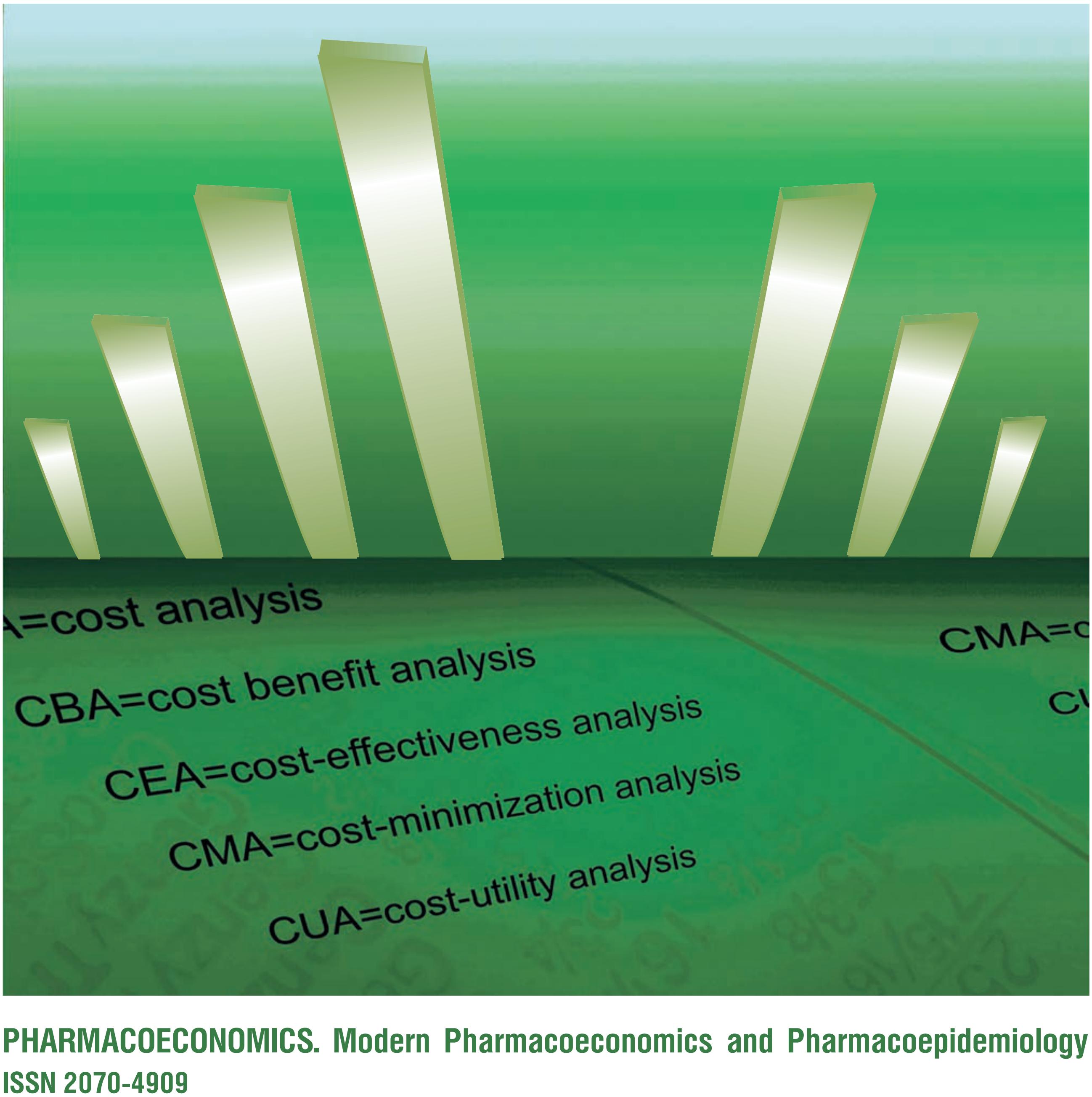
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- **Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга**
- **Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов**

№2

Том 10

2017

© Коллектив авторов, 2017 ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.062-068

Фармакоэкономические аспекты иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого

Рудакова А. В.[1], Проценко С. А.[2], Королева И. А.[3]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[2] ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[3] Медицинский университет «Реавиз», Самара

Резюме

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – актуальная проблема современной онкологии. Стандартами химиотерапии НМРЛ первой линии являются платиносодержащие режимы. Оптимальный вариант второй линии терапии НМРЛ после химиотерапии на основе препаратов платины – иммунотерапия. В настоящее время в Российской Федерации в данной клинической ситуации могут назначаться ниволумаб и пембролизумаб. Цель исследования: оценка затрат на иммунотерапию во второй линии терапии НМРЛ. Материалы и методы. Прямые сравнительные исследования между ниволумабом и пембролизумабом не проводились, однако в ранее опубликованных работах статистически значимых различий в эффективности между ниволумабом и пембролизумабом в терапии второй линии НМРЛ выявлено не было. В связи с этим, анализ с позиции системы здравоохранения проводили методом минимизации затрат с построением марковской модели. Анализ проводили без дисконтирования на период 1-5 лет. Затраты на иммунопрепараты соответствовали результатам аукционов с 01.01.2017-31.07.2017. В базовом варианте расчет осуществляли для пациента с массой тела 70 кг. Предполагали, что ниволумаб назначается в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаб – в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели. Учитывались только затраты на иммунопрепараты и их введение. При проведении анализа чувствительности оценивали влияние на объем затрат изменений стоимости анализируемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов в пределах 60-80 кг. Результаты. Затраты на иммунотерапию в течение первого года максимальны и составляют 84% от общего объема затрат. При этом затраты на пембролизумаб за 5 лет в базовом варианте на 5,7% ниже, чем на ниволумаб. При изменении цен в реальных пределах экономически целесообразным может быть назначение каждого из сравниваемых препаратов. При массе тела пациента в пределах от 67 до 80 кг экономически более выгодно назначение пембролизумаба. Заключение. Терапия второй линии НМРЛ ниволумабом и пембролизумабом характеризуется в настоящее время сопоставимым объемом затрат. В зависимости от изменения цены сравниваемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов экономически предпочтительным может являться каждый из них.

Ключевые слова

Немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, затраты.

Статья поступила: 31.07.2017; **принята к печати:** 10.08.2017.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Рудакова А. В., Проценко С. А., Королева И. А. Фармакоэкономические аспекты иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 062-068. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.-62-68.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

Rudakova A. V.[1], Protsenko S. A.[2], Koroleva I. A.[3]

[1] Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

[2] N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

[3] Medical University «Reaviz», Samara

Summary

Treatment of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) is one of important problems of current oncology practice. The first-line NSCLC chemotherapy standards are based on the platinum-containing medications. Today, immunotherapy is considered to be the best option for the second-line NSCLC treatment after the platinum-based chemotherapy. In the Russian Federation, nivolumab and pembrolizumab are recommended to be used in such clinical situations. The aim of the study was to estimate the costs of the immunotherapy when used for the second line NSCLC treatment. Materials and methods. Direct comparative studies between nivolumab and pembolizumab have not been conducted, but in previously published studies, no statistically significant difference in efficacy between nivolumab and pembolizumab in second-line therapy of NSCLC was identified. With regards to this, the analysis from the stand point of the healthcare system, the research was carried out by using the method of cost minimization with the Markov model. The data on pricing entered with no discounts for a period of 1-5 years. The costs of the immunotherapeutic drugs were taken from the results of auctions current year. In the basic version, the calculations were made for a patient with a body weight of 70 kg. It was assumed that nivolumab is given at a dose of 3 mg/kg every 2 weeks, and pembrolizumab – at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks. Only the costs of the immunotherapeutic drugs and the expenses for their administration were taken into account. In the sensitivity analysis, the impact of cost changes within reasonable limits, on the total expenses were analyzed for patients of 60-80 kg body weight. Results. The costs of the immunotherapy during the first year of treatment are maximal and amount to 84% of the total expenses. At the same time, the cost of pembrolizumab for 5 years of treatment (in the basic version) is 5.7% lower than that for nivolumab. When prices vary within reasonable limits, the use of each of these two drugs may become economically justified. If the patient body weight ranges from 67 to 80 kg, the use of pembrolizumab is economically more beneficial. Conclusions. As nivolumab and pembrolyzumab used for the second line therapy of NSCLC in this study are similar in terms of the treatment costs. Depending on the price variations within reasonable limits and the patient body weight changes, each of these drugs can be economically preferable.

Key words

Non-small cell lung cancer, immunotherapy, expenses.

Received: 31.07.2017; **accepted**: 10.08.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Rudakova A. V., Protsenko S. A., Koroleva I. A. Pharmacoeconomic aspects of non-small cell lung cancer immunotherapy. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 10 (2): 062-068 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.62-68.

Corresponding author

Address: ul. Professora Popova, 14A, Saint-Petersburg, Russia, 197376.

E-mail address: rudakova_a@mail.ru (Rudakova A. V.).

Введение

Рак легкого представляет одну из самых актуальных проблем современной онкологии. В мире ежегодно от рака легкого умирают 1,59 млн. человек, что составляет 4350 смертей ежедневно [1]. В Российской Федерации (РФ) рак легкого занимает лидирующее место по заболеваемости среди мужского населения и смертности у мужчин и женщин. За период с 2004 по 2014 гг. распространенность рака легкого, бронхов и трахеи выросла с 77,1 до 90,6 случаев на 100 тысяч населения [2]. В 2015 году в РФ рак легкого впервые выявлен у 60551 пациента, что составило 21,6% от всех злокачественных опухолей [3]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80-85% всех форм рака легкого, при этом к моменту установления диагноза большинство больных имеет распространенную форму заболевания. Современными стандартами лекарственной терапии первой линии больных НМРЛ, исключая случаи с наличием мутаций EGFR, ALK, ROS I, являются платиносодержащие режимы, характеризующиеся сопоставимой эффективностью с частотой общего ответа от 30 до 60% [4]. Во второй линии терапии НМРЛ наиболее часто назначаемым препаратом является доцетаксел. В исследовании у пациентов, получавших доцетаксел, была достигнута медиана выживаемости 7,5 месяцев, а однолетняя выживаемость составила 37% [5].

Появление нового класса иммуноонкологических препаратов, называемых ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, расширило возможности лечения больных НМРЛ. В настоящее время у пациентов с НМРЛ во второй линии после химиотерапии на основе препаратов платины в качестве предпочтительной рассматривается иммунотерапия (ниволумаб либо пембролизумаб), обеспечивающая существенное улучшение прогноза пациентов [6].

Пембролизумаб и ниволумаб – это моноклональные антитела, селективно блокирующие взаимодействие между PD-I и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате чего происходит реактивация опухольспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и активация противоопухолевого иммунитета.

Препараты оценивались в данной клинической ситуации по сравнению с доцетакселом в исследованиях CheckMate 017,

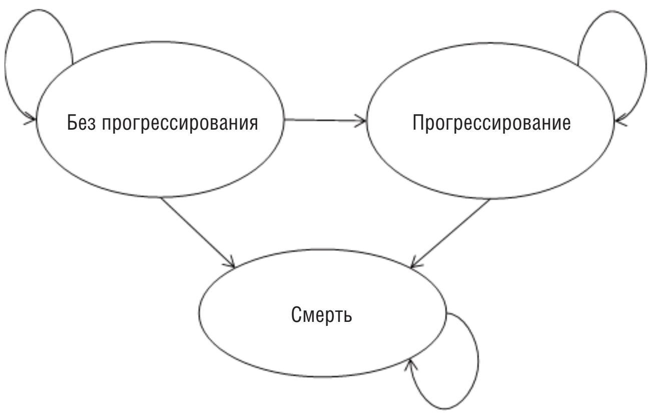


Рисунок 1. Модель прогрессирования немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Figure 1. A model of non-small cell lung cancer (NSCLC) progression.

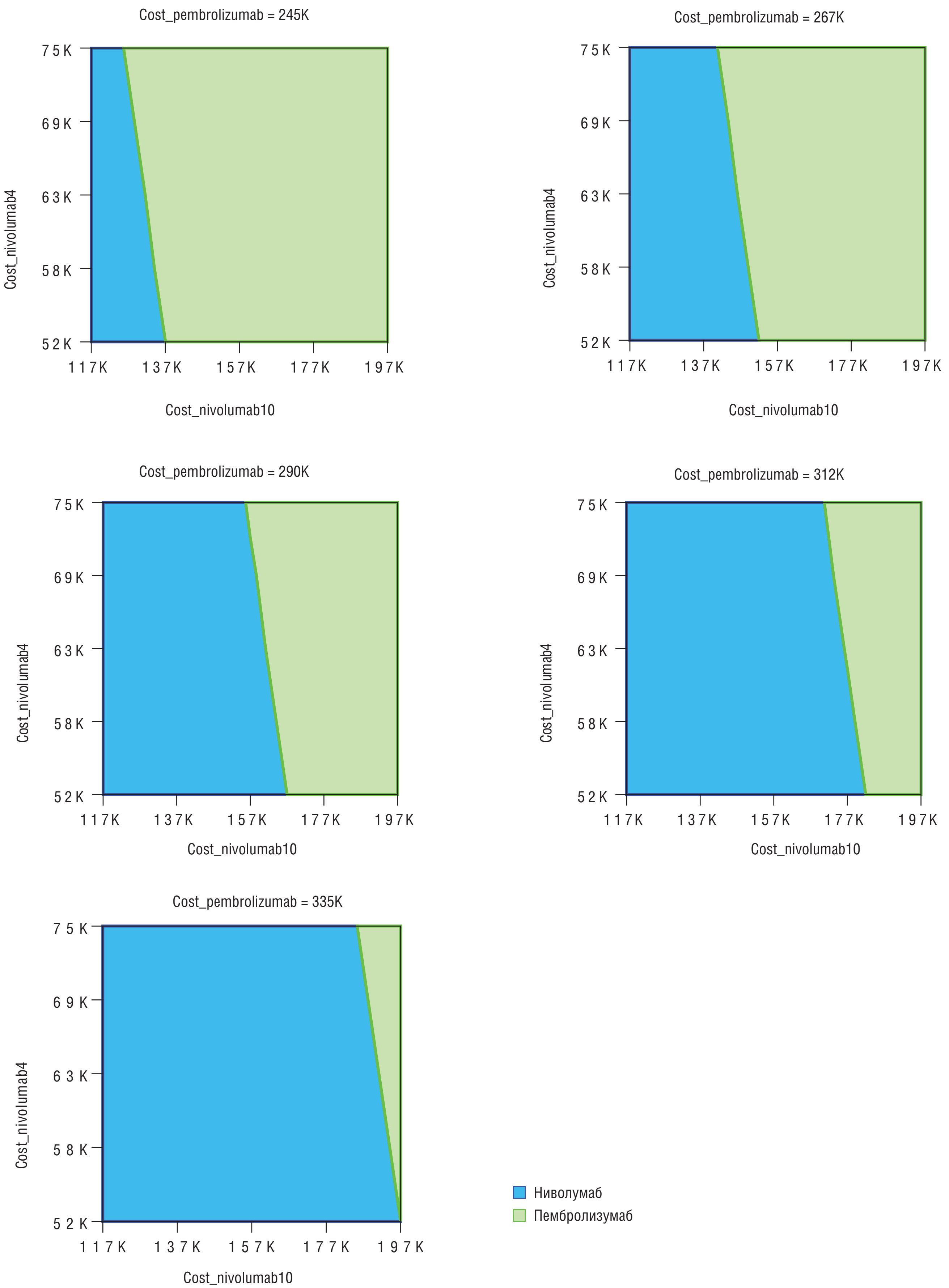


Рисунок 2. Анализ чувствительности результатов по оценке затрат к изменению трех параметров моделирования одновременно (стоимости упаковки пембролизумаба, ниволумаба 10 мл и ниволумаба 4 мл). Заштрихованная область означает, что при данном соотношении параметров терапия указанным препаратом характеризуется минимальной стоимостью.

Figure 2. Sensitivity analysis of the impact of a simultaneous change in three model parameters (the price of 1 pack pembrolizumab, nivolumab 10 ml and nivolumab 4 ml) on the total treatment costs. The shaded area indicates that at the given ratios of parameters, therapy with this drug is characterized by a minimal cost.

Количество препарата на 1 введение		Затраты на 1 введение, тыс. руб.		Затраты на 1 неделю терапии	
Ниволумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
2 флакона 10 мг/мл 10 мл во флаконе + 1 флакон 10 мг/мл 4 мл во флаконе	2 флакона 25 мг/мл 4 мл во флаконе	357,93	506,48	178,96	168,83

Таблица 1. Затраты на 1 неделю иммунотерапии (базовый вариант, масса тела пациента – 70 кг).

Table 1. Costs of 1 week of immunotherapy (the basic version, the patient's body weight – 70 kg).

Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Всего затраты за 5 лет
Ниволумаб	4251,3	670,3	105,7	16,7	2,6	5046,6
Пембролизумаб	4008,4	632,0	99,7	15,7	2,5	4758,3

Таблица 2. Затраты на иммунотерапию пациента с НМРЛ во второй линии терапии, тыс. руб. (масса тела пациента – 70 кг).

Table 2. Costs of immunotherapy for a patient with NSCLC as the second line treatment, thousand rubles (the patient's body weight – 70 kg).

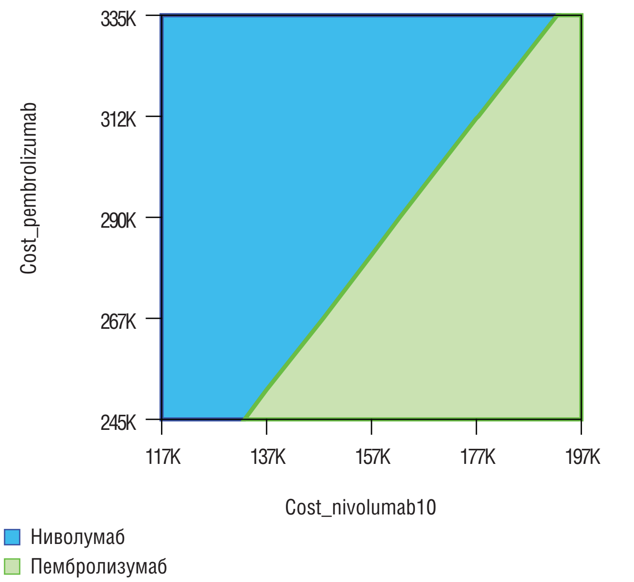


Рисунок 3. Анализ чувствительности результатов по оценке затрат к изменению двух параметров моделирования одновременно (стоимости упаковки пембролизумаба и ниволумаба 10 мл). Стоимость ниволумаба 4 мл соответствует базовому варианту. Заштрихованная область означает, что при данном соотношении параметров терапия указанным препаратом характеризуется минимальной стоимостью.

Figure 3. Sensitivity analysis of the impact of a simultaneous change in two model parameters (the price of 1 pack pembrolizumab and nivolumab 10 ml) on the total treatment costs. The cost of nivolumab 4 ml is fixed at the basic level. The shaded area indicates that at the given ratios of parameters, therapy with this drug is characterized by a minimal cost.

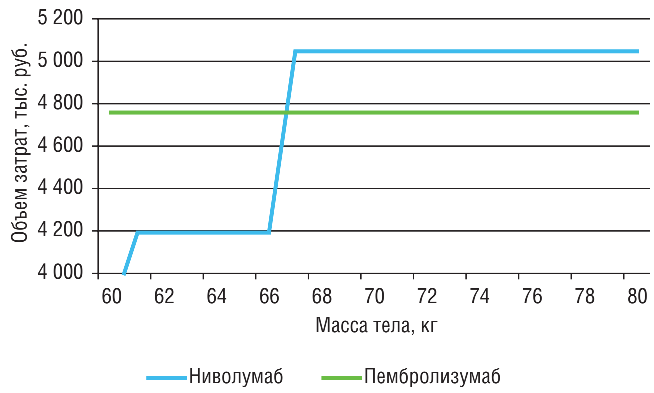


Рисунок 4. Анализ чувствительности результатов по оценке затрат к изменению массы тела пациентов (горизонт – 5 лет).

Figure 4. Sensitivity analysis of the impact of the patient's body weight on the total treatment costs (the horizon is 5 years).

CheckMate 057 и KEYNOTE-010 [7-9]. Анти-PD1 терапия значительно увеличила медиану общей выживаемости по сравнению с доцетакселом: она составила при терапии ниволумабом 9,2 мес. (CheckMate 017, плоскоклеточный НМРЛ) и 12,2 мес. (CheckMate 057, неплоскоклеточный НМРЛ); при терапии пемболизумабом – 10,4 мес. (KEYNOTE-010, все гистологические подтипы НМРЛ, доза пембролизумаба – 2 мг/кг) и 12,7 мес. (KEYNOTE-010, все гистологические подтипы НМРЛ, доза пембролизумаба – 10 мг/кг) [7-9].

Прямые сравнительные исследования между ниволумабом и пембролизумабом не проводились, однако в ранее опубликованных работах статистически значимых различий в эффективности между ниволумабом и пембролизумабом в терапии второй линии НМРЛ выявлено не было [10].

В связи с высокой стоимостью иммунотерапии НМРЛ, крайне важна оценка не только ее клинической эффективности и переносимости, но и фармакоэкономических аспектов ее применения.

Целью исследования являлась оценка затрат на иммунотерапию второй линии НМРЛ.

Материалы и методы

В связи с тем, что статистически значимые различия в эффективности между ниволумабом и пембролизумабом в терапии второй линии НМРЛ не выявлены [11], анализ с позиции системы здравоохранения проводили методом минимизации затрат с построением марковской модели на основе результатов исследования KEYNOTE-010 (**рис. 1**) [9, 10]. Продолжительность марковского цикла – 1 неделя. Предполагали, что иммунотерапия осуществляется до начала прогрессирования. Анализ проводили без дисконтирования на период 1-5 лет. Затраты на иммунопрепараты соответствовали результатам аукционов за текущий год: ниволумаб (раствор для инфузий) 10 мг/мл 4 мл – 60689,75 руб., 10 мг/мл 10 мл – 148263,06 руб.; пембролизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий) 25 мг/мл 4 мл – 252882,05 руб. В базовом варианте расчет осуществляли для пациента с массой тела 70 кг. Анализ проводили с учетом того, что остатки раствора во флаконе не могут быть использованы. Предполагали, что ниволумаб назначается в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаб – в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели. При расчете учитывались также затраты на их введение с учетом тарифа ОМС на 2017 г. по г. Санкт-Петербург. Затраты на коррекцию побочных эффектов иммунотерапии не учитывались, поскольку, как показало ранее проведенное исследование, они составляют в РФ 0,01-0,02% от общей стоимости лечения и затрат на иммунопрепараты [11]. Затраты на паллиативную терапию также не учитывались при сравнительной оценке, поскольку с учетом сопоставимой эффективности препаратов, они не различаются в группах сравнения. При проведении анализа чувствительности оценивали влияние на объем затрат изменений стоимости анализируемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов в пределах 60-80 кг.

Результаты и обсуждение

Затраты на 1 введение иммунопрепаратов и 1 неделю терапии, использовавшиеся при моделировании, представлены в **таблице 1**, затраты на терапию 1 пациента в базовом варианте представлены в **таблице 2**.

Из **таблицы 2** видно, что затраты на иммунотерапию в течение первого года максимальны и составляют 84% от общего объема затрат; при этом затраты на пембролизумаб за 5 лет в базовом варианте на 5,7% ниже, чем на ниволумаб.

Результаты анализа чувствительности к изменению цен на ниволумаб и пембролизумаб представлены на **рисунках 2** и **3**. Из них видно, что при изменении цен в реальных пределах экономически целесообразным может быть назначение любого из них.

Анализ чувствительности результатов к изменению массы тела пациентов (**рис. 4**) показывает, что при массе тела от 67 до 80 кг экономически более выгодно назначение пембролизумаба.

В дальнейшем возможно проведение оценки фармакоэкономических аспектов иммунотерапии НМРЛ при разном уровне экспрессии PD-L1 в опухоли. При этом необходимо учитывать, что согласно инструкциям по применению, ниволумаб назначается пациентам во второй линии НМРЛ без учета уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, в то время как пембролизумаб применяется при подтверждении положительной экспрессии этого маркера.

Заключение

Терапия второй линии НМРЛ ниволумабом и пембролизумабом характеризуется сопоставимым объемом затрат. В зависимости от изменения цены сравниваемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов экономически предпочтительным может являться каждый из них.

Литература:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (1): 5-29.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. *М*. 2015: 236 с.

3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. *М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МР РФ*. 2017: 250 с.

4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний [Под ред. Н. И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой]. *М.: Практическая медицина*. 2015. 686 с.

5. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (10): 2095-103.

6. Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W., Bazhenova L.A. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14 (3): 255-64.

7. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373 (2): 123-35.

8. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373 (17): 1627-39.

9. Herbst R.S., Baas P., Kim D. W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1540-50.

10. Institute for Clinical and Economic Review. Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness and Value. August 19, 2016. *Available at:* http://www.icer-review.org.

11. Игнатьева В.И., Федяев Д.В. Клинико-экономический анализ монотерапии ниволумабом при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого у пациентов после предшествующей химиотерапии. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017; 1: 46-58.

References:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (1): 5-29.

2. The state of oncological care for the population of Russia in 2014 [Sostoyanie onkologicheskoj pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. *Moscow*. 2015: 236 s (in Russian).

3. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennye novoobra-zovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. *Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» MP RF*. 2017: 250 s (in Russian).

4. Guideline for chemotherapy of tumor diseases [Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij (Pod red. N.I. Perevodchikovoj, V.A. Gorbunovoj)]. *Moscow: Prakticheskaya medicina*. 2015. 686 s (in Russian).

5. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (10): 2095-103.

6. Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W., Bazhenova L.A. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14 (3): 255-64.

7. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373 (2): 123-35.

8. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373 (17): 1627-39.

9. Herbst R.S., Baas P., Kim D. W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1540-50.

10. Institute for Clinical and Economic Review. Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness and Value. August 19, 2016. *Available at:* http://www.icer-review.org.

11. Ignatieva V.I., Fedyaev D.V. Clinico-economic analysis of monotherapy with nivolumab for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in patients after previous chemotherapy [Kliniko-ehkonomicheskij analiz monoterapii nivolumabom pri mestnorasprostranennom ili meta-staticheskom nemelkokletochnom rake legkogo u paci-entov posle predshestvuyushchej himiotera-pii]. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2017; 1: 46-58 s (in Russian).

Сведения об авторах:

Рудакова Алла Всеволодовна – д.ф.н., профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «СПГХФА» МЗ РФ. Адрес: ул. Профессора Попова, 14 А, Санкт-Петербург, Россия, 197376. E-mail: rudakova_a@mail.ru.

Проценко Светлана Анатольевна – д.м.н., зав. отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленинградская, 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия, 197758.

Королева Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз». Адрес: ул. Чапаевская, 227, Самара, Россия, 443001.

About the authors:

Rudakova Alla Vsevolodovna – MD, Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. Address: ul. Professora Popova, 14A, Saint-Petersburg, Russia, 197376. E-mail: rudakova_a@mail.ru.

Protsenko Svetlana Anatolievna – MD, Head of Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Address: ul. Leningradskaya, 68, pos. Pesochniy, Saint-Petersburg, Russia, 197758.

Koroleva Irina Albertovna – MD, Professor, Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University «Reaviz». Address: ul. Chapaevskaya, 227, Samara, Russia, 443001.