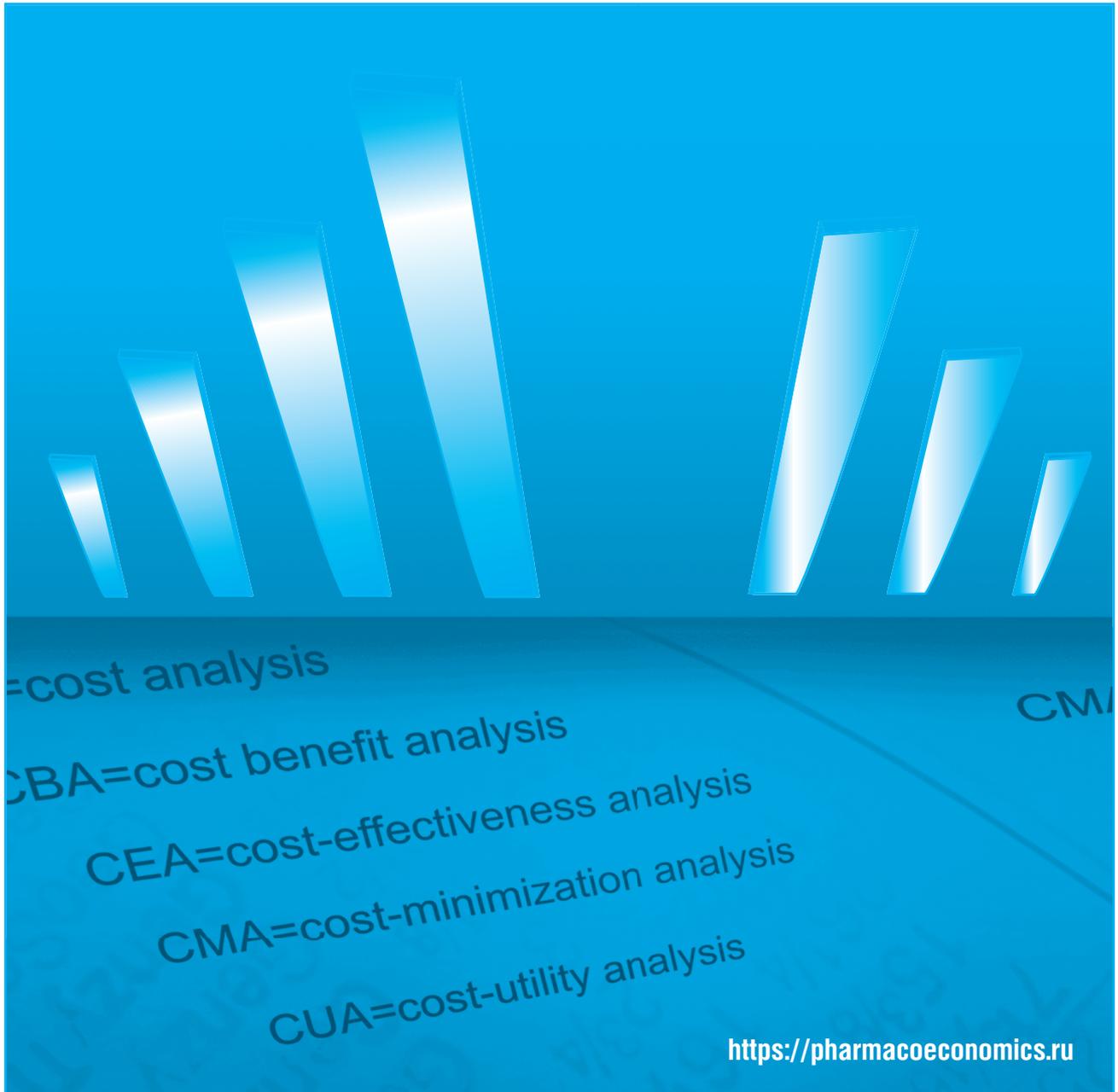


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKO EKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 3

№3

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.211>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Обновленный фармакоэкономический анализ эффективности применения препарата атезолизумаб в сравнении с другими ингибиторами PD-1 у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого после предшествующей химиотерапии

С.К. Зырянов¹, И.Н. Дьяков^{2,3}

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный пер., 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: Сергей Кенсариневич Зырянов, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить фармакоэкономическую эффективность применения препарата атезолизумаб (ингибитор лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed death ligand 1, PD-L1)) в сравнении с другими ингибиторами контрольных точек (ингибиторы белка программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1)) у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии в актуальных условиях системы здравоохранения России.

Материал и методы. Дизайн исследования – ретроспективный анализ литературных данных и моделирование. Проведено обновление выполненного ранее фармакоэкономического исследования с учетом снижения стоимости препарата пембролизумаб после выхода на рынок дженерической формы и актуализации расчета целевой популяции. Выполнен анализ минимизации затрат, оценено влияние на бюджет системы здравоохранения при лечении всех пациентов с НМРЛ, обеспечиваемых ингибиторами PD-1/PD-L1 во второй и третьей линиях терапии, препаратом атезолизумаб. Для расчетов использовали зарегистрированные цены согласно государственному реестру предельных отпускных цен, средневзвешенную предельную оптовую надбавку – по данным Федеральной антимонопольной службы.

Результаты. В анализе минимизации затрат атезолизумаб показывает большую клинико-экономическую эффективность – его применение позволяет снизить затраты на 28,6% за 3 года в сравнении с ниволумабом и на 8,8% в сравнении с пембролизумабом во второй и третьей линиях терапии НМРЛ. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что если бы все пациенты целевой группы, в настоящее время получающие различные ингибиторы PD-1/PD-L1 во второй и третьей линиях терапии НМРЛ, изначально были обеспечены препаратом атезолизумаб, то это позволило бы снизить нагрузку на бюджет за 3 года на 11,6%, или на 722,4 млн руб.

Заключение. Применение атезолизумаба является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным по сравнению с использованием ниволумаба и пембролизумаба даже после выхода дженерика последнего и позволит снизить расходы на ингибиторы PD-1/PD-L1 во второй и третьей линиях терапии НМРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

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

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 03.09.2023. **В доработанном виде:** 28.09.2023. **Принята к печати:** 29.09.2023. **Опубликована:** 30.09.2023.

Конфликт интересов

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

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Обновленный фармакоэкономический анализ эффективности 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*. 2023; 16 (3): 422–430. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.211>.

Updated pharmacoeconomic analysis of atezolizumab efficiency compared with other PD-1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer after chemotherapy

S.K. Zyryanov¹, I.N. Dyakov^{2,3}

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

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (5A Malyy Kazennyy Passage, Moscow 105064, Russia)

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

Corresponding author: Sergey K. Zyryanov, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

SUMMARY

Objective: to evaluate the pharmacoeconomic efficiency of atezolizumab (inhibitor of programmed death ligand 1 (PD-L1)) in comparison with other checkpoint inhibitors (inhibitors of programmed cell death protein 1 (PD-1)) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after previous chemotherapy in the current conditions of the Russian healthcare system.

Material and methods. The study design was a retrospective analysis of publications and modeling. The previously performed pharmacoeconomic study was updated considering a decrease in the cost of pembrolizumab after the generic form was released on the market and actualization of calculated target population. Cost minimization analysis was carried out and the impact on the healthcare system budget was estimated when treating all NSCLC patients provided with PD-1/ PD-L1 inhibitors in the second and third lines of therapy with atezolizumab. For calculations, we used registered prices according to the state register of maximum selling prices and average weighted marginal wholesale markup according to the Federal Antimonopoly Service.

Results. In the cost minimization analysis, atezolizumab showed greater clinical and economic efficiency, its use reduces costs by 28.6% over 3 years compared to nivolumab and by 8.8% compared to pembrolizumab in the second and third lines of NSCLC therapy. The budget impact analysis demonstrated that if all patients in the target group currently receiving various PD-1/PD-L1 inhibitors in the second and third lines of NSCLC therapy were initially provided with atezolizumab, it would reduce the budget load over 3 years by 11.6%, or by 722.4 mln rubles.

Conclusion. The use of atezolizumab is pharmacoeconomically justified and feasible compared to nivolumab and pembrolizumab, even after a release of the generic version of the latter, and will reduce the costs of PD-1/PD-L1 inhibitors in the second and third lines of NSCLC therapy.

KEYWORDS

Advanced non-small cell lung cancer, NSCLC, second line therapy, third line therapy, checkpoint inhibitors, PD-1/PD-L1 inhibitors, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, cost minimization analysis, budget impact analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 03.09.2023. **Revision received:** 28.09.2023. **Accepted:** 29.09.2023. **Published:** 30.09.2023.

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. Updated pharmacoeconomic analysis of atezolizumab efficiency 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*. 2023; 16 (3): 422–430 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.211>.

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 2022 г. в нашей стране 44 981 пациент был взят на учет с диагнозом онкологического заболевания трахеи, бронхов и легкого [1]. Из них больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляют 85%. Частота выявления этой группы онкологических заболеваний

на поздних стадиях онкологического процесса (III–IV) достаточно высока и достигает суммарно 69,8%. Неплоскоклеточный рак составляет 45%, из них 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 ECOG 0–1 (отсутствие способности к выполнению тяжелого физического труда) по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) характерен в 74% случаев [1].

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Применение атезолизумаба при терапии ранее леченного немелкоклеточного рака легких наименее затратно в сравнении с применением ниволумаба и пембролизумаба
- ▶ Использование атезолизумаба вместо пембролизумаба и ниволумаба при сопоставимой эффективности позволяет снизить нагрузку на бюджет

Что нового дает статья?

- ▶ Показано что применение атезолизумаба остается менее затратным даже в сравнении с дженериком пембролизумаба, несмотря на то что стоимость дженерика на 25% ниже стоимости оригинального препарата
- ▶ Оценено влияние на бюджет с учетом ожидаемого распределения пациентов по ингибиторам контрольных точек (атезолизумаб занял сопоставимую долю рынка, вышел дженерик пембролизумаба)

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты позволяют выбрать наименее затратный из равноэффективных вариантов лечения, а экономия средств даст возможность обеспечить больше пациентов терапией

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Atezolizumab is the least costly treatment of previously treated non-small-cell lung cancer compared to nivolumab and pembrolizumab
- ▶ The use of atezolizumab instead of pembrolizumab and nivolumab with comparable efficacy reduce the load on the budget

What are the new findings?

- ▶ It was shown that the use of atezolizumab remains less expensive even in comparison with pembrolizumab generic, despite the fact that the cost of the generic is 25% lower than the cost of the original drug
- ▶ Budget impact was estimated based on expected distribution of patients by checkpoint inhibitors (atezolizumab took a comparable market share, generic pembrolizumab was registered)

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

- ▶ The obtained results allow for the choice of the least costly of the equally effective treatment options, and cost savings will provide more patients with therapy

Основной целью лечения онкологического заболевания является увеличение продолжительности жизни пациента – общей выживаемости (англ. overall survival, OS). Второстепенная цель терапии – повышение продолжительности жизни пациента без прогрессии заболевания (англ. progression-free survival, PFS). Режимы химиотерапии при НМРЛ зависят от стадии опухолевого процесса и линии терапии. Распространенная форма относится к терминальным стадиям заболевания. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [2] в первой линии терапии таких больных применяют двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с эпозидом, винорелбином, 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 нед (предпочтительный метод – компьютерная томография). Пациентам в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) с НМРЛ без активирующих мутаций возможно назначение доцетаксела, а ослабленным больным (ECOG 2) – 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-L1¹ – моноклональных антител ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб. Пембролизумаб назначают пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток [3]. Ниволумаб и атезолизумаб применяют у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ, при их назначении во второй и третьей линиях терапии исследования экспрессии PD-L1 не требуется [4, 5].

Таким образом, в настоящее время из ингибиторов PD-1/PD-L1, используемых для иммунотерапии НМРЛ, рекомендовано три препарата: ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб. Все они входят в перечень жизненно необходимых и важнейших препа-

ратов, и их применение может обеспечиваться за счет бюджетных средств. Учитывая ограниченность финансирования системы здравоохранения, при выборе препарата большое значение имеет не только его эффективность, но и стоимость терапии при его использовании. Ранее мы проводили сравнение фармакоэкономической эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 и их влияния на бюджет системы здравоохранения России, показав, что при сопоставимой эффективности наименьшие затраты отмечены при применении препарата атезолизумаб [6]. На момент выполнения анализа все три варианта терапии были представлены оригинальными лекарственными средствами.

В мае 2023 г. зарегистрирована цена на дженерический пембролизумаб, которая оказалась на 25% ниже, чем у оригинального препарата (по состоянию на 24 августа 2023 г.). Кроме того, на момент проведения предыдущего исследования препарат атезолизумаб только вышел на российский рынок и занимал минимальные объемы в текущей практике. В настоящее время распределение между препаратами анти-PD1 существенно отличается от рассчитанного на основе данных продаж значения, представленного в предыдущие годы. Доля атезолизумаба существенно возросла. Таким образом, в связи с изменением экономических условий представляется актуальным обновить проведенный анализ с учетом выхода дженерического пембролизумаба и изменений в распределении пациентов по препаратам ингибиторов контрольных точек в текущей практике.

Цель – оценить фармакоэкономическую эффективность применения препарата атезолизумаб (ингибитор PD-L1) в сравнении с другими ингибиторами контрольных точек (ингибиторы PD-1) у пациентов с НМРЛ после предшествующей химиотерапии в актуальных условиях системы здравоохранения России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Препараты сравнения / Comparators

Пембролизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2),

¹ PD-1 (англ. programmed cell death protein 1) – белок программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 (англ. programmed death ligand 1) – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1.

и выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузии [3].

Препарат ниволумаб – это человеческое моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) и выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенной инфузии [4].

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 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].

Режимы терапии / Therapy regimens

Режимы терапии сравниваемыми препаратами приведены в **таблице 1**. Атезолизумаб применяется в фиксированной дозировке независимо от массы тела больного. Расчет проводили для пациента с массой тела 70 кг и площадью поверхности тела 1,97 м². Согласно инструкциям по применению пембролизумаба и ниволумаба [3, 4] неиспользованный остаток препарата во флаконе выбрасывается. В связи с этим при оценке количества препарата на 1 введение учитывали число расходуемых флаконов.

Введение перечисленных препаратов проводят в течение 30–60 мин под контролем врача, поэтому на момент инфузии пациентам требуется наблюдение со стороны медицинского персонала.

Описание и допущения модели / Model description and assumptions

Анализ проводили в соответствии с моделью Маркова, представленной на **рисунке 1**. Модель учитывает переходы между тремя состояниями:

– *вторая/третья линии терапии распространенного НМРЛ* – пациенты получают сравниваемые режимы терапии (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб) до момента прогрессии (компоненты затрат включают лекарственные затраты на сравниваемые режимы терапии и затраты на введение препаратов);

– *прогрессия* – пациенты, у которых наступила прогрессия на терапии анти-PD-1 препаратами во второй/третьей линии, переводятся на доцетаксел и получают его в соответствии с указанным режимом терапии (затраты включают стоимость терапии доцетакселем и затраты на введение);

– *смерть* – состояние, учитывающее летальные исходы, переход в него означает выход из анализа (затраты, ассоциированные с летальным исходом, не учитываются).

Продолжительность марковского цикла составила 4 нед. Вероятность пребывания пациента в одном из состояний модели в каждом цикле рассчитывали с использованием экспоненциальной функции, как описано ранее [6]. Сравнимые препараты сопоставимы по эффективности. В то же время отношение угроз (англ. hazard ratio, HR) как для OS, так и для PFS отлично от 1, что учитывалось при расчете этих показателей для препаратов в рамках модели.

Таблица 1. Режимы терапии сравниваемыми препаратами для лечения немелкоклеточного рака легкого во второй и третьей линиях

Table 1. Therapy regimens with comparators for second and third line treatment of non-small cell lung cancer

МНН / INN	Режим применения / Regimen	Число флаконов на 1 введение / Number of vials per 1 injection
Атезолизумаб / Atezolizumab	1200 мг каждые 3 нед / 1200 mg every 3 weeks	1 флакон 1200 мг / 1 vial 1200 mg
Ниволумаб / Nivolumab	3 мг/кг массы тела каждые 2 нед // 3 mg/kg of body mass every 2 weeks	2 флакона по 100 мг, 1 флакон 40 мг / 2 vials 100 mg each, 1 vial 40 mg
Пембролизумаб / Pembrolizumab	2 мг/кг массы тела каждые 3 нед // 2 mg/kg of body mass every 3 weeks	2 флакона по 100 мг / 2 vials 100 mg each
Доцетаксел / Docetaxel	75 мг/м ² площади поверхности тела каждые 3 нед / 75 mg/m ² of body surface area every 3 weeks	–

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name

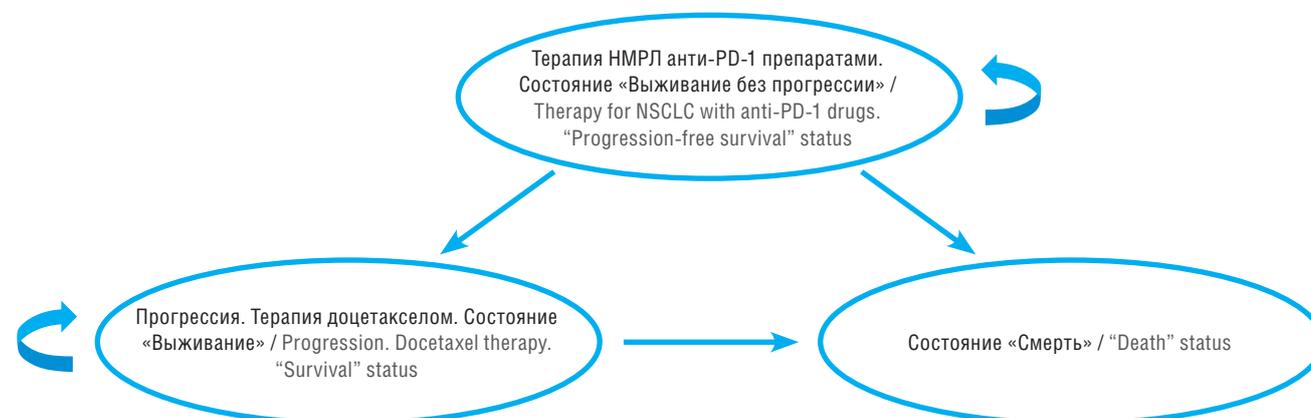


Рисунок 1. Модель Маркова для оценки эффективности второй и третьей линий терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ингибиторами белка программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1)

Figure 1. Markov model to assess the efficiency of second and third line non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy with inhibitors of programmed cell death protein 1 (PD-1)

Анализ эффективности / Effectiveness analysis

Данная статья является обновлением опубликованного ранее исследования. Поскольку методика сравнения клинической эффективности препаратов не изменилась, с ее подробным описанием можно ознакомиться в исходном варианте [6]. Использовали данные сетевого метаанализа Р. Créquit et al. (2017 г.) [7].

Сопоставление эффективности препаратов проводили по первичным и вторичным конечным точкам: PFS и OS. Согласно результатам сравнения эффективность атезолизумаба по обоим показателям сопоставима с эффективностью ниволумаба и пембролизумаба. Исходя из этого, в клинико-экономическом анализе использовали метод минимизации затрат.

Расчет затрат / Cost calculation

Учитывали только прямые медицинские затраты на применение сравниваемых режимов терапии, в т.ч. затраты на ингибиторы контрольных точек, химиотерапию (препарат доцетаксел), на которую пациентов переводят при прогрессии, и прямые затраты на пребывание больного в дневном стационаре для введения препаратов.

В качестве базовых показателей в расчетах использовали значения медиан PFS и OS при лечении пациентов с НМРЛ с применением атезолизумаба, полученные в исследовании А. Rittmeyer et al. (2017 г.) [8], – 13,8 и 2,8 мес соответственно. При этом общая выживаемость через 12 мес составила 55%. Поскольку HR не равно 1, проводили коррекцию значений показателей эффективности PFS и OS для ниволумаба и пембролизумаба относительно указанных значений для атезолизумаба. Для этого вероятность выживаемости при применении атезолизумаба умножали на значение HR в сравнении с атезолизумабом. Методика расчета прогрессии для препарата атезолизумаб и скорректированных значений PFS и OS для препаратов ниволумаб и пембролизумаб с указанием формул была подробно описана ранее [6].

При проведении клинико-экономического анализа учитывали следующие прямые медицинские затраты:

– прямые лекарственные затраты на терапию пациентов с использованием сравниваемых препаратов (стоимость лекарственных средств);

– прямые медицинские затраты на введение препаратов.

Стоимость «внутривенного введения лекарственных средств: инфузии (капельницы)» согласно прейскуранту платных услуг ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России составляет 3600,00 руб. [9]. Это значение использовалось для расчета затрат на введение препаратов.

При расчетах затрат на лекарственную терапию использовали зарегистрированные цены на лекарственные средства с учетом 10% налога на добавленную стоимость и средней оптовой надбавки 11,98%.

Стоимость анализируемых препаратов представлена в **таблице 2**. Для препаратов атезолизумаб, ниволумаб и пембролизумаб указана цена за упаковку. Для доцетаксела 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 постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871 в актуальной редакции на момент проведения анализа) [10].

Стоимость терапии для атезолизумаба и пембролизумаба рассчитывали на 3-недельный курс, для ниволумаба – на 2-недельный (1 введение), определяли среднюю стоимость 1-недельного цикла и пересчитывали на 4-недельный марковский цикл. Затраты на тестирование на PD-L1-статус не учитывали.

Затраты на 1 марковский цикл рассчитывали, умножая долю пациентов, пребывающих в состоянии «Выживание без прогрес-

Таблица 2. Стоимость анализируемых препаратов

Table 2. Cost of analyzed drugs

МНН (ТН) / INN (TN)	Лекарственная форма, упаковка / Pharmaceutical form, package	Зарегистрированная цена упаковки, руб. / Registered package price, rub.	Стоимость упаковки*, руб. / Cost of package*, rub.
Атезолизумаб (Тецентрик®) / Atezolizumab (Tecentriq®)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1200 мг / Concentrate for preparation of solution for infusion, 1200 mg	215 930,09	265 978,37
Ниволумаб (Опдиво®) / Nivolumab (Opdivo®)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг / Concentrate for preparation of solution for infusion, 100 mg	78 988,51	97 296,47
	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг / Concentrate for preparation of solution for infusion, 40 mg	31 595,11	38 918,22
Пембролизумаб (Пемброриа®) / Pembrolizumab (Pembroria®)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг / Concentrate for preparation of solution for infusion, 100 mg	116 233,10	143 173,61
Доцетаксел / Docetaxel	Концентрат для приготовления раствора для инфузий / Concentrate for preparation of solution for infusion	124,15**	152,93**

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование. * С налогом на добавленную стоимость 10% и средней торговой надбавкой 11,98%. ** Стоимость 1 мг вещества (медианное значение среди зарегистрированных цен).

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name. * With value added tax of 10% and average trade markup of 11.98%. ** Cost of 1 mg of substance (median value among registered prices).

сии», на средние затраты на терапию за 1 марковский цикл с учетом дисконтирования 5% в год. Дисконтирование рассчитывали с шагом в 1 марковский цикл (4 нед). Средневзвешенные затраты за год определяли, суммируя затраты за входящие в него марковские циклы.

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Расчет показателя минимизации затрат (англ. cost minimization ratio, CMR) на лекарственную терапию пациентов при замене пембролизумаба или ниволумаба на атезолизумаб проводили по формуле:

$$CMR = DC2 - DC1,$$

где DC2 – прямые затраты на рассматриваемый режим терапии (атезолизумаб), DC1 – прямые затраты на режим терапии сравнения (ниволумаб или пембролизумаб).

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.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

В анализе влияния на бюджет при определении размера целевой популяции применяли методику, отличную от использованной в опубликованной ранее статье [6]. В обновленном анализе учитывали пациентов, впервые поставленных на учет с НМРЛ III–IV стадий без мутаций ALK и EGFR, с общим состоянием не хуже ECOG 0–1. Частота встречаемости перечисленных состояний указана выше (во введении).

В первой линии иммунотерапию не получают 65% пациентов, причем до применения терапии второй линии из них доживают около 61%. При проведении анализа было сделано допущение (ос-

нованное на результатах опроса врачей-онкологов), что из пациентов, не получивших ингибиторы контрольных точек в первой линии и доживших до применения второй линии терапии, только 35% получают препараты этой группы. Из них атезолизумаб получают 13%, ниволумаб и пембролизумаб – по 11%. Указанное распределение было принято за текущую терапевтическую практику. В качестве терапевтической практики рассматривали вариант с обеспечением всех пациентов целевой популяции препаратом атезолизумаб.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ эффективности / Effectiveness analysis

Исходные значения медиан PFS и OS для препарата атезолизумаб, использованные для расчета значений при моделировании, составили 2,8 и 13,8 мес соответственно, выживаемость через 12 мес составила 55%. Рассчитанные значения PFS и OS для сравниваемых препаратов, скорректированные с учетом HR, приведены в **таблице 3**.

Расчет затрат / Cost calculation

В **таблице 4** представлен расчет затрат на 1 марковский цикл (4 нед) при использовании сравниваемых режимов терапии. В **таблице 5** показаны средневзвешенные затраты на 1 пациента по годам и суммарно за 3 года.

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Как видно из приведенных данных, суммарные затраты на лечение пациентов атезолизумабом ниже таковых при применении ниволумаба и пембролизумаба. В **таблице 6** приведены результаты расчета показателя CMR при применении сравниваемых режимов терапии. Полученные данные свидетельствуют о большей клинико-экономической эффективности препарата атезолизумаб

Таблица 3. Скорректированные значения показателей эффективности терапии через 12 мес, %

Table 3. Adjusted values of therapy efficiency indicators after 12 months, %

МНН / INN	Выживаемость без прогрессии / Progression-free survival	Общая выживаемость / Overall survival
Атезолизумаб / Atezolizumab	5,18*	55,00
Ниволумаб / Nivolumab	6,27*	58,30*
Пембролизумаб / Pembrolizumab	5,54*	56,65*

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование. * Расчет авторов.

Note. INN – international nonproprietary name. * Authors' calculation.

Таблица 4. Затраты на 1 марковский цикл в проводимом анализе

Table 4. Costs per 1 Markov cycle in the current analysis

МНН / INN	Лекарственные затраты, руб. / Drug costs, rub.	Затраты на дневной стационар, руб. / Costs for day-time hospitalization, rub.	Суммарные затраты, руб. / Total costs, rub.	Доля лекарственных затрат, % / Share of drug costs, %
Атезолизумаб / Atezolizumab	354 637,83	4800,00	359 437,83	98,66
Ниволумаб / Nivolumab	467 022,32	7200,00	474 222,32	98,48
Пембролизумаб / Pembrolizumab	381 796,29	4800,00	386 596,29	98,76
Доцетаксел / Docetaxel	30 127,21	4800,00	34 927,21	86,26

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

Таблица 5. Средневзвешенные затраты на терапию 1 пациента по годам для сравниваемых режимов терапии, руб.**Table 5.** Average weighted costs for therapy of 1 patient by years for the compared therapy regimens, rub.

Период / Period	Атезолизумаб / Atezolizumab	Ниволумаб / Nivolumab	Пембролизумаб / Pembrolizumab
1 год / 1 year	1 631 535	2 287 652	1 808 329
2 года / 2 years	80 481	136 544	95 446
3 года / 3 years	3970	8150	5038
Суммарно за 3 года / Total for 3 years	1 715 986	2 432 346	1 908 813

Таблица 6. Минимизация затрат при сравнении терапии атезолизумабом с применением ниволумаба и пембролизумаба**Table 6.** Costs minimization when comparing atezolizumab therapy with nivolumab and pembrolizumab

Период / Period	CMR, руб. (%) / CMR, rub. (%)	
	Атезолизумаб – ниволумаб / Atezolizumab – nivolumab	Атезолизумаб – пембролизумаб / Atezolizumab – pembrolizumab
1 год / 1 year	–634 035 (–27,7)	–154 712 (–8,6)
2 года / 2 years	–54 974 (–40,3)	–13 876 (–14,5)
3 года / 3 years	–4126 (–50,6)	–1014 (–20,1)
Суммарно за 3 года / Total for 3 years	–693 135 (–28,5)	–169 602 (–8,9)

Примечание. CMR (англ. cost minimization ratio) – показатель минимизации затрат.

Note. CMR – cost minimization ratio.

в сравнении с ниволумабом и пембролизумабом во второй и третьей линиях терапии распространенного НМРЛ.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

В рамках анализа влияния на бюджет определяли размер целевой популяции пациентов. В 2022 г. 44 981 человек впервые взят на учет с диагнозом рака трахеи, бронхов, легких. Из них НМРЛ диагностирован у 85% (38 234 человека). Среди впервые выявленных случаев III–IV стадии составляют 69,8% (26 688 пациентов). За вычетом случаев с мутациями ALK и EGFR число таких больных составит 23 985. Состояние ECOG 0–1 характерно для 74% (17 749 человек). Из них 65% (11 537) не получают иммунобиологические препараты в первой линии. До назначения второй линии, как отмечено выше, доживает 61% – в проводимом анализе расчетное значение 7038 человек.

Учитывая приведенное выше распределение пациентов по ингибиторам контрольных точек, можно ожидать, что атезолизумаб в текущей терапевтической практике будут получать 915 больных, а ниволумаб и пембролизумаб – по 774 пациента. Суммарно размер целевой популяции составит 2463 человек. Как уже было указано, в качестве терапевтической практики учитывали вариант, при котором все пациенты будут получать атезолизумаб – соответ-

ственно, соотношение атезолизумаб/пембролизумаб/ниволумаб составит 2463/0/0.

Результаты анализа влияния на бюджет приведены в **таблицах 7, 8**. Анализ представлен в рамках 3-летнего горизонта с указанием результатов по годам. Дисконтирование в анализе не учитывали. В **таблице 9** указано изменение нагрузки на бюджет при гипотетическом применении у всех пациентов атезолизумаба вместо ниволумаба и пембролизумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Режимы химиотерапии при НМРЛ зависят от стадии опухолевого процесса и линии терапии. При прогрессировании заболевания на фоне первой линии показана вторая линия системной терапии, благодаря которой возможны уменьшение выраженности симптомов заболевания и увеличение продолжительности жизни отдельных пациентов. Оценку эффекта лечения проводят каждый 6–8 нед, обычно методом компьютерной томографии. Предпочтительным является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-1/PD-L1 – моноклональных антител ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб (в том случае, если иммунотерапия не была использована в первой линии лечения).

Таблица 7. Анализ влияния на бюджет при текущей терапевтической практике лечения немелкоклеточного рака легких во второй и третьей линиях терапии, руб.**Table 7.** Budget impact analysis for the current therapeutic practice of non-small cell lung cancer treatment in the second and third lines of therapy, rub.

Период / Period	Атезолизумаб / Atezolizumab (n=915)	Ниволумаб / Nivolumab (n=774)	Пембролизумаб / Pembrolizumab (n=774)	Всего / Total (n=2463)
1 год / 1 year	1709,50	1944,00	1566,50	5220,00
2 года / 2 years	247,30	263,50	231,20	742,00
3 года / 3 years	97,60	97,60	95,20	290,30
Суммарно за 3 года / Total for 3 years	2054,40	2305,20	1892,80	6252,40

Таблица 8. Анализ влияния на бюджет при текущем и предполагаемом сценариях лечения немелкоклеточного рака легких во второй и третьей линиях терапии, руб.**Table 8.** Budget impact analysis for current and assumed scenarios of treatment of non-small cell lung cancer in the second and third lines of therapy, rub.

Период / Period	Атезолизумаб / Atezolizumab (n=2463)	Ниволумаб / Nivolumab (n=0)	Пембролизумаб / Pembrolizumab (n=0)	Всего / Total (n=2463)
1 год / 1 year	4 601,70	0,00	0,00	4 601,70
2 года / 2 years	665,70	0,00	0,00	665,70
3 года / 3 years	262,60	0,00	0,00	262,60
Суммарно за 3 года / Total for 3 years	5 530,00	0,00	0,00	5 530,00

Таблица 9. Изменение нагрузки на бюджет при гипотетическом применении у всех пациентов атезолизумаба вместо ниволумаба и пембролизумаба, млн руб. (%)**Table 9.** Change in budget load in the hypothetical use of atezolizumab instead of nivolumab and pembrolizumab in all patients, mln rub. (%)

Период / Period	Изменение нагрузки на бюджет / Change in budget load
1 год / 1 year	-618,3 (-11,85)
2 года / 2 years	-76,3 (-10,29)
3 года / 3 years	-27,7 (-9,54)
Суммарно за 3 года / Total for 3 years	-722,4 (-11,55)

Одной из причин проведения обновленного анализа был выход на рынок дженерического пембролизумаба с заведомо более низкой ценой, что снижало стоимость терапии этим препаратом. В опубликованной ранее работе [6] при минимизации затрат применение атезолизумаба вместо пембролизумаба позволяло снизить затраты на 31,3%, а вместо ниволумаба – на 28,6%. Проведенный в данной работе анализ минимизации затрат показал, что суммарные затраты на лечение пациентов во второй и третьей линиях терапии препаратом атезолизумаб остаются ниже затрат на применение ниволумаба и пембролизумаба даже после снижения стоимости последнего на 25%. Так, назначение атезолизумаба во второй и третьей линиях терапии НМРЛ позволит за 3 года сократить средневзвешенные затраты из расчета на 1 пациента в сравнении с применением ниволумаба на 24,6%, а в сравнении с использованием пембролизумаба – на 8,2%. Таким образом, несмотря на выход дженерика пембролизумаба и снижение цены на этот препарат на 25%, атезолизумаб остается наименее затратным препаратом из сравниваемых ингибиторов контрольных точек.

ЛИТЕРАТУРА:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022: 239 с.
- Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4 (дата обращения 03.09.2023).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t= (дата обращения 03.09.2023).

Как уже отмечалось выше при описании методик, при обновлении анализа использовали совершенно другой подход к оценке размера целевой популяции. Если ранее размер популяции рассчитывали исходя из объема закупленных препаратов, доля его на средневзвешенную потребность в препарате за год, то при обновлении было учтено, что атезолизумаб применяется у сопоставимого числа пациентов в сравнении с другими ингибиторами. Поэтому размер целевой популяции вычисляли исходя из ожидаемого числа пациентов, которым показано назначение ингибиторов PD-1/PD-L1. Согласно проведенным расчетам потенциальный размер целевой популяции впервые выявленных пациентов составляет 2463 человека. При этом больные распределяются по сравниваемым препаратам примерно поровну, с небольшим преобладанием атезолизумаба (915 пациентов против 774 для ниволумаба и пембролизумаба).

Поскольку при достоверно не различающейся эффективности сравниваемых препаратов применение атезолизумаба остается наименее затратным, увеличение охвата пациентов целевой популяции этим препаратом приведет к снижению нагрузки на бюджет. Максимальная выгода может быть получена при полной замене препаратов ниволумаб и пембролизумаб на атезолизумаб. В 1-й год снижение нагрузки на бюджет составит 11,9% (618,3 млн руб.), во 2-й год – 10,3% (76,3 млн руб.), в 3-й год – 9,6% (27,7 млн руб.). Суммарно за 3 года снижение нагрузки на бюджет составит 11,6% (722,4 млн руб.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Исходя из полученных данных можно заключить, что применение препарата атезолизумаб вместо ниволумаба и пембролизумаба в современных условиях российской системы здравоохранения является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным и позволит снизить расходы на лекарственную терапию ингибиторами контрольных точек во второй и третьей линиях терапии НМРЛ.

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво® URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6ac1a6a-9f33-4eaa-a603-b2928d720378&t= (дата обращения 03.09.2023).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c210e8ba-5f80-4dc6-90bc-98e51fb468ed&t= (дата обращения 03.09.2023).
- Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая эффективность применения препарата атезолизумаб в сравнении с другими ингибиторами PD-1 у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких. URL: <https://doi.org/10.26907/2542-0398.2023.03.03>

точным раком легкого после предшествующей химиотерапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (1): 5–12. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.5-12>.

7. 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>.

8. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., et al. 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): 255–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).

9. НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Прейскурант. URL: <https://www.ronc.ru/platnye-uslugi/prays-list-uslug/> (дата обращения 03.09.2023).

10. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: <https://base.garant.ru/70728348/> (дата обращения 03.09.2023).

REFERENCES:

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2022. Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology; 2022: 239 pp. (in Russ.).

2. Malignant neoplasm of bronchi and lung. Clinical guidelines. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4 (in Russ.) (accessed 03.09.2023).

3. Instructions for the medical use of the drug Keytruda®. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t= (in Russ.) (accessed 03.09.2023).

4. Instructions for the medical use of the drug Opdivo® Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6ac1a6a-9f33-4eaa-a603-b2928d720378&t= (in Russ.) (accessed 03.09.2023).

5. Instructions for the medical use of the drug Tecentriq®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c210e8ba-5f80-4dc6-90bc-98e51fb468ed&t= (in Russ.) (accessed 03.09.2023).

6. 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. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.5-12>.

7. 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>.

8. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., et al. 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): 255–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).

9. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Price list. Available at: <https://www.ronc.ru/platnye-uslugi/prays-list-uslug/> (in Russ.) (accessed 03.09.2023).

10. Decree of the Government of the RF of 28.08.2014 No. 871 “On approval of the Rules for the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines necessary for the provision of medical care”. Available at: <https://base.garant.ru/70728348/> (in Russ.) (accessed 03.09.2023).

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.

Дьяков Илья Николаевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» (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.

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