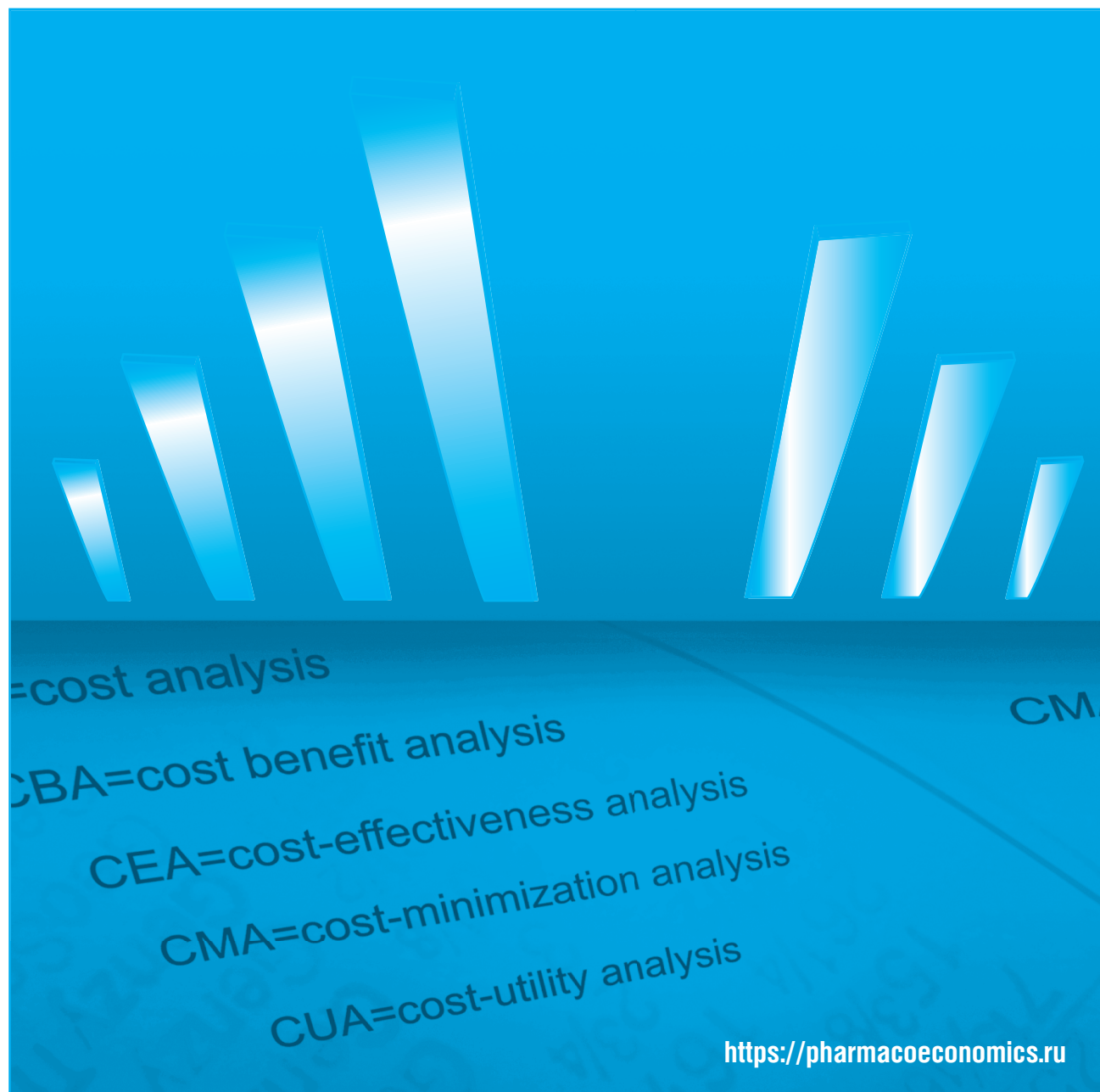


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



**FARMAKOEKONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 1

№1

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.242>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Фармакоэкономическая оценка применения в 1-й линии комбинированной терапии иммунотерапевтическими препаратами с платиносодержащей химиотерапией у взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

С.К. Зырянов<sup>1</sup>, И.Н. Дьяков<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 3, Москва 117198, Россия)

<sup>2</sup> Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» (ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, Москва 111024, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный пер., д. 5А, Москва 105064, Россия)

Для контактов: Сергей Кенсаринович Зырянов, e-mail: [sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить фармакоэкономическую эффективность применения комбинации препаратов «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» по сравнению с комбинацией «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» у взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в 1-й линии терапии.

**Материал и методы.** С помощью моделирования проанализирована минимизация затрат на применение сравниваемых схем терапии, обладающих сопоставимой эффективностью, оценено влияние на бюджет системы здравоохранения при увеличении доли пациентов целевой популяции, получающих комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин». При моделировании использовали опубликованные данные скорректированного непрямого сравнения. Для расчетов брали зарегистрированные цены согласно государственному реестру предельных отпускных цен.

**Результаты.** Применение комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» вместо комбинации «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» позволит сократить прямые медицинские затраты на терапию 1 пациента в течение 2 лет на 28 165,00 руб. (–0,4%). В рамках анализа влияния на бюджет показано, что увеличение доли пациентов, получающих комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин», с 50% (текущая практика терапии) до 100% (рассматриваемая практика терапии) снизит нагрузку на бюджет для популяции 6240 пациентов за 2 года на 256,1 млн руб. (–0,64%).

**Заключение.** Результаты фармакоэкономического анализа продемонстрировали, что использование комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» в 1-й линии терапии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ экономически целесообразно и позволяет снизить нагрузку на бюджет по сравнению со схемой «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин».

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Немелкоклеточный рак легкого, НМРЛ, комбинированная терапия, иммунотерапевтические препараты, платиносодержащая химиотерапия, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 27.02.2024. В доработанном виде: 20.03.2024. Принята к печати: 29.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая оценка применения в 1-й линии комбинированной терапии иммунотерапевтическими препаратами с платиносодержащей химиотерапией у взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (1): 22–29. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.242>.

## Pharmacoeconomic evaluation of first-line combination therapy with immunotherapy drugs and platinum-containing chemotherapy in adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer

S.K. Zyryanov<sup>1</sup>, I.N. Dyakov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (10 corp. 3 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

<sup>2</sup> Scientific and Practical Center for Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics (50 bldg 2 Aviamotornaya Str., Moscow 111024, Russia)

<sup>3</sup> Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (5A Malyy Kazennyy Passage, Moscow 105064, Russia)

**Corresponding author:** Sergey K. Zyryanov, e-mail: [sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com)

## SUMMARY

**Objective:** to evaluate the pharmacoeconomic efficacy of “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” drug combination compared to “pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin” combination in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the first line of therapy.

**Material and methods.** The modeling was applied for cost minimization analysis of using compared therapy regimens with comparable efficacy, and to estimate the impact on the healthcare budget when increasing the proportion of patients in the target population receiving “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” combination. Published adjusted indirect comparison data were used in modeling. The calculations were based on the registered prices according to the state register of maximum selling prices.

**Results.** The use of “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” combination instead of “pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin” combination will decrease the direct medical costs of therapy per 1 patient for 2 years by 28,165.00 rubles (–0.4%). The budget impact analysis showed that an increase in the proportion of patients receiving “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” combination from 50% (current therapy practice) to 100% (considered therapy practice) will reduce the budget load for the population of 6,240 patients over 2 years by 256.1 million rubles (–0.64%).

**Conclusion.** The results of pharmacoeconomic analysis demonstrated that the use of “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” combination in first-line therapy for metastatic NSCLC is economically feasible and reduces the load on the budget compared to “pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin” scheme.

## KEYWORDS

Non-small-cell lung cancer, NSCLC, combination therapy, immunotherapy drugs, platinum-containing chemotherapy, cost minimization analysis, budget impact analysis.

## ARTICLE INFORMATION

Received: 27.02.2024. Revision received: 20.03.2024. Accepted: 29.03.2024. Published: 30.03.2024.

## Conflict of interests

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

## Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

## For citation

Zyryanov S.K., Dyakov I.N. Pharmacoeconomic evaluation of first-line combination therapy with immunotherapy drugs and platinum-containing chemotherapy in adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (1): 22–29 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.242>.

## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ При распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в 1-й линии терапии назначают комбинации «пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин (карбоплатин)» и «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин»
- ▶ В условиях ограниченного финансирования помимо эффективности терапии важным фактором при принятии решения о назначении является ее стоимость
- ▶ Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения указанных комбинаций при распространенном неплоскоклеточном НМРЛ в 1-й линии терапии в условиях российской системы здравоохранения не проводилась

## Что нового дает статья?

- ▶ Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ применения указанных комбинаций препаратов при лечении распространенного неплоскоклеточного НМРЛ в 1-й линии терапии в условиях российской системы здравоохранения
- ▶ Показано, что при сопоставимой эффективности затраты на сравниваемые комбинации различаются незначительно с преимуществом комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин», применение которой приводит к снижению затрат

## Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты позволяют осуществлять обоснованный с фармакоэкономической точки зрения выбор режима терапии при распространенном неплоскоклеточном НМРЛ

## Highlights

## What is already known about the subject?

- ▶ In case of advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC), “pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin (carboplatin)” and “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” combinations are prescribed in first-line therapy
- ▶ In the context of limited funding, in addition to the effectiveness of therapy, an important factor when making decision on the prescription is its cost
- ▶ There are no comparative pharmacoeconomic studies of using these combinations in advanced non-squamous NSCLC in first-line therapy for the healthcare system of the Russian Federation

## What are the new findings?

- ▶ A comparative pharmacoeconomic analysis of using these drug combinations for the treatment of advanced non-squamous NSCLC in first-line therapy in the healthcare system of the Russian Federation was carried out
- ▶ It was demonstrated that the costs of the compared combinations did not differ significantly with the benefit of “atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin” combination, which leads to cost reduction

## How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The obtained results allow for pharmacoeconomically feasible choice of the therapy regimen for advanced non-squamous NSCLC

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Злокачественные новообразования являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности. В 2022 г. в Российской Федерации (РФ) было впервые выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований (в т.ч. 283 179 и 341 656 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2021 г. составил 7,6%. Заболеваемость на 100 тыс. населения РФ достигла 428,4 случая (рассчитано на среднегодовую численность населения административных территорий РФ за 2021 г.), что на 8,1% выше уровня 2021 г., на 16,6% выше уровня 2012 г., но на 1,8% ниже уровня 2019 г. При этом в I стадии диагностированы 34,4% новообразований, во II стадии – 24,9%, в III стадии – 16,8%. Из взятых на учет в предыдущем году в течение первого года после установления диагноза умерли 19,1% пациентов [1].

Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол [2].

Пациенты с новообразованиями трахеи, бронхов и легкого составляют 3,5% от всех больных онкологическими заболеваниями в РФ. Численность контингента больных составляет 96,3 случая на 100 тыс. населения. Морфологически диагноз верифицирован у 88,2% пациентов. Для этой группы новообразований характерна одна из наиболее высоких частот выявления рака на IV стадии – 42,2%. На III стадии заболевание выявляют в 27,9% случаев (в сумме III–IV стадии – 70,1%), на I–II стадиях – в 29,2%. Летальность пациентов в течение первого года после установления диагноза составляет 44,8% [1]. При этом рак легкого занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в РФ, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в РФ, так и в мире [2].

В 2022 г. в РФ взят на учет с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования 44 981 пациент с раком трахеи, бронхов и легкого [1]. Доля немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) при этом достигает 85% [3]. Неплоскоклеточный рак составляет 45%, из него мутация киназы анапластической лимфомы (англ. anaplastic lymphoma kinase, ALK) выявляется у 5% пациентов, а мутация рецептора эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) – у 17,5%. Показатель 0–1 по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) характерен в 74% случаев [1].

Основная цель лечения онкологического заболевания – увеличение продолжительности жизни пациента, т.е. повышение общей выживаемости (ОВ). Этот показатель принимается в качестве твердой первичной конечной точки в подавляющем большинстве клинических исследований препаратов для лечения злокачественных новообразований.

Химиотерапия на основе платины ранее рассматривалась как стандарт лечения 1-й линии у пациентов с прогрессирующим НМРЛ без активирующих мутаций [4]. Использование иммунобиологических препаратов привело к значительным успехам в лечении прогрессирующего НМРЛ [4, 5]. В частности, все больше данных говорят в пользу того, что применение комбинации химиотерапии и иммунотерапии может обладать синергетической противоопухолевой активностью [6]. Это было подтверждено в клинических исследованиях.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению злокачественных новообразований бронхов и легкого пациентам с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом лиганда программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed death ligand 1, PD-L1) в 1-й линии терапии рекомендуется назначение иммунотерапии в одной из следующих комбинаций:

- пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин (карбоплатин) [7, 8];
- атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб [9].

Данные схемы терапии применяются до момента утраты клинического эффекта, или прогрессии заболевания, или развития признаков непереносимости токсичности. Введение препарата должен осуществлять специально обученный медицинский персонал в лечебно-профилактическом учреждении.

Атезолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина (англ. immunoglobulin, Ig) G1 подкласса с видоизмененным Fc-фрагментом. Оно непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами белка программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1) и B7.1 [10].

Пембролизумаб – гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG4κ с молекулярной массой около 149 кДа, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. При ингибировании PD-1 осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-1, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках [11]. Ингибиторы контрольных точек способствуют прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывают реактивацию противоопухолевого иммунитета.

Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) и нейтрализует его. Препарат ингибирует связывание VEGF с его рецепторами 1-го и 2-го типов (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли [12].

Применение ингибиторов контрольных точек и VEGF в дополнение к платиносодержащей химиотерапии значительно повышает эффективность лечения злокачественных новообразований. Исходя из этого представляется актуальным провести сравнение указанных комбинаций противоопухолевых препаратов с точки зрения фармакоэкономики.

**Цель** – оценить фармакоэкономическую эффективность применения комбинации препаратов «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» по сравнению с комбинацией «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» у взрослых пациентов с НМРЛ в 1-й линии терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Оценка эффективности терапии / Evaluation of therapy effectiveness

Для выполнения клинико-экономического анализа применяли метод «затраты–эффективность». В качестве критерия эффективности для сравнения указанных схем терапии была выбрана ОВ как наиболее значимый показатель при оценке эффективности терапии у онкологических больных.

Анализ проводили ретроспективно по опубликованным данным. Клинические исследования с прямым сравнением комбинаций «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» и «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» не проводились. В то же время в процессе литературного поиска удалось найти публикацию В. Halmos et al. (2021 г.) [13], в которой выполнено не прямое скорректированное сравнение применения комбинаций «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» и «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» при лечении распространенного неплоскоклеточного НМРЛ в 1-й линии терапии. Медиана ОВ при применении комбинации «атезолизумаб + химиотерапия + бевацизумаб» в этом исследовании составила 19,3 (17,1; 22,1) мес, а при использовании комбинации «пембролизумаб +

химиотерапия» – 22,4 (19,5; 25,5) мес (отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,03;  $p=0,099$ ) [13].

Исходя из этого было сделано заключение, что эффективность сравниваемых режимов терапии по критерию ОВ сопоставима и может быть применен вариант клинико-экономического анализа – анализ минимизации затрат с определением показателя CMR (англ. cost minimisation ratio), рассчитываемого по формуле:

$$CMR = DC1 - DC2,$$

где DC1 – прямые затраты на рассматриваемую терапевтическую практику; DC2 – прямые затраты на текущую терапевтическую практику.

### Оценка выживаемости / Survival evaluation

Для оценки прогрессии пациентов при применении сравниваемых режимов терапии учитывали медианы значений выживаемости без прогрессии (ВБП): «атезолизумаб + химиотерапия + бевацизумаб» – 8,5 (7,5; 9,6) мес, «пембролизумаб + химиотерапия» – 9,2 (8,3; 11,0) мес (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,96);  $p=0,014$ ) [13]. При моделировании учитывали, что объем терапии препаратом бевацизумаб был на 19% меньше полученного объема терапии препаратом атезолизумаб [9]. В связи с этим при моделировании использовали скорректированное значение медианы ВБП (времени пребывания на терапии) для препарата бевацизумаб – 6,9 мес.

Прогнозирование доли пациентов, находящихся на терапии на каждом временном отрезке, соответствующем по продолжительности циклу химиотерапии, проводили с помощью моделирования с применением экспоненциальной функции. Для этого использовали модель Маркова с двумя состояниями: «терапия» и «прогрессия или смерть». Показатели эффективности, выраженные в месяцах, пересчитывали на число марковских циклов (3 нед) из расчета, что 1 мес включает 4,3482 нед (52 нед = 12 мес). Затем определяли коэффициент прогрессирования ( $k$ ) по формуле:

$$k = -\ln(0,5) / Ef,$$

где Ef – значение эффективности в 3-недельных 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 ВБП или ОВ, по формуле:

$$P = \exp(-k \times C),$$

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

Вероятность выживания и ВБП определяли для каждого марковского цикла. Значение в рамках горизонта исследования рассчитывали как сумму значений за период, разделенную на 17,33 (число марковских циклов за 1 год).

### Расчет затрат / Cost calculation

Затраты на терапию пациентов определяли с учетом режимов применения сравниваемых лекарственных средств. Учитывали только затраты на лекарственную противораковую терапию. Стоимость препаратов, входящих в состав сравниваемых комбинаций, была взята из государственного реестра предельных отпускных цен и использовалась при расчетах с 10% налогом на добавленную стоимость [14].

Стоимость анализируемых препаратов и затраты на препарат в рамках 1 цикла приведены в **таблице 1**. Поскольку дженерик пембролизумаба вышел на рынок не так давно, до настоящего момента он не смог полностью вытеснить оригинальный препарат. В связи с этим при оценке средневзвешенных затрат на пембролизумаб учитывали долю оригинального препарата в общем объеме препарата, закупленного в РФ за 2023 г., которая составила 13,6%.

Сравниваемые комбинации препаратов применяются в следующих режимах:

- атезолизумаб – 1200 мг, бевацизумаб — 15 мг/кг массы тела, паклитаксел – по 200 мг/м<sup>2</sup> площади тела до прогрессии, карбоплатин – по 6 мг/мин/мл до достижения площади под кривой в течение 4 циклов;
- пембролизумаб – 200 мг каждые 3 нед в течение 35 циклов, карбоплатин – по 5 мг/мин/мл до достижения площади под кривой в течение 4 циклов, пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> до прогрессии или достижения непереносимой токсичности.

Для унификации расчетов затрат на бевацизумаб и препараты химиотерапии было принято допущение, что пациенты, для которых проводится анализ, имеют массу 70 кг и площадь поверхности тела 2,0 м<sup>2</sup>. При оценке затрат принимали во внимание, что неиспользованный препарат во флаконе выбрасывается. При расчете затрат в рамках клинико-экономического анализа учитывали дисконтирование на 5% в год.

**Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis**

В рамках анализа влияния на бюджет [15] определен размер целевой популяции для назначения сравниваемых комбинаций (больные распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, не несущие мутаций и не получавшие ранее противоопухолевой терапии). Учитывали число пациентов, впервые поставленных на учет с НМРЛ III–IV стадий без мутаций ALK и EGFR и общим состоянием не хуже ECOG 0–1. Частота встречаемости перечисленных состоя-

ний указана во введении. Согласно данным, полученным при опросе клинических экспертов, было принято допущение, что в 1-й линии иммунотерапию получают 35% пациентов.

При оценке затрат в рамках анализа влияния на бюджет использовали результаты моделирования, описанного выше. При текущей практике терапии было сделано допущение, что доли пациентов, получающих сравниваемые режимы терапии, одинаковы: 50% получают комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» и 50% – «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин». В качестве рассматриваемой терапевтической практики был выбран вариант с увеличением доли больных, получающих комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия», до 100% пациентов целевой популяции.

Изменение нагрузки на бюджет при обеспечении терапией целевой популяции пациентов оценивали, вычитая из объема затрат при рассматриваемом режиме терапии затраты, ассоциированные с текущим режимом терапии. Полученная разность представляла собой изменение нагрузки на бюджет при полной замене комбинации «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» на комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин». Отрицательное значение свидетельствовало о снижении нагрузки на бюджет, положительное – о ее увеличении.

Временной горизонт клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет составил 2 года.

**РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS**

**Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis**

Учитывали только прямые затраты, включающие стоимость лекарственных препаратов и затраты на законченный случай оказания медицинской помощи в дневном стационаре онкологического профиля, составляющие согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на

**Таблица 1.** Стоимость анализируемых препаратов

**Table 1.** Cost of analyzed drugs

| МНН / INN                     | ТН (производитель, страна) / TN (manufacturer, country)                                               | Упаковка / Package       | Стоимость упаковки, руб. / Cost per package, rub. |                          | Затраты за 1 цикл, руб. / Costs for 1 cycle, rub. |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                       |                          | Без НДС / Without VAT                             | С 10% НДС / With 10% VAT |                                                   |
| Атезолизумаб / Atezolizumab   | Тецентрик® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) / Tecentriq® (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) | 1200 мг № 1 / 1200 mg N1 | 215 930,09                                        | 237 523,1                | 237 523,10                                        |
| Пембролизумаб / Pembrolizumab | Пемброриа® (ООО «ПК-137», Россия) / Pembroria® (PK-137 LLC, Russia)                                   | 100 мг № 1 / 100 mg N1   | 108 484,25                                        | 119 332,68               | 252 576,139                                       |
| Пембролизумаб / Pembrolizumab | Китруда® (МСД, США) / Keytruda® (MSD, USA)                                                            | 100 мг № 1 / 100 mg N1   | 154 977,50                                        | 170 475,25               | 99 641,85                                         |
| Бевацизумаб / Bevacizumab     | Авегра® БИОКАД (АО «Биокад», Россия) / Avegra® BIOCAD (Biocad JSC, Russia)                            | 100 мг № 1 / 100 mg N1   | 8627,00                                           | 9489,70                  |                                                   |
| Бевацизумаб / Bevacizumab     | Авегра® БИОКАД (АО «Биокад», Россия) / Avegra® BIOCAD (Biocad JSC, Russia)                            | 400 мг № 1 / 400 mg N1   | 34 508,00                                         | 37 958,80                |                                                   |
| Карбоплатин / Carboplatin     | —                                                                                                     | н/п // n/a               | 6,86*                                             | 7,55*                    | 9060,00**<br>7550,00***                           |
| Паклитаксел / Paclitaxel      | —                                                                                                     | н/п // n/a               | 63,78*                                            | 70,16*                   | 28 064,00                                         |
| Пеметрексед / Pemetrexed      | —                                                                                                     | н/п // n/a               | 55,19*                                            | 60,70*                   | 60 700,00                                         |

**Примечание.** МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; н/п – неприменимо. \* Медиана стоимости 1 мг. \*\* Карбоплатин в комбинации с атезолизумабом. \*\*\* Карбоплатин в комбинации с пембролизумабом.

**Note.** INN – international nonproprietary name; TN – trade name; VAT – value added tax; n/a – not applicable. \* Median cost of 1 mg. \*\* Carboplatin in combination with atezolizumab. \*\*\* Carboplatin in combination with pembrolizumab.

2023 год 77 506,30 руб. Расчет затрат в рамках заявленного горизонта клинко-экономического анализа представлен в **таблице 2**.

Как видно из приведенных данных, применение комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» вместо комбинации «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» позволяет снизить прямые медицинские затраты на 0,4% за 2 года на 1 пациента.

#### Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

В рамках анализа влияния на бюджет рассчитана целевая популяция больных. По состоянию на 2022 г. всего взят на учет 44 981 пациент с впервые установленным диагнозом новообразования трахеи, бронхов и легкого [1]. Из них НМРЛ составляют 85% [2, 3] – 38 234 пациента. Неплоскоклеточный рак можно ожидать у 12 061 пациента [2, 3], из них мутации ALK и EGFR могут быть выявлены у 2714 больных. Показателю ECOG 0–1 соответствуют 74% пациентов [1]. При этом в 1-й линии терапии иммунобиологическими препаратами получают 35% больных.

Исходя из этого, размер целевой популяции пациентов, включенных в анализ влияния на бюджет, составил 6240 человек. Распределение больных при текущей и рассматриваемой терапевтической практике приведено в **таблице 3**. В **таблице 4** представлены результаты анализа влияния на бюджет при указанном распределении пациентов.

Согласно полученным данным при текущей практике терапии (соотношение пациентов, получающих сравниваемые режимы терапии, – 1:1) для обеспечения лечением популяции 6240 пациентов в течение 2 лет потребуется 40,2 млрд руб. При рассматриваемой практике терапии (все 100% пациентов будут получать

комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия») нагрузка на бюджет для той же популяции составит 40,0 млрд руб. Таким образом, увеличение доли пациентов, получающих комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин», с 50% до 100% позволит снизить нагрузку на бюджет для популяции 6240 пациентов за 2 года на 256 млн руб. (–0,64%).

#### ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Химиотерапия на основе платины ранее рассматривалась как стандарт лечения 1-й линии у пациентов с прогрессирующим НМРЛ без активирующих мутаций. Применение иммунотерапии привело к быстрой трансформации в лечении этой патологии [3, 16]. Так, появляются данные, что комбинированный подход химиотерапии и иммунотерапии приводит к усилению противоопухолевой активности [17]. В этой парадигме были проведены клинические исследования ингибиторов контрольных точек и их лигандов в сочетании с химиотерапией для лечения прогрессирующего НМРЛ в 1-й линии [7, 9].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению злокачественного новообразования бронхов и легкого (2022 г.) [2] пациентам с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 рекомендуется применение комбинации иммунотерапии и химиотерапии, в т.ч. в одном из следующих режимов: «пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин» (при непереносимости цисплатина – карбоплатин) или «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2) [2]. Учитывая, что оба режима терапии включают

**Таблица 2.** Анализ минимизации затрат

**Table 2.** Cost minimization analysis

| Период / Period                        | Затраты на терапию, руб. / Costs of therapy, rub.                      |                                              | Минимизация затрат, руб. (%) / Cost minimization, rub. (%) |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                        | Атезолизумаб + бевацизумаб + ХТ-1 // Atezolizumab + bevacizumab + CT-1 | Пембролизумаб + ХТ-2 // Pembrolizumab + CT-2 |                                                            |
| Год 1 / Year 1                         | 4 627 959                                                              | 4 468 919                                    | +159 039 (+3,6)                                            |
| Год 2 / Year 2                         | 1 622 409                                                              | 1 809 614                                    | –187 205 (–10,3)                                           |
| Суммарно за 2 года / Total for 2 years | 6 250 368                                                              | 6 278 533                                    | –28 165 (–0,4)                                             |

**Примечание.** ХТ – химиотерапия; ХТ-1 – паклитаксел + карбоплатин; ХТ-2 – пеметрексед + карбоплатин.

**Note.** CT – chemotherapy; CT-1 – paclitaxel + carboplatin; CT-2 – pemetrexed + carboplatin.

**Таблица 3.** Распределение пациентов в рамках анализа влияния на бюджет при текущей и рассматриваемой практиках терапии, чел.

**Table 3.** Distribution of patients within budget impact analysis for current and considered therapy practices, people

| Режим терапии / Therapy regimen                                                                                | Текущая практика / Current practice | Рассматриваемая практика / Considered practice |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| Атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин / Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin | 3120                                | 6240                                           |
| Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин / Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin                           | 3120                                | 0                                              |

**Таблица 4.** Анализ влияния на бюджет для целевой популяции 6240 пациентов

**Table 4.** Budget impact analysis for the target population of 6,240 patients

| Период / Period                        | Текущая практика, руб. / Current practice, rub. | Рассматриваемая практика, руб. / Considered practice, rub. | Разница, руб. (%) / Difference, rub. (%) |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Год 1 / Year 1                         | 28 854 394 771                                  | 29 291 507 287                                             | +437 112 517 (+1,5)                      |
| Год 2 / Year 2                         | 11 390 944 503                                  | 10 697 682 956                                             | –693 261 547 (–6,1)                      |
| Суммарно за 2 года / Total for 2 years | 40 245 339 274                                  | 39 989 190 244                                             | –256 149 030 (–0,64)                     |

иммунобиологические препараты, затраты на ее проведение значительно возрастают в сравнении с рутинной химиотерапией.

Безусловно, ключевым критерием выбора режима терапии является его эффективность. Однако в случае, если сравниваемые схемы обладают сопоставимой эффективностью, на первое место выходит показатель затрат, ассоциированных с проводимой терапией. Снижение затрат при сопоставимой эффективности позволяет высвободить дополнительные средства, которые могут быть направлены на обеспечение терапией дополнительного числа пациентов или перераспределены на другие нужды, что особенно актуально при ограниченном бюджете как онкопрограммы в целом, так и каждого конкретного медицинского учреждения. Сопоставить эффективность медицинской технологии с ее стоимостью позволяет фармакоэкономический анализ. Ранее мы проводили такой анализ для применения ингибиторов контрольных точек при лечении распространенного НМРЛ во 2-й и последующих линиях [18]. В этом исследовании при сопоставимой эффективности с другими ингибиторами (пембролизумабом и ниволумабом) [19] применение препарата атезолизумаб оказалось экономически наиболее выгодным, поскольку требовало наименьших затрат [18]. В отношении применения ингибиторов контрольных точек в терапии распространенного НМРЛ в 1-й линии терапии в условиях системы здравоохранения РФ такая оценка ранее не проводилась, в связи с чем выполнение такого анализа с целью выбора предпочтительного режима терапии в условиях системы здравоохранения РФ представлялось актуальным.

B. Halmos et al. [13] в скорректированном непрямом сравнении показали, что комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» и «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» имеют сопоставимую эффективность по показателю ОВ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,72–1,03). Это позволило провести анализ минимизации затрат и оценить влияние на бюджет при применении указанных комбинаций с учетом специфики системы здраво-

охранения РФ. Непосредственно перед публикацией российский производитель дженерического препарата пембролизумаб снизил зарегистрированную цену, что было учтено при выполнении работы. Представленные результаты получены при использовании цен на препараты сравнения, актуальных на момент публикации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что сравниваемые режимы терапии комбинациями «атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин» и «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» с фармакоэкономической точки зрения сопоставимы с незначительным преимуществом первой (–0,4% за 2 года на 1 пациента в анализе минимизации затрат и –0,64% (256,1 млн руб.) для популяции 6240 человек за 2 года). Любая из проанализированных схем может быть использована для лечения пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ в 1-й линии терапии с получением сходных результатов и сопоставимыми затратами.

Выявленная разница затрат при применении данных комбинаций неустойчива к колебанию цен на препараты, входящие в сравниваемые режимы терапии. Тем не менее любое снижение затрат позволяет высвободить средства, которые могут быть перераспределены для удовлетворения потребностей системы здравоохранения. При оценке в рамках анализа влияния на бюджет даже незначительное снижение затрат приводит к существенной экономии в абсолютных суммах. Рассматриваемые режимы терапии высокоэффективны, однако назначаются ограниченному числу пациентов с НМРЛ. Увеличение целевой популяции пациентов, получающих сравниваемые комбинации, позволит обеспечить большее их количество высокоэффективной терапией. Ресурс для этого может быть получен, в частности, при применении менее затратной схемы терапии.

## ЛИТЕРАТУРА:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023: 239 с.
- Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4) (дата обращения 29.01.2024).
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Low J.L., Walsh R.J., Ang Y., et al. The evolving immuno-oncology landscape in advanced lung cancer: first-line treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11: 1758835919870360. <https://doi.org/10.1177/1758835919870360>.
- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018; 553 (7689): 446–54. <https://doi.org/10.1038/nature25183>.
- Gravara L.D., Battiloro C., Cantile R., et al. Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: what is the best approach? *Lung Cancer Manag.* 2020; 9 (1): LMT22. <https://doi.org/10.2217/1mt-2019-0018>.
- Gandhi I., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- Lala M., Li T.R., de Alwis D.P., et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020; 131: 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016>.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab in first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378 (24): 2288–301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®. Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=dc5d11e8-01a5-4a51-831c-40333a790f57](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc5d11e8-01a5-4a51-831c-40333a790f57) (дата обращения 29.01.2024).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Пембро-риа®. Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3976dcd1-ee06-4c96-a077-c4fd2979c9a9](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3976dcd1-ee06-4c96-a077-c4fd2979c9a9) (дата обращения 29.01.2024).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Авастин®. Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=bd34de45-7603-42ab-bbd8-21144149bb98](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bd34de45-7603-42ab-bbd8-21144149bb98) (дата обращения 29.01.2024).
- Halmos B., Burke T., Kalyvas C., et al. Pembrolizumab + chemotherapy versus atezolizumab + chemotherapy ± bevacizumab for the first-line treatment of non-squamous NSCLC: a matching-adjusted indirect comparison. *Lung Cancer.* 2021; 155: 175–82. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.03.020>.
- Государственный реестр предельных отпускных цен. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 29.01.2024).
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М.: ФГБУ «ЦЭККМП»; 2016: 27 с.
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer.

*N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1823–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.

17. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

18. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Обновленный фармакоэкономический анализ эффективности применения препарата атезолизумаб в сравнении с другими ингибиторами PD-1 у пациентов с распро-

страненным немелкоклеточным раком легкого после предшествующей химиотерапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (3): 422–30. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.211>.

19. Créquit P., Chaimani A., Yavchitz A., et al. 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; 15 (1): 193. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0954-x>.

## REFERENCES:

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2022. Moscow: Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology; 2023: 252 pp. (in Russ.).

2. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical guidelines. 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4) (in Russ.) (accessed 29.01.2024).

3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

4. Low J.L., Walsh R.J., Ang Y., et al. The evolving immuno-oncology landscape in advanced lung cancer: first-line treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11: 1758835919870360. <https://doi.org/10.1177/1758835919870360>.

5. Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018; 553 (7689): 446–54. <https://doi.org/10.1038/nature25183>.

6. Grava L.D., Battiloro C., Cantile R., et al. Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: what is the best approach? *Lung Cancer Manag.* 2020; 9 (1): LMT22. <https://doi.org/10.2217/lmt-2019-0018>.

7. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

8. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P., et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020; 131: 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016>.

9. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab in first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378 (24): 2288–301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.

10. Instructions for the medical use of the drug Tecentriq®. The State Register of Medicines. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=dc5d11e8-01a5-4a51-831c-40333a790f57](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc5d11e8-01a5-4a51-831c-40333a790f57) (in Russ.) (accessed 29.01.2024).

11. Instructions for the medical use of the drug Pembrolizumab®. The State Register of Medicines. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3976dcd1-ee06-4c96-a077-c4fd2979c9a9](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3976dcd1-ee06-4c96-a077-c4fd2979c9a9) (in Russ.) (accessed 29.01.2024).

12. Instructions for the medical use of the drug Avastin®. The State Register of Medicines. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=bd34de45-7603-42ab-bbd8-21144149bb98](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bd34de45-7603-42ab-bbd8-21144149bb98) (in Russ.) (accessed 29.01.2024).

13. Halmos B., Burke T., Kalyvas C., et al. Pembrolizumab + chemotherapy versus atezolizumab + chemotherapy ± bevacizumab for the first-line treatment of non-squamous NSCLC: a matching-adjusted indirect comparison. *Lung Cancer.* 2021; 155: 175–82. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.03.020>.

14. The State register of marginal selling prices. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (in Russ.) (accessed 29.01.2024).

15. Methodological recommendations for budget impact analysis within the framework of the implementation of the program of state guarantees of free medical care to citizens. Moscow: Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 2016: 27 pp. (in Russ.).

16. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1823–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.

17. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

18. Zyryanov S.K., Dyakov I.N. Updated pharmacoeconomic analysis of atezolizumab efficiency compared with other PD-1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer after chemotherapy. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2023; 16 (3): 422–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.211>.

19. Créquit P., Chaimani A., Yavchitz A., et al. 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; 15 (1): 193. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0954-x>.

## Сведения об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; РИНЦ SPIN-код: 2725-9981. E-mail: [sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com).

Дьяков Илья Николаевич – к.б.н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия). WoS ResearcherID: K-2024-2018; Scopus Author ID: 25723245000; РИНЦ SPIN-код: 1854-0958.

## About the authors

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981. E-mail: [sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com).

Ilya N. Dyakov – PhD (Biol.), Director General, Scientific and Practical Research Center for Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics; Head of Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Leading Researcher, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (Moscow, Russia). WoS ResearcherID: K-2024-2018; Scopus Author ID: 25723245000; RSCI SPIN-code: 1854-0958.