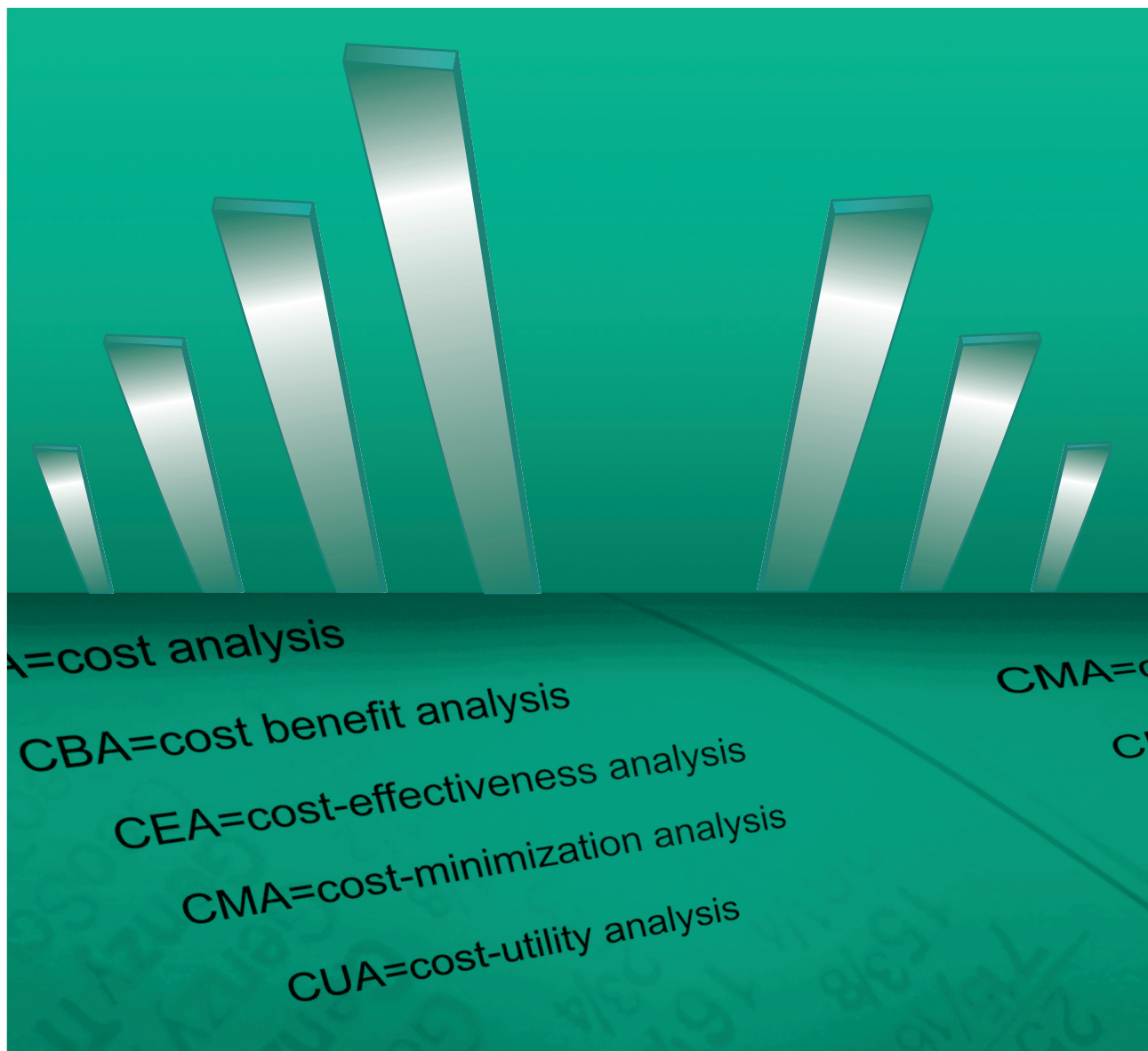


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2020 Vol. 13 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени
- Фармакоэкономическая эффективность химиотерапии злокачественных новообразований бронхов и легкого
- Лекарственное обеспечение и оценка технологий здравоохранения во Франции

№1
Том 13
Информационно-репринт
2020



Фармакоэкономическая эффективность применения препарата атезолизумаб в сравнении с другими ингибиторами PD-1 у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого после предшествующей химиотерапии

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.^{2,3}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт)

(ул. Миклухо-Маклая, д. 10/3, Москва 117198, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный переулок, д. 5А, Москва 105064, Россия)

³ Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»

(ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, Москва 111024, Россия)

Для контактов: Зырянов Сергей Кенсаринович, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить фармакоэкономическую эффективность применения препарата атезолизумаб (ингибитор PD-L1) в сравнении с другими ингибиторами контрольных точек (ингибиторы PD-1) у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективный анализ литературных данных и моделирование. На основании расчетов, проведенных в модели, построенной на базе программного обеспечения Microsoft Excel, проведен анализ минимизации затрат на применение сравниваемых препаратов, обладающих сопоставимой эффективностью, оценено влияние на бюджет системы здравоохранения при обеспечении всех пациентов с НМРЛ, в настоящее время обеспечиваемых ингибиторами PD-1 во второй и третьей линии, препаратом атезолизумаб. Для расчетов использовали зарегистрированные цены согласно государственному реестру предельных отпускных цен, средневзвешенная предельная оптовая надбавка – по данным Федеральной антимонопольной службы (ФАС).

Результаты. В анализе минимизации затрат препарат атезолизумаб показывает большую клинико-экономическую эффективность – его применение позволяет снизить затраты на 28,6% за 3 года в сравнении с применением ниволумаба, и на 31,3% в сравнении с применением пембролизумаба во второй и третьей линии терапии НМРЛ. Анализ влияния на бюджет показал, что если бы все 848 пациентов, в настоящее время получающие ингибиторы PD-1/PD-L1 во второй и третьей линии терапии НМРЛ, изначально были обеспечены атезолизумабом, это позволило бы снизить нагрузку на бюджет за 3 года на 21,90%, или на 664,25 млн руб.

Заключение. Применение препарата атезолизумаб является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным по сравнению с применением ниволумаба и пембролизумаба и позволит снизить расходы на ингибиторы PD-1/PD-L1 во второй и третьей линии терапии НМРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Распространенный немелкоклеточный рак легкого, вторая линия терапии, третья линия терапии, ингибиторы контрольных точек, ингибиторы PD-1/PD-L1, атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, минимизация затрат, влияние на бюджет.

Статья поступила: 31.01.2020 г.; **в доработанном виде:** 02.03.2020 г.; **принята к печати:** 26.03.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая эффективность применения препарата атезолизумаб в сравнении с другими ингибиторами PD-1 у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого после предшествующей химиотерапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (1): 5-12. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.5-12.

Pharmacoeconomic efficacy of atezolizumab compared with other PD-1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer after chemotherapy

Zyryanov S.K.¹, Diyakov I.N.^{2,3}

¹ Peoples' Friendship University Of Russia (10/3 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia)

² Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov (5A Malyy Kazennyy pereulok, Moscow 105064, Russia)

³ Scientific and Practical Center for the Study of the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics (50, bld. 2 Aviamotornaya Str., Moscow 111024, Russia)

Corresponding author: Sergey K. Zyryanov, e-mail: serguei_kensarin@hotmail.ru

SUMMARY

Aim: to evaluate the pharmacoeconomic efficacy of the application of the atezolizumab (PD-L1 inhibitor) preparation compared with other control point inhibitors (PD-1 inhibitors) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy.

Materials and methods. Study design included a retrospective analysis of literature data and modeling. Based on the calculations conducted in a Microsoft Excel model, we analyzed the effect of minimizing costs on using comparable drugs with comparable efficacy; we evaluated how the provision of all patients with NSCLC will impact the health system budget taking into consideration the fact that all these patients are currently provided with PD-1 inhibitors in the second and third lines and with the atezolizumab preparation. For calculations, we used the prices stated in the state register of maximum selling prices; the weighted average maximum wholesale premium was calculated according to the Federal Antimonopoly Service (FAS).

Results. In the analysis of cost minimization, atezolizumab proved itself to be highly clinically and economically effective. It allowed reducing the costs by 28.6% over 3 years compared with the use of nivolumab, and by 31.3% compared with the use of pembrolizumab in the second- and third-line NSCLC treatment regimen. Analysis of the impact on the budget showed that if all 848 patients currently receiving PD-1/PD-L1 inhibitors in the second- and third-line NSCLC treatment regimens had been initially provided with atezolizumab, this would have reduced the pressure on budget by 21.90% or 664.25 million rubles for 3 years.

Conclusion. The use of the atezolizumab preparation is pharmacoeconomically reasonable and appropriate in comparison with the use of nivolumab and pembrolizumab. It will allow reducing the cost of PD-1/PD-L1 inhibitors in the second- and third-line NSCLC treatment regimens.

KEY WORDS

Common non-small cell lung cancer, second line of therapy, third line of therapy, control point inhibitors, PD-1/PD-L1 inhibitors, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, cost minimization, budget impact.

Received: 31.01.2020; **in the revised form:** 02.03.2020; **accepted:** 26.03.2020.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this publication.

For citation

Zyryanov S.K., Diyakov I.N. Pharmacoeconomic efficacy of atezolizumab compared with other PD-1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer after chemotherapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (1): 5-12 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.5-12.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Рак легкого – острейшая проблема современной онкологии. По заболеваемости он занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В России в 2018 г. заболеваемость раком трахеи, бронхов и легкого составила 61 686 человек, или 42,01:100 000 населения, что составило 9,9% от всех онкологических заболеваний. Структура смертности от злокачественных новообразований мужского и женского населения имеет существенные различия. Среди мужчин 25,9% случаев смерти от онкологических заболеваний обусловлены раком трахеи, бронхов, легкого. Среди женщин этот показатель составляет 7,3%. Суммарно от этой патологии в 2018 г. умерли 50 774 человек, что составило 17,3% всех случаев смерти, ассоциированных с онкологическими заболеваниями. Таким образом, каждый шестой больной как среди общего числа вновь зарегистрирован-

ных онкологических больных, так и среди умирающих от этих болезней имеют рак трахеи, бронхов или легкого. От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака молочной железы и толстой кишки, вместе взятых [1]. НМРЛ составляет подавляющее большинство случаев рака легкого [2].

Основной целью лечения онкологического заболевания является увеличение продолжительности жизни пациента – общей выживаемости. Второстепенная цель терапии – увеличение продолжительности жизни пациента без прогрессии заболевания. Режимы химиотерапии при НМРЛ зависят от стадии опухолевого процесса и линии терапии. Распространенная форма относится к терминальным стадиям заболевания. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии, утвержденных Министерством здравоохранения РФ [2], в первой линии терапии таких пациентов применяют двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с эпопозидом, ви-

норелбином, гемцитабином, таксанами и пеметрекседом, которые могут увеличивать продолжительность жизни, улучшать ее качество и эффективно контролировать симптомы заболевания.

При прогрессировании заболевания на фоне первой линии терапии показана вторая линия химиотерапии. Ее применение может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных больных. Оценку эффекта лечения выполняют каждые 6-8 недель (предпочтительный метод – компьютерная томография). Пациентам в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0-1 балл) с немелкоклеточным раком без активирующих мутаций возможно назначение доцетаксела ослабленным больным (состояние по шкале ECOG 2 балла) – монотерапии пеметрекседом, гемцитабином или винорелбином до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в первой линии. Предпочтительным является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител ниволумаба, пембролизумаба или атезолизумаба. Ниволумаб применяют у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ [3]. Пембролизумаб назначают больным с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток [4]. Атезолизумаб применяется у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ [5]. При назначении ниволумаба или атезолизумаба во второй и третьей линии терапии исследования экспрессии PD-L1 не требуется [2].

Таким образом, в настоящее время из ингибиторов PD-1/PD-L1, применяемых для иммунотерапии терапии НМРЛ, рекомендовано три препарата: ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб. Все они входят в перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов и их применение может обеспечиваться за счет бюджетных средств. С учетом ограниченности финансирования системы здравоохранения при выборе препарата важное значение имеет не только его эффективность, но и стоимость терапии при его использовании. Таким образом, целесообразно сопоставить клиническую эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 и затраты, ассоциированные с их применением, с целью выбора альтернативы, наиболее эффективной с фармакоэкономической точки зрения.

Исходя из этого, целью проводимой работы была оценка фармакоэкономической эффективности применения препарата атезолизумаб (ингибитор PD-L1) в сравнении с другими ингибиторами контрольных точек (ингибиторы PD-1) у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Описание сравниваемых лекарственных препаратов (ЛП)

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие

между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, и выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузии [4].

Препарат ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой гибели клеток (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) и выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенной инфузии [3].

Атезолизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело IgG1 с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2 [5].

Информационный поиск

Исследования с прямыми сравнениями PD-1/PD-L1 при НМРЛ не проводились. В работе использовали данные метаанализов клинических исследований, сравнивающих эффективность различных режимов терапии НМРЛ. В процессе информационного поиска был выбран сетевой метаанализ Créquit P. et al. (2017) [6], оценивающий сравнительную эффективность и безопасность режимов терапии второй линии распространенного НМРЛ с диким типом или неизвестным статусом экспрессии рецептора эпидермального фактора роста [6]. Метаанализ включал 102 рандомизированных клинических исследования, охвативших суммарно 36 058 пациентов (62% мужского пола, медиана возраста – 61 год, 81% – с IV стадией рака, 80% – курильщики и 92% – состояние по шкале ECOG 0-1). Авторы представили раздельно результаты анализа эффективности и безопасности (регистрационный номер исследования: PROSPERO (CRD42015017592)).

Сопоставление эффективности сравниваемых препаратов проводили по первичным и вторичным конечным точкам: выживаемости без прогрессирования (Progression-Free Survival – PFS) и общей выживаемости (Overall survival – OS). В **таблице 1** приведены значения HR (hazard ratio – отношение угроз), полученные при непрямом сравнении пембролизумаба и ниволумаба с атезолизумабом, опубликованные в метаанализе Créquit P. et al. (2017) [6].

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что 95% CI (ДИ – доверительный интервал) HR для OS и PFS при непрямом сравнении пембролизумаба и ниволумаба с атезолизумабом пересекает 1, что свидетельствует о сопоставимой эффективности сравниваемых препаратов. Сходная картина наблюдается и для 95% ДИ HR для PFS. Таким образом, эффективность сравниваемых препаратов сопоставима, что позволяет использовать для клинко-экономического анализа минимизацию затрат.

Анализ минимизации затрат

В проводимом анализе учитывались только прямые медицинские затраты на применение сравниваемых режимов терапии,

Таблица 1. Результаты непрямого сравнения анализируемых препаратов согласно сетевому метаанализу Créquit P. et al. (2017) [6].

Table 1. Results of indirect comparison of the analyzed preparations according to the network meta-analysis by Créquit P. et al. (2017) [6].

Сравниваемые альтернативы и направление сравнения	Критерий эффективности	HR (OS, PFS)	95% CI	Клиническая эффективность
Пембролизумаб → Атезолизумаб	Общая выживаемость (OS)	1,03	0,77–1,36	Сопоставима
	Выживаемость без прогрессирования (PFS)	1,07	0,69–1,68	Сопоставима
Ниволумаб → Атезолизумаб	Общая выживаемость (OS)	1,06	0,82–1,37	Сопоставима
	Выживаемость без прогрессирования (PFS)	1,21	0,83–1,79	Сопоставима



Рисунок 1. Модель Маркова для оценки эффективности второй и третьей линии терапии НМРЛ.

Примечание. НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого.

Figure 1. Markov model for evaluating the effectiveness of second and third line therapy for NSCLC.

Note. NSCLC – non-small cell lung cancer.

включающие затраты на сравниваемые лекарственные препараты, препарат доцетаксел, на который пациентов переводят при прогрессии на второй линии терапии, и прямые затраты на пребывание пациента в дневном стационаре для введения препаратов (см. ниже). Анализ проводили в соответствии с моделью Маркова, представленной на **рисунке 1**.

Описание и допущения модели

Модель учитывает переходы между тремя состояниями:

- **Вторая линия терапии распространенного НМРЛ** – пациенты получают сравниваемые режимы терапии второй и третьей линии (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб) до момента прогрессии. Компоненты затрат включают лекарственные затраты на сравниваемые режимы терапии и затраты на дневной стационар для введения лекарственных средств.

- **Прогрессия.** Перевод на доцетаксел – пациенты, у которых наступила прогрессия на терапии второй и третьей линии, переводятся на доцетаксел и получают его в соответствии с указанным режимом терапии. Затраты включают только стоимость терапии доцетакселом.

- **Смерть** – третье состояние в модели, учитывает пациентов с летальным исходом. Переход в состояние «Смерть» означает выход из анализа. Затраты, ассоциированные с летальным, исходом не учитываются.

Продолжительность марковского цикла составила четыре недели. Вероятность пребывания пациента в одном из состояний модели в каждом марковском цикле рассчитывали с использованием экспоненциальной функции, как описано ниже. Исходные значения эффективности для моделирования были взяты из клинических исследований (см. табл. 1).

Сравниваемые препараты сопоставимы по эффективности. В то же время HR как для общей выживаемости, так и для выживаемости без прогрессирования отличны от 1, что учитывалось при расчете этих показателей для сравниваемых препаратов в рамках модели. В качестве базовых показателей в расчетах использовали значения медиан общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при лечении пациентов с НМРЛ при использовании атезолизумаба, полученные в исследовании Rittmeyer A. et al. (2017) [7] – 13,8 мес. и 2,8 мес. соответственно. При этом общая выживаемость через 12 месяцев составила 55%. Поскольку HR не равен 1, проводили коррекцию значений показателей эффективности (выживаемость без прогрессии и общая выживаемость) для ниволумаба и пембролизумаба относительно значений для атезолизумаба, приведенных выше. Для этого вероятность выживаемости при применении атезолизумаба умножали на значение HR в сравнении с атезолизумабом. В отношении об-

щей выживаемости в качестве базовых использовали значения выживаемости пациентов через 12 месяцев терапии в процентах. Исходные данные по выживаемости без прогрессии при терапии атезолизумабом приведены в медианных значениях в месяцах, в связи с чем их требовалось представить в виде вероятности (процента выживших пациентов). Для этого проводили прогнозирование вероятности пребывания пациентов в состояниях модели для каждого марковского цикла с использованием экспоненциальной функции. Показатели эффективности, выраженные в месяцах, пересчитывали на число марковских циклов (4 недели) из расчета, что 52 недели = 12 месяцев. Затем определяли коэффициент прогрессирования (k) по формуле:

$$k = -LN(0,5)/Ef, \quad (1)$$

где k – коэффициент прогрессирования, Ef – значение эффективности в четырехнедельных марковских циклах (натуральный логарифм от 0,5 использовали, поскольку показатели эффективности выражены в медианах значений).

Полученный коэффициент использовали для расчета доли пациентов, находящихся в состоянии «выживание без прогрессии» или «выживание», рассчитываемой по формуле (2):

$$P = EXP(-k \times C), \quad (2)$$

где P – вероятность пребывания пациента в заданном состоянии (выживание без прогрессии, выживание), k – коэффициент прогрессирования, рассчитанный выше, C – номер марковского цикла (значения от 0 до 38, 1 год – 13 четырехнедельных циклов).

Вероятность пребывания в состоянии «выживание без прогрессии» или «выживание» определяли для каждого марковского цикла и пересчитывали на среднее значение за год.

Для проведения коррекции значений общей выживаемости и выживаемости без прогрессии использовали временной горизонт 1 год. Определяли процент пациентов, в состоянии «выживание без прогрессии» и «выживание» по прошествии 13 марковских циклов и затем умножали это значение на соответствующее значение HR (формула (3)).

$$P_b = P_a \times HR_{b/a}, \quad (3)$$

где P_b – вероятность выживания на препарате сравнения, P_a – вероятность выживания на атезолизумабе, $HR_{b/a}$ – HR выживания при применении препарата сравнения в сравнении с применением атезолизумаба.

Полученные скорректированные значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессии использовали для прогнозирования этих показателей на каждом марковском цикле в рамках трехлетнего горизонта анализа. Для этого определяли коэффициент прогрессирования по формуле (4):

$$k = -LN(P_b)/13, \quad (4)$$

где k – коэффициент прогрессирования, P_b – вероятность выживания на препарате сравнения, 13 – число марковских циклов, для которых было рассчитана вероятность выживания.

Полученный коэффициент использовали для расчета доли пациентов, находящихся в состоянии «выживание без прогрессии» или «выживание», рассчитываемой по формуле (2).

Режимы терапии сравниваемыми препаратами приведены в **таблице 2**. Препарат атезолизумаб применяется в фиксированной дозировке, независимо от массы тела больного. Суточную дозу препаратов сравнения подбирали с учетом массы пациентов, в результате чего расходовался не весь объем препарата. Расчет проводили для пациентов с массой 70–80 кг. Согласно инструкциям по применению препаратов ниволумаб и пембролизумаб [3,4], неиспользованный остаток препарата во флаконе выбрасывается. В связи с этим при оценке количества препарата на одно введение учитывали число расходуемых флаконов (см. табл. 2).

Введение перечисленных препаратов проводят в течение 30–60 мин. под контролем врача, в связи с чем на момент введения препарата пациентам потребуется госпитализация в дневной стационар.

Таким образом, при проведении клинко-экономического анализа учитывали следующие прямые медицинские затраты:

- прямые лекарственные затраты на терапию пациентов с использованием сравниваемых препаратов (стоимость сравниваемых лекарственных средств);
- прямые медицинские затраты на дневной стационар для введения препарата.

Стоимость дневного стационара онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии (рак легкого), согласно приложению 10.1 к тарифному соглашению системы обязательного медицинского страхования по г. Москве на 2019 г., составляет 6094,17 руб. [8]. Это значение использовалось для расчета затрат на введение препаратов.

При расчетах затрат на лекарственную терапию использовали зарегистрированные цены на лекарственные средства с учетом 10% НДС и средней оптовой надбавкой 11,98%. Стоимость анализируемых препаратов представлена в **таблице 3**. Для препаратов атезолизумаб, ниволумаб и пембролизумаб указана цена за упаковку. Для препарата доцетаксел существует много дженерических препаратов, выпускаемых в разных дозировках, в связи с чем высчитывалась стоимость 1 мг вещества для каждой из зарегистрированных упаковок и в расчетах использовалась медиана полученных значений (согласно требованиям постановлений 871 и 1283) [9–12].

Стоимость терапии для атезолизумаба и пембролизумаба рассчитывали на 3-недельный курс химиотерапии, для ниволумаба – на 2-недельный (одно введение), определяли среднюю стоимость одной недели цикла и пересчитывали на 4-недельный марковский

цикл. Затраты на тестирование на PD-L1 статус для пембролизумаба не учитывали.

Затраты на один марковский цикл рассчитывали, перемножая число (долю) пациентов, получающих терапию, на средние затраты на терапию за один марковский цикл с учетом дисконтирования 5% в год. Дисконтирование рассчитывали с шагом в один марковский цикл (4 недели). Средневзвешенные затраты за год определяли, суммируя затраты за входящие в него марковские циклы.

Расчет показателя минимизации затрат (*CMR – Cost minimization ratio*) на лекарственную терапию пациентов при замене пембролизумаба или ниволумаба на атезолизумаб проводили согласно формуле:

$$CMR = DC2 - DC1, \quad (5)$$

где *DC2* – прямые затраты на рассматриваемый режим терапии (атезолизумаб), *DC1* – прямые затраты на режим терапии сравнения (ниволумаб или пембролизумаб), *CMR* – показатель минимизации затрат.

Полученная разность представляла собой разницу в затратах на лекарственное лечение пациентов с использованием атезолизумаба и препарата сравнения и показывала объем сэкономленных средств при использовании атезолизумаба вместо препарата сравнения.

При оценке влияния на бюджет определяли размер целевой популяции. С этой целью было рассчитано число пациентов, с НМРЛ получающих в настоящее время терапию второй и третьей линии ингибиторами PD-1/PD-L1. Для этого рассчитывали количество препаратов, закупленное за один полный год (2018). Согласно маркетинговому исследованию среди всего объема закупаемых ингибиторов PD-1/PD-L1 на лечение НМРЛ идет 0,07 (7%) атезолизумаба, 0,52 (52%) пембролизумаба и 0,4 (40%) для ниволумаба. С учетом этих значений пересчитывали число упаковок препа-

Таблица 2. Режимы терапии сравниваемых препаратов для лечения НМРЛ во второй и третьей линии.

Table 2. Therapy regimens of the compared preparations for the NSCLC treatment in the second and third lines.

Схема терапии	Режим применения препаратов	Число флаконов препаратов на одно введение
Атезолизумаб	1200 мг каждые 3 недели	1 флакон 1200 мг
Ниволумаб	3 мг/кг массы тела каждые 2 недели	2 флакона по 100 мг, 1 флакон по 40 мг
Пембролизумаб	2 мг/кг каждые 3 недели	2 флакона по 100 мг
Доцетаксел	75 мг 1 м ² поверхности тела каждые 3 недели	–

Таблица 3. Стоимость анализируемых препаратов.

Table 3. The cost of the analyzed preparations.

Препарат	Лекарственная форма, упаковка	Зарегистрированная цена упаковки, руб.	Стоимость упаковки с НДС 10% и средней торговой надбавкой 11,98%, руб.
Атезолизумаб (Тецентрик)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1200 мг	215930,09	265978,37
Ниволумаб (Опдиво)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг	78988,51	97296,47
	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 40 мг	31595,11	38918,22
Пембролизумаб (Китруда)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг	154977,5	190898,18
Доцетаксел	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	300,6*	370,27*

* Стоимость 1 мг вещества (медианное значение среди зарегистрированных цен).

* Cost of 1 mg of substance (median value among the registered prices).

ратов, использованных для терапии НМРЛ. Поскольку пациент получает препарат не полный год, а только до прогрессии заболевания, число пациентов рассчитывали исходя из средневзвешенной годовой потребности в препарате.

В настоящее время все три анализируемые препарата включены в ЖНВЛП. Однако поскольку атезолизумаб был включен в перечень только в конце 2018 г., его доля в объеме ингибиторов PD-1/PD-L1, закупленных для лечения НМРЛ в 2018 г., незначительна. При анализе влияния на бюджет в качестве текущего режима терапии было принято обеспечение сравнимаемыми препаратами числа пациентов, соответствующего рассчитанному распределению пациентов по препаратам. В качестве альтернативного режима терапии рассматривали изначально применение вместо ниволумаба и пембролизумаба атезолизумаба у всех пациентов.

Горизонт исследования для анализа минимизации затрат и анализа влияния на бюджет был одинаковым и составил 3 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Исходные значения медиан выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для препарата атезолизумаб, использованные для расчета значений для моделирования, составили:

2,8 и 13,8 месяцев соответственно, выживаемость через 12 месяцев составила 55%. Рассчитанные значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессии для сравниваемых препаратов, скорректированные с учетом HR, приведены в **таблице 4**.

В **таблице 5** приведен расчет затрат на один марковский цикл (4 недели) при использовании сравниваемых режимов терапии. В **таблице 6** показаны средневзвешенные затраты на одного пациента по годам и суммарно за 3 года.

Как видно из приведенных данных, суммарные затраты на лечение пациентов атезолизумабом ниже таковых при применении ниволумаба и пембролизумаба. В **таблице 7** приведены результаты расчета показателя минимизации затрат при применении сравниваемых режимов терапии. Полученные данные свидетельствуют о большей клинико-экономической эффективности препарата атезолизумаб в сравнении с ниволумабом и пембролизумабом во второй и третьей линии терапии распространенного НМРЛ.

В рамках анализа влияния на бюджет определяли размер целевой популяции пациентов. Согласно данным IMS за 2018 г. было приобретено 1175 упаковок препарата атезолизумаб, 28705 упаковок препарата ниволумаб (27815 упаковок по 100 мг и 890 упаковок по 40 мг) и 8310 упаковок препарата пембролизумаб. Согласно маркетинговому исследованию, среди всего объема закупаемых

Таблица 4. Скорректированные значения показателей длительности терапии и эффективности.

Table 4. Adjusted values for the duration of therapy and its effectiveness.

Режим терапии	Выживаемость без прогрессии через 12 месяцев, %	Общая выживаемость через 12 месяцев, %
Атезолизумаб	5,18*	55,00
Ниволумаб	6,27*	58,30*
Пембролизумаб	5,54*	56,65*

* Расчет авторов.

* Authors' calculations.

Таблица 5. Затраты на один марковский цикл в проводимом анализе.

Table 5. The costs of one Markov cycle in the analysis.

Режим терапии	Лекарственные затраты, руб.	Затраты на дневной стационар, руб.	Суммарные затраты, руб.	Доля лекарственных затрат, %
Атезолизумаб	354 637,83	8 125,56	362 763,39	97,76
Ниволумаб	467 022,32	12 188,34	479 210,66	97,46
Пембролизумаб	509 061,81	8 125,56	517 187,37	98,43
Доцетаксел	72 943,19	8 125,56	81 068,75	89,98

Таблица 6. Средневзвешенные затраты на терапию одного пациента по годам для сравниваемых режимов терапии.

Table 6. Weighted average cost of therapy per patient by year for the compared treatment regimens.

Период	Атезолизумаб, руб.	Ниволумаб, руб.	Пембролизумаб, руб.
Год 1	1 631 535	2 311 716	2 419 177
Год 2	80 481	137 980	127 688
Год 3	3 970	8 236	6 740
Суммарно за 3 года	1 715 986	2 457 932	2 553 604

Таблица 7. Минимизация затрат при сравнении терапии атезолизумабом с применением ниволумаба и пембролизумаба.

Table 7. Cost minimization when comparing atezolizumab therapy with nivolumab and pembrolizumab therapies.

Период	Сравнение атезолизумаб — ниволумаб		Сравнение атезолизумаб — пембролизумаб	
	CMR, руб.	CMR, %	CMR, руб.	CMR, %
Год 1	-642 799	-27,8	-750 260	-31,0
Год 2	-55 655	-40,3	-45 363	-35,5
Год 3	-4 175	-50,7	-2 679	-39,7
Суммарно за 3 года	-702 629	-28,6	-798 302	-31,3

Примечание. CMR – Cost minimization ratio – показатель минимизации затрат.

Note. CMR – cost minimization ratio.

Таблица 8. Анализ влияния на бюджет при текущем и предполагаемом сценарии лечения НМРЛ во второй и третьей линии терапии.**Table 8.** Analysis of the impact on the budget in the current and proposed NSCLC treatment scenarios in the second- and third-line regimens.

Период	Затраты при текущем режиме терапии на указанное число пациентов, млн руб.				Затраты при обеспечении всех пациентов препаратом атезолизумаб, млн руб.
	Атезолизумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб	Суммарно	
	13 человек	477 человек	249 человек	848 человек	
Год 1	27,19	1 602,99	707,89	2 338,07	1 773,62
Год 2	6,25	332,31	138,63	477,19	407,60
Год 3	2,88	151,21	63,88	217,98	187,78
Суммарно за 3 года	36,32	2 086,50	910,41	3 033,24	2 368,99

Примечание. НМРЛ – мелкоклеточный рак легкого.

Note. NSCLC – non-small cell lung cancer.

Таблица 9. Изменение нагрузки на бюджет при текущем и предполагаемом сценариях терапии НМРЛ во второй и третьей линии.**Table 9.** Changes in the budgetary pressure in the current and proposed scenarios of NSCLC therapy in the second and third lines.

Период	Изменение нагрузки на бюджет при гипотетическом применении у всех пациентов атезолизумаба вместо ниволумаба и пембролизумаба	
	млн руб.	%
Год 1	-564,46	-24,14
Год 2	-69,59	-14,58
Год 3	-30,20	-13,85
Суммарно за 3 года	-664,25	-21,90

Примечание. НМРЛ – мелкоклеточный рак легкого.

Note. NSCLC – non-small cell lung cancer.

ингибиторов PD-1/PD-L1 на лечение НМРЛ идет 0,07 (7%) атезолизумаба, 0,4 (40%) ниволумаба и 0,52 (52%) пембролизумаба. Таким образом, расчетное число упаковок препаратов составит: для атезолизумаба – 82, для ниволумаба – 463 и 14464 (40 мг и 100 мг соответственно – допущение) и для пембролизумаба – 3324. Этого количества препаратов достаточно для обеспечения терапией следующего числа пациентов:

- препаратом атезолизумаб – 13 человек,
- препаратом ниволумаб – 586 человек,
- препаратом пембролизумаб – 249 человек.

Таким образом, размер целевой группы составил 848 пациентов. При расчете числа пациентов было сделано допущение, что закупленные ингибиторы PD-1/PD-L1 применялись при терапии НМРЛ только во второй и третьей линии.

Результаты анализа влияния на бюджет для проводимого сравнения приведены в **таблице 8**. Анализ представлен в рамках 3-летнего горизонта с указанием результатов по годам. Затраты рассчитывали с коэффициентом дисконтирования 5% в год. Шаг дисконтирования – один марковский цикл (4 недели). В **таблице 9** указано изменение нагрузки на бюджет при гипотетическом применении у всех пациентов атезолизумаба вместо ниволумаба и пембролизумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Основной целью лечения онкологического заболевания является увеличение продолжительности жизни пациента – общей выживаемости. Второстепенная цель терапии – увеличение продолжительности жизни пациента без прогрессии заболевания.

Режимы химиотерапии при НМРЛ зависят от стадии опухолевого процесса и линии терапии. При прогрессировании заболевания на фоне первой линии терапии показана вторая линия химиотерапии. Ее применение может уменьшать выраженность симптомов

рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных больных. Оценку эффекта лечения проводят каждые 6-8 недель (предпочтительный метод – компьютерная томография). Предпочтительным является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител ниволумаба, пембролизумаба или атезолизумаба в том случае, если пембролизумаб не был использован в первой линии лечения.

Проведенный анализ минимизации затрат показал, что суммарные затраты на лечение пациентов во второй и третьей линии препаратом атезолизумаб ниже таковых при применении ниволумаба и пембролизумабом. Применение атезолизумаба во второй и третьей линии терапии НМРЛ позволит за 3 года снизить затраты в сравнении с применением ниволумаба на 27,2%, и в сравнении с применением пембролизумаба на 30,1%.

Согласно проведенным расчетам в 2018 г. ингибиторы PD-1 получили порядка 848 пациентов с НМРЛ. Из них атезолизумаб – 13 человек, пембролизумаб – 477 человек, ниволумаб – 249 человек. При допущении, если бы изначально все пациенты из целевой популяции вместо ниволумаба и пембролизумаба получали бы атезолизумаб во второй и третьей линии терапии НМРЛ, было оценено влияние на бюджет системы здравоохранения. Полученные данные свидетельствуют, что применение атезолизумаба у всех пациентов вместо ниволумаба и пембролизумаба позволило бы снизить нагрузку на бюджет в 1-й год на 24,14%, или 254,46 млн руб. За три года экономия составила бы 21,90%, или 664,25 млн руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Исходя из полученных данных можно заключить, что применение препарата атезолизумаб вместо ниволумаба и пембролизумаба является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным и позволит снизить расходы на ингибиторы PD-1/PD-L1 во второй и третьей линии терапии НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2019.

2. Клинические рекомендации. Рак легкого. Министерство здравоохранения. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. М. 2018.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Опдиво. Государственный Реестр Лекарственных Средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6ac1a6a-9f33-4eaa-a603-b2928d720378&t=. Дата обращения: 23.09.2019.

4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Китруда. Государственный Реестр Лекарственных Средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t=. Дата обращения: 23.09.2019.

5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик. Государственный Реестр Лекарственных Средств. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c210e8ba-5f80-4dc6-90bc-98e51fb468ed&t=. Дата обращения: 23.09.2019.

6. Créquit P., Chaimani A., Yavchitz A., Attiche N., Cadranel J., Trinquart L., Ravaud P. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic

review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2017 Oct 30; 15 (1): 193. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0954-x>.

7. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066):255-265. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).

8. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год.

9. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

10. Постановление Правительства РФ от 29 октября 2018 г. № 1283 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

11. Методические рекомендации по проведению клинико-экономического анализа. М. 2016.

12. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М. 2016; 27 с.

REFERENCES:

1. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow. 2019; (in Russ).

2. Clinical recommendations. Lung cancer. Ministry of Health care. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Clinical Oncology. Moscow. 2018; (in Russ).

3. Instructions for use of the medicinal product for medical use Oddivo. State Register of Medicinal Products [Electronic resource] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6ac1a6a-9f33-4eaa-a603-b2928d720378&t=. Accessed: 23.09.2019 (in Russ).

4. Instructions for use of the drug for medical use of Kitrud. State Register of Medicinal Products [Electronic resource] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t=. Accessed: 23.09.2019 (in Russ).

5. Instructions for the medical use of the drug Tecentric. State Register of Medicinal Products [Electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c210e8ba-5f80-4dc6-90bc-98e51fb468ed&t=. Accessed: 23.09.2019 (in Russ).

6. Créquit P., Chaimani A., Yavchitz A., Attiche N., Cadranel J., Trinquart L., Ravaud P. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2017 Oct 30; 15 (1): 193. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0954-x>.

7. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10066): 255-265. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).

8. Tariff agreement for the payment of medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance of the city of Moscow for 2019 (in Russ).

9. Decree of the Government of the Russian Federation of 08.28.2014 N 871 (as amended on 11/20/2018) "On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for the provision of medical care" (in Russ).

10. Decree of the Government of the Russian Federation of October 29, 2018 No. 1283 "On Amending the Rules for the Formation of the Lists of Medicinal Products for Medical Use and the Minimum Assortment of Medicinal Products Needed to Provide Medical Care" (in Russ).

11. Guidelines for conducting clinical and economic analysis. Moscow. 2016 (in Russ).

12. Guidelines for assessing the impact on the budget in the framework of the program of state guarantees of free medical care for citizens. Moscow. 2016; 27 s. (in Russ).

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов»; заместитель главного врача ГКБ 24 ДЗМ. Тел. 8(499)2612590. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; Researcher ID: D-8826-2012. PИHЦ SPИH-код: 2725-9981. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com.

Дьяков Илья Николаевич – к.б.н., заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; PИHЦ SPИH-код: 1854-0958.

About the authors:

Sergey K. Zyryanov – MD, Dr Sci Med, Professor & Head, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Medical Officer, Clinical Hospital No. 24, Department of Healthcare of the City of Moscow. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; Researcher ID: D-8826-2012. RISIN SPIN-code: 2725-9981. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com.

Ilya N. Diyakov – PhD (Biology), Head of the Laboratory of Biosynthesis of Immunoglobulines, Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; General Manager, Independent Center for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoconomics. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; RISIN SPIN-code: 1854-0958.