакоэкономика и эпидемиология №3, 2012, стр. 3-7
15. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S,Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. Leukemia. 2013 Jan;27(1):107-12.
16. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №2. - С.23-27
17. Электронный портал государственных закупок [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://zakupki.gov.ru>.
18. Приказ МЗСР РФ от 14 ноября 2007 г. N 704 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами»

Таблица 3. Результаты анализа «влияния на бюджет» на 1 год на всю популяцию пациентов

Цены	Уровень пенетрации нилотинибом	Потребление препаратов ИТК	Оптимизация закупки иматиниба	Бюджет сценария 1 (нилотиниб + иматиниб), млн. руб.	Бюджет сценария 2 (только иматиниб), млн. руб.	Изменение бюджета сценария 1 по отношению к бюджету сценария 2, млн. руб.	Изменение бюджета сценария 1 по отношению к бюджету сценария 2, %	Изменение бюджета сценария 1 по отношению к совокупному бюджету на закупку препаратов ИТК
Зарегистрированные предельные	100%	Теоретическое	Фактическая	7139	6583	391 (дополнительные затраты)	8,45	-
	50%			6861	6583	195 (дополнительные затраты)	4,23	-
	100%	Оптимизированная	5034	6583	2621 (экономия средств)	23,52	-	
Аукционные	100%	Теоретическое		4914	2929	1985 (дополнительные затраты)	67,75	дополнительные затраты 8,50%
	100%	Реальное		4115				Экономия 9,16%
	50%			3522				Экономия 22,25%

Данное фармакоэкономическое исследование и публикация статьи выполнены при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия). Сотрудники ООО «Новартис Фарма» не принимали участия в написании данной статьи и не несут ответственности за ее содержание. Мнение ООО «Новартис Фарма» может не совпадать с мнением авторов статьи и редакции. 372515/HEOR/A4/0215/2000