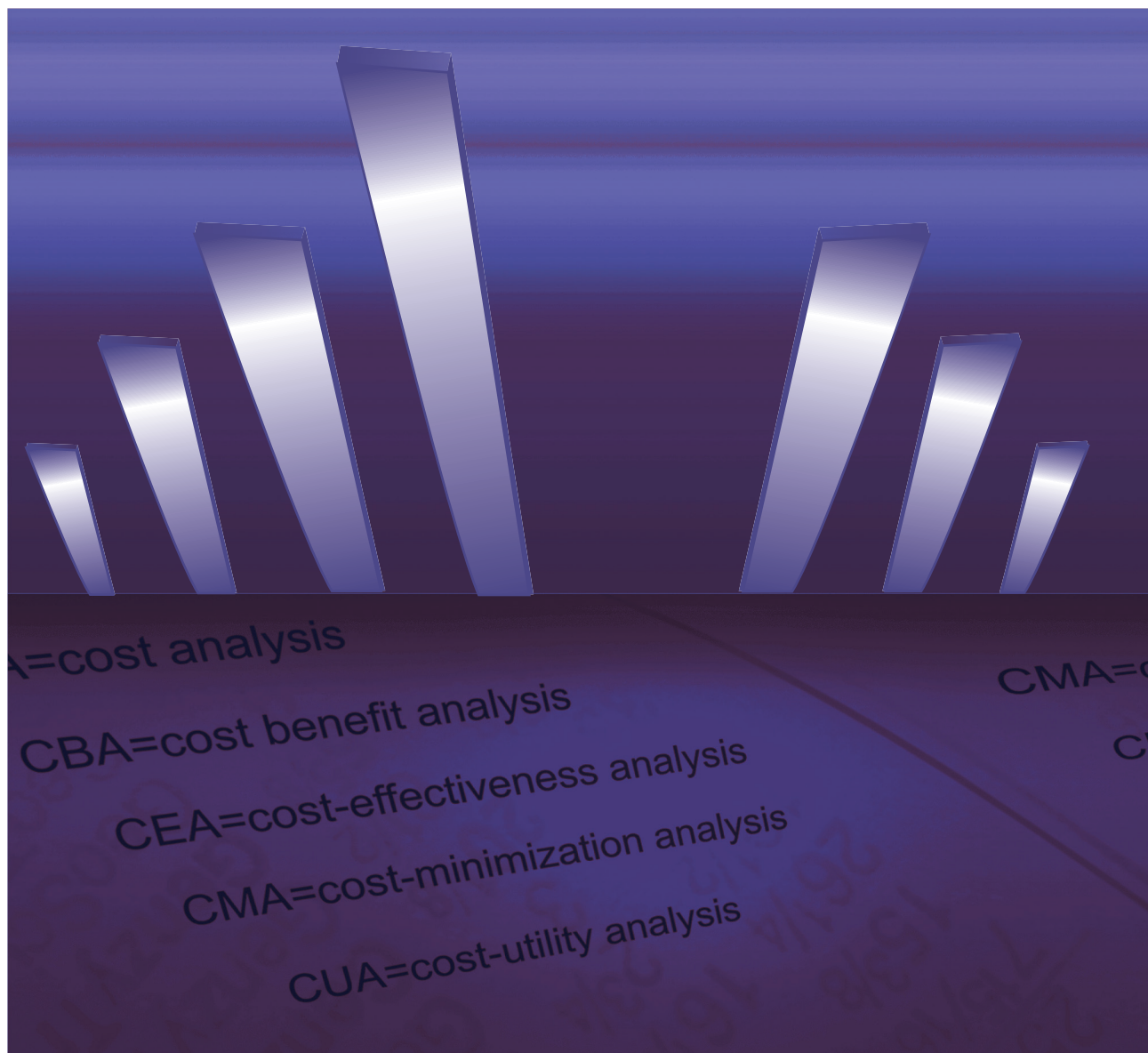


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2018 Vol. 11 No4

www.pharmacoeconomics.ru

- Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида и абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию
- Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри

№4

Том 11

2018

Методика проведения клинико-экономических исследований лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования

Толкушин А. Г.¹, Зырянов С. К.², Погудина Н. Л.³,
Давыдовская М. В.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы
«Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ»)
(ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва 121096, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
(ул. Миклухо-Маклая, д. 10/3, Москва 117198, Россия)

³ ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор»
(Открытое шоссе, д. 23, к. 6, Москва 107143, Россия)

Для контактов: Толкушин Александр Геннадьевич, e-mail: tolkushin@inbox.ru.

Резюме

Цель – поиск и описание обобщенного алгоритма и методики проведения клинико-экономических исследований (КЭИ) лекарственных препаратов, применяемых при злокачественных новообразованиях (ЗНО). **Материалы и методы.** Для разработки обобщенного алгоритма проведения КЭИ лекарственных препаратов, применяемых в онкологии, мы провели литературный поиск и анализ подобных КЭИ, опубликованных за последнее время. При рассмотрении отдельных КЭИ обращали внимание на вид модели, детали методики моделирования, источники информации об эффективности и стоимости, виды затрат, критерии эффективности, единицы измерения конечных результатов КЭИ, а также возможность применения результатов в реальных условиях функционирования отечественной системы здравоохранения. Использовали методы обобщения, систематизации, моделирования, визуально-графические и математические. **Результаты.** Предложен общий алгоритм проведения фармакоэкономического исследования, который включает анализ эффективности, анализ затрат и сопоставление затрат и эффективности (затраты-эффективность). Анализ эффективности включает выбор, оцифровку и аппроксимацию кривых общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) с дальнейшей экстраполяцией. Обсуждается выбор метода экстраполяции. Анализ затрат включает расчет стоимости рассматриваемых лекарственных препаратов, затрат, связанных с их использованием, в том числе затрат на лечение нежелательных явлений (НЯ), а также определение затрат в состоянии прогрессирования (на определенные лекарственные препараты). Также обсуждается возможность анализа непрямых и немедицинских затрат. Предложена динамическая Марковская модель течения ЗНО первого порядка, включающая состояния до прогрессирования (первая линия терапии), после прогрессирования (вторая линия терапии) и смерть. При рассмотрении последовательностей линий терапии и наличии дополнительных данных может быть использована аналогичная модель второго порядка (и последующих порядков), включающая дополнительно состояние после первого прогрессирования до второго прогрессирования (вторая линия терапии) и после второго прогрессирования (третья линия терапии). **Заключение.** Разработан и описан обобщенный алгоритм проведения КЭИ лекарственных препаратов, применяемых при ЗНО, и т.д.

Ключевые слова

Злокачественные новообразования, фармакоэкономический анализ, клинико-экономическое исследование, модель, затраты-эффективность, стоимость лекарственных препаратов, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

Статья поступила: 14.11.2018 г.; **в доработанном виде:** 04.12.2018 г.; **принята к печати:** 27.12.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Толкушин А. Г., Зырянов С. К., Погудина Н. Л., Давыдовская М. В. Поиск обобщенного алгоритма и методики проведения клинико-экономического исследования лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (4): 048-060. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.048-060.

Clinical and economic studies on pharmacotherapy of malignant neoplasms: the modeling approach

Tolkushin A. G.¹, Zyryanov S. K.², Pogudina N. L.³, Davydovskaya M. V.¹

¹ Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare (12-2 Minskaya Str., Moscow 121096, Russia)

² Peoples' Friendship University of Russia (10/3 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia)

³ LLC «Independent Research Company «Smart Choice» (23/6 Otkrytoe shosse, Moscow 107143, Russia)

Corresponding author: Aleksandr G. Tolkushin, e-mail: tolkushin@inbox.ru.

Summary

The aim is to develop a generalized algorithm and methodology for conducting clinical and economic studies (CES) on medications used in treatment of malignant neoplasms (MNP). **Materials and methods.** We conducted a literature search and then reviewed the recent reports on similar CES. In so doing, we paid special attention to the model type, the modeling methodology, information on the effectiveness and cost, the cost elements, performance criteria, the assessment of the CES final results, as well as the possibility of applying these results to the national healthcare system. We used the methods of generalization, systematization, as well as visual-graphical and mathematical modeling. **Results.** A general algorithm for conducting a pharmacoeconomic study has been proposed; this includes an effectiveness analysis, a cost analysis and a comparison of costs and effectiveness (cost-effectiveness). The effectiveness analysis includes selection, digitization, and approximation of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) curves followed by their extrapolation. The choice of extrapolation method is discussed. The cost analysis includes calculating the cost of medications in question, the costs associated with the indicated therapy and with adverse events (AE), as well as the costs associated with disease progression (for certain drugs). The possibility of analyzing indirect and non-medical costs is also discussed. A dynamic version of the Markov model pertaining to the first order course of a disease is proposed; this includes the status before progression (first-line therapy), after progression (second-line therapy) and death. Considering the succession of treatments and the availability of additional data, a similar second-order model (and subsequent orders) can be applied to incorporate additional patient's condition after the first progression to the second progression (second-line therapy) and after the second progression (third-line therapy). **Conclusion.** A generalized algorithm has been developed and proposed for carrying out CES of medications used in MNP.

Keywords

Malignant neoplasms, pharmacoeconomic analysis, clinical and economic studies, model, cost-effectiveness, cost of medications, overall survival, progression-free survival.

Received: 14.11.2018; **in the revised form:** 04.12.2018; **accepted:** 27.12.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Tolkushin A. G., Zyryanov S. K., Pogudina N. L., Davydovskaya M. V. Clinical and economic studies on pharmacotherapy of malignant neoplasms: the modeling approach. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (4): 048-060 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.048-060.

Введение / Introduction

Среди значимых мировых трендов в сфере онкологии на 2018 г. отмечают следующие: сокращение значимости химиотерапевтических и рост значимости инновационных биологических препаратов [1], а также генетических тестов [2], возможность назначения лекарственных препаратов безотносительно локализации опухоли благодаря регистрации первых иммуноонкологических лекарственных препаратов (пембролизумаб, а также ниволумаб и не зарегистрированный на территории РФ ларотректиниб и др.) [3]. Кроме этого, в 2018 г. продолжают оставаться актуальными проблемы стоимости лекарственных препаратов, возможности ее покрытия (возмещения) за счет государственных программ [4], а также проблемы личной ответственности за лечение злокачественных новообразований (ЗНО), равных возможностей попробовать противораковое лечение, которое пациенты и их врачи считают наиболее подходящим [5].

Номенклатура ЗНО представлена различными локализациями. В МКБ-10 указано 96 локализаций и 15 групп локализаций [6]. По 24 локализациям ЗНО ведется федеральное статистическое на-

блюдение¹. О разнообразии ЗНО говорит морфологическая классификация, включающая 61 морфологическую группу [7], а также классификация TNL – по наличию и величине опухоли, поражения лимфатических узлов и метастазов [8]. Несмотря на значительное разнообразие номенклатуры ЗНО, механизмы злокачественного роста, а также течение и исходы, ЗНО имеют сходства [9].

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении ЗНО. Неуклонно увеличивается количество новых лекарственных препаратов, многие из которых уже приняты на вооружение российской системой здравоохранения, включены в федеральные ограничительные перечни: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных групп граждан (ОНЛС).

¹ Приказ Росстата от 27.12.2016 N 866 (ред. от 22.02.2017, с изм. от 19.11.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья»

Одним из важных критериев включения лекарственных препаратов в эти перечни является наличие фармакоэкономического обоснования, которое должно быть получено в ходе специального клинико-экономического исследования (КЭИ). Фармакоэкономическое обоснование является значимым компонентом решения проблемы стоимости и доступности лекарственных препаратов.

Количество КЭИ продолжает увеличиваться нарастающими темпами. В частности, с 2005 по 2015 г. в России опубликовано более 1,4 тыс. работ по фармакоэкономике. Из них 10% – по онкологии [10].

В настоящее время, несмотря на поступательный рост количества и качества КЭИ, их интерпретация и возможность брать за основу принятия решений по оптимизации лекарственного обеспечения затруднены разнообразием дизайнов и методов проведения таких исследований. Исследователи вынуждены каждый раз придумывать новый дизайн для каждого нового КЭИ, выбирать модели, методы и критерии оценки затрат и эффективности, временной горизонт и коэффициент дисконтирования. Часто детали КЭИ адаптированы под требования заказчика. Поэтому в разных КЭИ могут быть получены противоположные результаты. Полученные разными методами результаты КЭИ не могут быть адекватно сопоставлены между собой, в то время как именно сопоставление и объединение результатов большого количества КЭИ позволяют принимать взвешенные и обоснованные решения.

КЭИ в онкологии могут проводиться как на основании реальной практики, так и на основании моделирования [11]. Большинство КЭИ в онкологии проведено с применением моделирования. Методологические основы моделирования в фармакоэкономике хорошо разработаны и подробно описаны [12,13]. Наиболее часто применяемыми в КЭИ моделями являются статическая модель «древа решений» и динамическая модель Маркова. При рассмотрении методологии КЭИ лекарственных препаратов, применяемых для лечения ЗНО, нами замечена конвергенция. В частности, многие КЭИ проведены с применением Марковского моделирования, схожи методы получения и обработки исходных данных. Таким образом, отмечена возможность для унификации методики и поиска общего алгоритма проведения КЭИ лекарственных препаратов для лечения ЗНО.

Унификация методики проведения КЭИ лекарственных препаратов при ЗНО позволит проводить адекватное сопоставление результатов таких КЭИ между собой, а также будет способствовать росту количества и качества КЭИ.

Цель исследования – поиск и описание обобщенного алгоритма и методики проведения КЭИ лекарственных препаратов, применяемых при ЗНО.

Материалы и методы / Materials and Methods

Для разработки обобщенного алгоритма проведения КЭИ лекарственных препаратов, применяемых в онкологии, мы провели литературный поиск и анализ подобных КЭИ, опубликованных за последнее время.

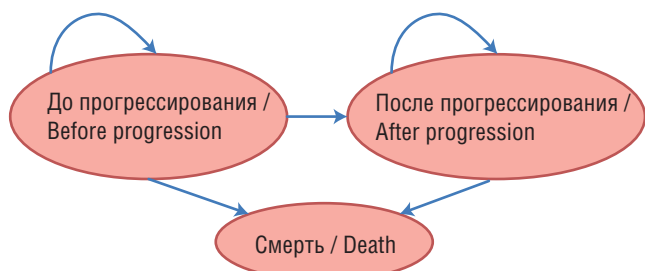


Рисунок 1. Простейшая Марковская модель течения злокачественных новообразований.

Figure 1. The simple version of the Markov model for diseases associated with malignant neoplasms.

Поиск англоязычных статей проводили в базе данных Medline/Pubmed по следующим ключевым терминам: cost effectiveness; neoplasms; cost benefit analysis; cost benefit; analysis; cancer; cost; effectiveness (MeSH Terms: cost benefit analysis; neoplasms).

Поиск русскоязычных публикаций проводили по базе данных «elibrary.ru», а также в открытых Интернет источниках (в поисковой системе «yandex.ru») по комбинации ключевых слов: «фармакоэкономический, клинико-экономический, рак, саркома, карцинома, затраты-эффективность».

При рассмотрении отдельных КЭИ обращали внимание на вид модели, детали методики моделирования, источники информации об эффективности и стоимости, виды затрат, критерии эффективности, единицы измерения конечных результатов КЭИ. Также возможность применения результатов в реальных условиях функционирования отечественной системы здравоохранения.

В результате детального анализа и сопоставления методов проведения КЭИ был предложен обобщенный алгоритм, а также обсуждены возможности и детали методики проведения КЭИ, включающего анализа эффективности, анализ затрат и интерпретацию полученных данных об эффективности и затратах.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Несмотря на то, что разные авторы по-разному структурируют и представляют КЭИ, любое сравнительное КЭИ обязательно имеет в своем составе элементы анализа эффективности и анализа затрат, а также сопоставление полученных результатов.

Часто КЭИ проводят с применением моделирования, понимая под этим либо разработку модели течения и исходов заболевания, которая отражает последовательность событий, представленных в виде комплекса состояний пациентов и переходов между этими состояниями, либо использование данных из разных источников без разработки модели течения и исходов заболевания.

1. Модель течения и исходов злокачественных новообразований

Большинство КЭИ лекарственных препаратов для лечения ЗНО было проведено с применением моделирования. Наиболее частым вариантом такой модели является динамическая модель Маркова, включающая три состояния: «до прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть» (рис. 1). Эта модель нашла применение как в российских [14-16], так и в зарубежных КЭИ [11,12]. Модель течения и исходов заболеваний также называют неоднородной марковской [16], полумарковской (semi-markov) [19] или модель разделенной выживаемости (англ. – Partitioned Survival Model, PartSA) [20]. Различия между методами моделирования течения и исходов заболевания основаны на следующих критериях модели:

1. Источники клинических данных (например, опубликованные агрегированные данные для когортной марковской модели и лимитированные индивидуальные пациент-специфичные данные для модели разделенной выживаемости);
2. Структура (например, вычисление вероятностей перехода для когортной марковской модели);
3. Допущения (например, равная вероятность перехода между состояниями здоровья для когортной марковской модели);
4. Гибкость (например, для модели разделенной выживаемости необходим доступ к индивидуальным пациент-специфичным данным).

Поскольку различные варианты моделей могут влиять на результаты КЭИ, необходимо оценить, насколько допущения являются реалистичными [21].

Состояния «до прогрессирования» и «после прогрессирования» называют «первая линия» и «вторая линия» или «стабилизация заболевания» и «паллиативная терапия», «без прогрессирования» и «прогрессирование» соответственно [16,17].

В случаях, когда важно оценить последовательность терапий, а также при наличии необходимых данных, может быть использована модель, включающая четыре или более состояний: «до первого прогрессирования», «после первого прогрессирования до второго прогрессирования», «после второго прогрессирования» и «смерть», или «первая», вторая, третья линия терапии соответственно [24]. Иногда состояние «смерть» не включают в модель [23].

Каждое состояние характеризуется определенным уровнем затрат, а также для каждого состояния может быть определен показатель снижения качества жизни (utility/disutility, полезности/пагубности) [19,20].

Так как динамика вероятности переходов между состояниями пациента со ЗНО не носит линейный характер, для КЭА часто используется усовершенствованная марковская модель, в которой вероятности переходов не фиксированы, а меняются во времени. Причем эта динамика вероятности переходов может быть либо получена эмпирически (на основании данных клинических исследований), либо на основании эмпирических данных может быть выведена закономерность, заданная математической формулой [11].

Вероятности переходов между состояниями определяют на основании анализа эффективности. В частности, могут быть использованы показатели эффективности «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) и «общая выживаемость» (ОВ), полученные в ходе клинических исследований (РКИ).

2. Анализ эффективности

Анализ эффективности будем рассматривать, с одной стороны, как основу для получения исходных данных для построения модели и нахождения переменных, а с другой – как определение значений целевого результирующего критерия эффективности лекарственного препарата в КЭИ.

2.1. Получение исходных данных для модели

Для получения исходных данных об эффективности (ОВ, ВБП) могут быть использованы данные как из одного, так и из нескольких РКИ [27]. Выбор метода получения исходных данных зависит от целей КЭИ и обстоятельств принятия решений по лекарственному обеспечению [28].

Получение исходных данных для определения вероятностей переходов между состояниями может включать следующие этапы:

- 1) Поиск РКИ и отбор релевантных данных;
- 2) Компьютерная обработка (оцифровка, аппроксимация и экстраполяция) отобранных данных.

Анализ эффективности в большинстве КЭИ лекарственных препаратов, применяемых для лечения ЗНО, начинают с поиска и отбора релевантных РКИ или мета-анализов РКИ, а также могут быть использованы постмаркетинговые (неинтервенционные, наблюдательные) исследования. Причем в КЭИ, которые являются основой для принятия решений в реальной жизни, наблюдательные исследования могут иметь большее значение, чем контролируемые РКИ. К сожалению, на этапе выхода новых лекарственных препаратов данные наблюдательных исследований не доступны.

Поиск релевантных РКИ осуществляют по специализированным базам данных (CCTR, DARE, EMBASE, MEDLINE, NHS EED, clinicaltrials.gov). Причем часто бывает достаточным осуществить поиск в базе данных MedLine/PubMed, в которой аккумулированы публикации по клиническим исследованиям. Иногда поиск РКИ для КЭИ может быть ограничен единственным базовым клиническим исследованием, информация о котором известна на этапе планирования РКИ. Однако при проведении систематических обзоров РКИ для получения взвешенных и реалистичных сведений необходимо использование нескольких баз данных [29].

При рассмотрении РКИ следует обращать особое внимание на следующие особенности:

- исходные характеристики пациентов и используемый режим терапии;
- цензурирование исходов терапии и полнота представленных данных;
- последующая терапия после прогрессирования.

Важно понимать, что результаты КЭИ, проведенного на основе результатов РКИ, будут релевантны только для контингента пациентов, включенных в эти РКИ. При использовании данных нескольких РКИ принципиально важна сопоставимость исходных характеристик контингентов пациентов. Перенос результатов РКИ на другую популяцию пациентов ограничен, но возможен при условии оценки адекватности и обоснованности такого переноса потому, что исходные характеристики пациентов могут оказывать влияние на вероятность исходов лечения.

Кроме характеристик пациентов на исходы терапии оказывают влияние особенности применения лекарственного препарата и сопутствующая терапия. Именно такой режим, который указан в РКИ, должен быть использован в КЭИ. Для того чтобы результаты РКИ переносить на другой режим терапии ЛП, необходимо убедительное доказательство сопоставимости эффективности и безопасности этих режимов.

Критическое влияние на показатель ОВ в РКИ может оказать последующая терапия после прогрессирования. Частным случаем последующей терапии является кроссовер – переключение между сравниваемыми препаратами. Кроссоверные исследования являются предпочтительными с позиции медицинской этики, позволяя пациентам, случайным образом попавшим в группу сравнения, получить исследуемый инновационный препарат. Возможным решением проблемы кроссовера может являться привлечение исторических данных из ранее проведенных РКИ препарата сравнения.

Важнейшими показателями эффективности, которые экстрагируют из РКИ для использования в построении моделей течения и исходов ЗНО, являются ОВ и ВБП. Часто в РКИ эти показатели представлены в виде медиан (достижение исхода у 50% пациентов).

Некоторые авторы КЭИ напрямую используют медианы ОВ и ВБП как основу для определения вероятностей переходов между состояниями «до прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть» в модели. Следует отметить, что применение этого метода имеет ряд ограничений. В частности, отсутствует возможность учета затрат до и после медианы перехода в более короткие временные интервалы, а также возникает отклонения в подсчете количества пациенто-месяцев до смерти или до прогрессирования. Одномоментный переход всей моделируемой когорты пациентов из одного состояния в другое противоречит здравому смыслу. Медиана не отражает дальнейшую динамику выживаемости, выход на плато. Медиана выживаемости может быть вообще не достигнута в ходе РКИ.

Медианы выживаемости в РКИ являются неотъемлемым критерием сравнительной оценки эффективности лекарственных препаратов, а в КЭИ могут быть использованы при определении формулы функциональной зависимости (аппроксимации), если известны тип (например, экспоненциальная) и переменные, которые определяют форму кривой выживаемости. Медианы выживаемости (ОВ и ВБП) могут быть использованы при фармакоэкономическом «экспресс-анализе», когда рассчитывают и сопоставляют стоимости лекарственных препаратов и медианы выживаемости.

Другим показателем эффективности, который определяют в ходе сравнительных РКИ, а также иногда используют в КЭИ, является «отношение вероятностей (угроз, рисков, шансов) событий (клинических исходов)». Например, отношение рисков смерти или прогрессирования. Эти показатели четко характеризуют относительные преимущества одного препарата над другим в независимости от абсолютных значений критерия сравнения, а 95% доверительный интервал отношений вероятностей событий характеризует статистическую достоверность

(значимость) этого преимущества. Так как отношение вероятностей событий не отражает абсолютных значений вероятности смерти или прогрессирувания, а тем более их динамику, при наличии этих значений, полученных в ходе наблюдения, теоретическое достраивание их на основании отношений вероятностей не всегда рационально обосновано.

Для определения вероятности переходов между состояниями в модели могут быть использованы кривые выживаемости Каплана-Мейера (ККМ), которые отражают абсолютные значения наблюдаемой в РКИ вероятности смерти или прогрессирувания ЗНО.

Для того чтобы кривые выживаемости можно было бы использовать в модели течения и исходов ЗНО, их необходимо оцифровать или аппроксимировать (найти формулу функциональной зависимости события от времени его наступления по имеющимся данным наблюдения [30]) без оцифровки с применением специального визуально-графического инструментария статистического программного обеспечения.

Оцифровка (дигитализация, реконструкция числовых значений по рисунку) ККМ может быть проведена механически или автоматически. Для механической (ручной) оцифровки могут быть использованы подручные средства: например, линейка, логарифмическая линейка по крупному распечатанному рисунку ККМ. Для автоматической (компьютерной) оцифровки используют специальное программное обеспечение; например программы Graph2Digit 0.7.1b, GetDataGraphDigitizer 2.26 или Digitizeit и др. [25,26]. Компьютерная оцифровка является более точной. При этом следует обращать внимание на четкое сопоставление осей абсцисс и ординат на оцифровываемом рисунке и получаемом графике для того, чтобы предотвратить одностороннее отклонение цифр.

В случаях, когда длительность наблюдения за пациентами равна временному горизонту КЭИ или больше такового, то оцифрованных данных достаточно для проведения анализа. Если горизонт КЭИ превышает длительность наблюдения за пациентами, необходима экстраполяция. Для экстраполяции обычно используют аппроксимацию (подгонку), то есть описывают ККМ с применением математической формулы [11]. В условиях ограниченного временного горизонта КЭИ экстраполяция может быть проведена механически (вручную), в т.ч. с привлечением экспертного мнения, и на основе имеющейся внешней информации о выживаемости.

Для аппроксимации ККМ могут быть применены различные методы, которые, так же как и методы оцифровки, отличаются сложностью реализации и точностью воспроизведения ККМ, а также могут требовать дополнительного специального статистического компьютерного программного обеспечения [15,26].

Среди аппроксимирующих функций в анализе выживаемости при проведении КЭИ наиболее широкое применение получили двухпараметрические, в которых переменные отображают два параметра кривой: масштаб и форму. В частности формулы, и соответствующие им кривые, закон распределения Вейбулла и логнормального распределения [33].

Формула распределения «Вейбулла» представляет собой комбинацию экспоненциальной и степенной зависимости [28,29]:

$$f(x) = \frac{\alpha}{\beta^\alpha} x^{\alpha-1} e^{-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha}, x \geq 0 \quad (1)$$

где $f(x)$ – показатель выживаемости; x – время от начала наблюдения; β – параметр масштаба кривой выживаемости; α – параметр формы кривой выживаемости; e – число Эйлера, основание натуральных логарифмов (2.71...).

Формула логнормального распределения имеет в основе экспоненциальную зависимость и включает в себя логарифмический (ln) и радианный (2π) компоненты [30]:

$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(x)-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad 0 < x < +\infty, \quad (2)$$

где $f(x)$ – показатель выживаемости; x – время от начала наблюдения; μ – параметр масштаба кривой выживаемости; σ – параметр формы кривой выживаемости; e – число Эйлера, основание натуральных логарифмов (2.71...).

Кроме логнормального и Вейбулла, существует целый ряд законов распределения (нормальное, биномиальное, геометрическое распределения, распределение экстремальных значений, F-, бета-, гамма-распределения, распределения Коши, Гомперца, Лапласа, или двойное экспоненциальное, распределение Парето, Пуассона, Релея, Стюдента, Хи-квадрат), которые при подгонке параметров в некоторых случаях могут иметь схожий вид кривой распределения и предиктивную способность [36].

Более простые зависимости вероятности наступления событий от времени также могут отражать динамику выживаемости, включая экспоненциальный, логарифмический, степенной и линейный законы соответственно:

$$y = a \cdot e^{-bx}, \quad (3)$$

$$y = -a \cdot \ln(x) + b, \quad (4)$$

$$y = -a \cdot x^{-b}, \quad (5)$$

$$y = -a \cdot x + b, \quad (6)$$

где y – показатель выживаемости; x – время от начала наблюдения; a – параметр точки начала отсчета, пересечения с осью ординат (y); b – параметр формы кривой или угла наклона прямой на графике.

Выбор между вариантами функций может осуществляться на основании коэффициента детерминации (R^2), а также информационного критерия Акаике (AIC) и байесовского информационного критерия Шварца (BIC) и других, а также визуально. Аппроксимация оцифрованных данных с применением этих функций, а также коэффициент детерминации доступны в базовом пакете MS Excel (Microsoft, США).

Для примера рассмотрим результаты аппроксимации ККМ ОВ и ВБП при применении пембролизумаба при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) из РКИ KEYNOTE-010 [37] (рис. 2).

Представленные на рисунке 2 диаграммы демонстрируют, что для аппроксимации ККМ ОВ больше подходит экспоненциальная и линейная функции, а степенная и логарифмическая – имеют видное отклонение. ВБП в большей степени отражают степенная и логарифмическая, причем степенная визуально ближе к кривой ВБП из РКИ. Это подтверждает показатель R^2 (табл. 1).

Так как для экстраполяции выбор между степенной и экспоненциальной функциями имеет важное значение, в данном рассматриваемом примере степенная экстраполяция может выступать в качестве базового сценария, так как видна явная тенденция к выходу на горизонтальное плато, а логарифмическая рассмотрена как альтернативный сценарий.

Следует отметить, что экстраполяция данных, полученных на основании даже самой максимально точной аппроксимации, имеет долю неопределенности. Неопределенность обычно уменьшается при сокращении временного интервала экстраполяции или при получении более определенной динамики в достаточно продолжительном наблюдении. Для оценки достаточности продолжительности наблюдения можно использовать дополнительные внешние данные, полученные в долгосрочных наблюдениях и эпидемиологических исследованиях.

Реальная динамика может отличаться от прогнозируемой на основании только внутренних данных как в большую (переоценка), так и в меньшую (недооценка) сторону. Рассмотрим пример экс-

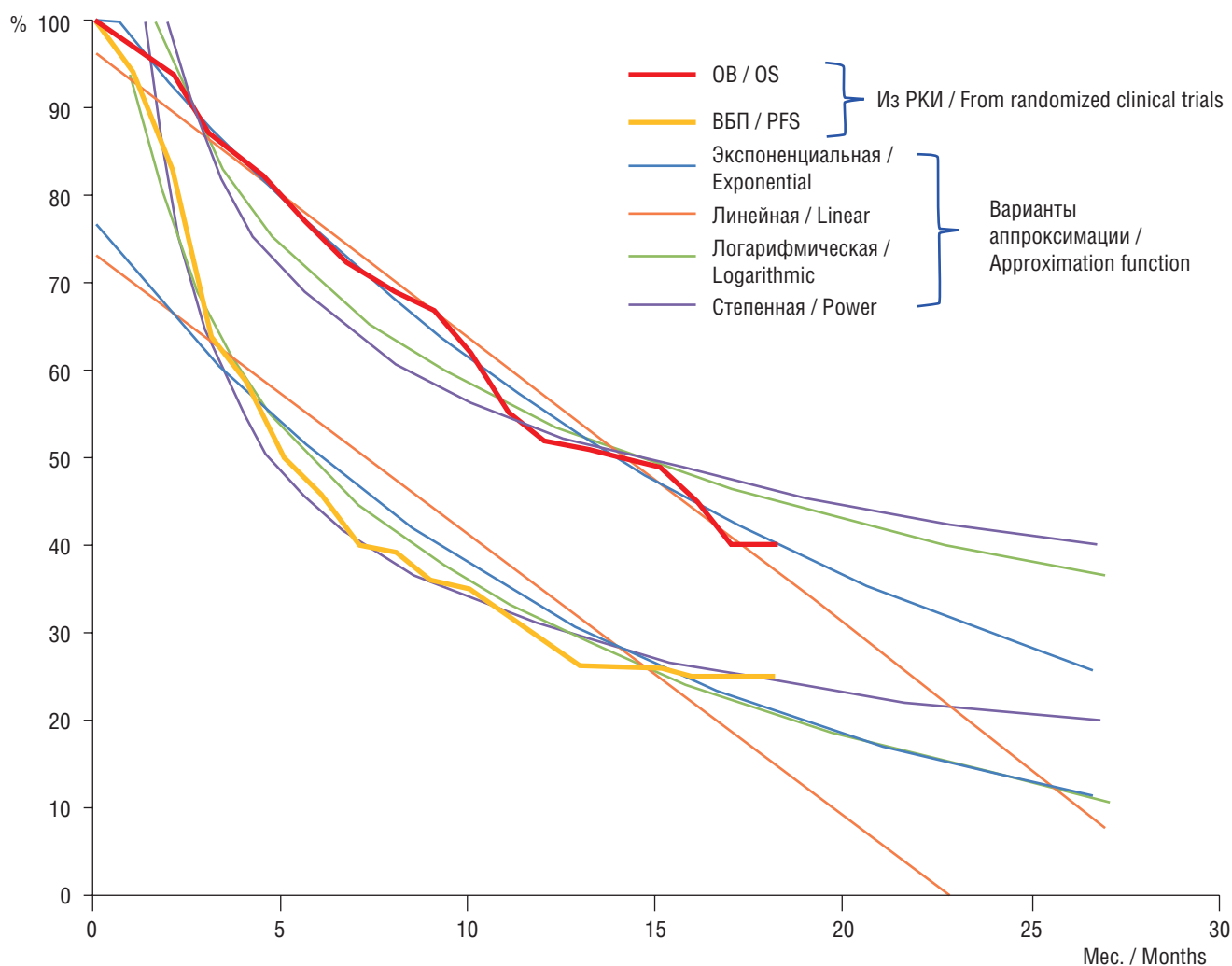


Рисунок 2. Результаты аппроксимации кривых общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании пембролизумаба при немелкоклеточном раке легкого с применением различных законов плотности распределения случайных событий (экспоненциального, степенного, линейного и степенного).

Figure 2. Results of approximation of the overall survival (OS) curves and the progression-free survival (PFS) curves for non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab; the model is created using different density laws for the distribution of random events (exponential, power, linear and power).

траполяции КKM ВБП при использовании пембролизумаба при нерезектабельной и метастатической меланоме, полученный в РКИ KEYNOTE-006 [39]. Экстраполяция ВБП при использовании пембролизумаба при нерезектабельной и метастатической меланоме на основании четырех месяцев наблюдения значительно отличается от таковой на основании более длительного наблюдения, так как КKM могут иметь перегибы (рис. 3).

Как показывает проверка на практике (внешняя валидация), при сравнении экстраполированных данных и уточненных данных РКИ, полученных при увеличении продолжительности наблюдения [39], использование степенной функции по данным за 10 мес. наблюдения является более точной, чем логарифмическая по данным за 12 мес. Следует отметить, что результаты экстраполяции ОВ при использовании пембролизумаба при нерезектабельной

и метастатической меланоме, представленные в КЭИ Е.Г. Косолапова с соавт. (2017), соответствуют данным продленного наблюдения за пациентами: двухлетняя ОВ составляла 54 и 55%, по данным экстраполяции и наблюдения, соответственно [34,35]. Также подтвердилось предположение о более благоприятных исходах у пациентов, которые ранее не получали терапию, и у пациентов с PD-L1+ [41].

Точность аппроксимации и экстраполяции наиболее важна при долгосрочном прогнозировании. Однако и при небольшом временном горизонте экстраполяции остается неопределенность, которую необходимо учитывать в анализе. Кроме этого, даже самая точная аппроксимация КKM, полученных в РКИ, подвержена риску отклонений при переносе результатов в реальные условия клинической практики и принятия решений.

Таблица 1. Коэффициент детерминации (R^2) для разных функций.

Table 1. The coefficient of determination (R^2) for different functions.

Показатель / Parameter	Экспоненциальная / Exponential	Линейная / Linear	Логарифмическая / Logarithmic	Степенная / Power
ОВ / OS	0,9895	0,9754	0,9253	0,863
ВБП / PFS	0,8976	0,7796	0,9772	0,9764

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

Note. OS – overall survival; PFS – progression-free survival.

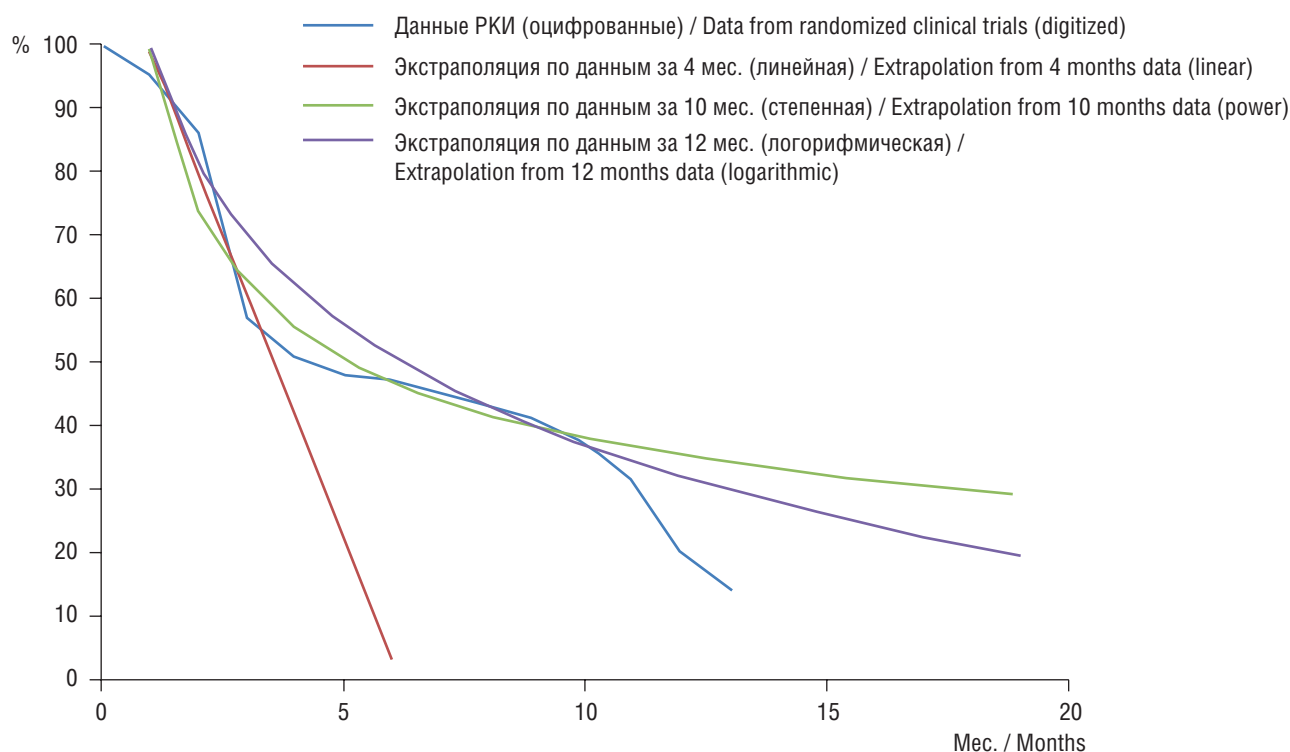


Рисунок 3. Иллюстрации экстраполяции выживаемости без прогрессирования на основании данных 1, 2 и 3-го периодов наблюдения (гипотетический пример).

Figure 3. Extrapolation of the progression-free survival based on the data from the 1st, 2nd and 3rd observation periods (hypothetical example).

Отдельным перспективным направлением развития методологии моделирования является оценка соответствия результатов, полученных в РКИ, результатам, ожидаемым в рутинной практике, а также возможность корректировки ККМ на основании данных реальной клинической практики.

Неопределенность вариантов динамики выживаемости после прекращения наблюдения ограничена с двух сторон: горизонтальным плато, или абсолютной выживаемостью и резким вертикальным обрушением, или одномоментной гибелью. Ни один из вариантов в реальности невозможен. Колебания вероятности отклонения от установленной закономерности будут ограничены более узкими пределами. Однако, при проведении анализа чувствительности результата КЭИ к изменению исходных параметров анализа экстремальные сценарии могут быть рассмотрены.

После оцифровки (или аппроксимации с последующим определением числовых значений) и экстраполяции необходимо определить количество пациентов, которые будут находиться в каждом марковском состоянии модели в каждый марковский цикл до момента достижения временного горизонта окончания моделирования с применением таблиц расчета в Excel (табл. 2).

Полученные в результате данные позволяют определить значение результирующего критерия эффективности КЭА, а также провести анализ затрат.

2.2. Критерии эффективности, полученные в результате моделирования

В качестве результирующего критерия эффективности КЭИ могут быть использованы [42]:

- QALY;
- ВБП;
- ОВ;
- количество месяцев жизни;
- количество месяцев без прогрессирования;
- однолетняя летальность;
- пятилетняя выживаемость.

С позиции российской системы здравоохранения, критерием оценки эффективности лечения может служить продолжительность жизни пациентов, выраженная в месяцах жизни, а также уровень летальности, в частности однолетней (количество пациентов, умерших в течение года с момента установления диагноза) и пятилетней (количество пациентов, состоящих на учете онкологических учреждений 5 лет и более), так как это основные статистические показатели деятельности онкологической службы в субъектах РФ [43]. Сокращение смертности от онкологических заболеваний – один из ключевых индикаторов (показателей) эффективности здравоохранения в целом².

За рубежом широко применяется критерий QALY [44]. Влияние на качество жизни (КЖ) в целом является значимым критерием ценности лекарственного препарата, однако затруднена интерпретация и определение показателя QALY в условиях РФ. Идентификация уровня КЖ при ЗНО имеет методологические ограничения. Уровень КЖ, привязанный к состояниям модели «без прогрессирования» и «после прогрессирования», задается показателем disutility/utility – пагубность/полезность. Этот показатель часто носит абстрактный и неопределенный характер, например, потому, что как в состоянии «без прогрессирования», так и в состоянии «после прогрессирования» могут наблюдаться НЯ, или пациент может быть «прикован к постели» вне зависимости от прогрессирования опухолевого роста.

Такой критерий как ВБП может быть использован в КЭИ, но при наличии данных по ОВ использование ВБП не столь актуально.

Для того чтобы можно было в дальнейшем сравнивать результаты разных КЭИ между собой, показатели эффективности в КЭИ должны иметь одинаковую размерность.

3. Анализ затрат

Анализ затрат включает расчет стоимости рассматриваемых лекарственных препаратов, затрат, связанных с их использованием, в т.ч. затрат на лечение нежелательных явлений (НЯ), а также

² Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».

Таблица 2. Пример таблицы результатов марковского моделирования.

Table 2. Example of the Markov simulation results.

Мес. / Month	Без прогрессирования / No progression, %	После прогрессирования After progression, %	Смерть / Death, %
0	100	0	0
1	94	3	3
2	83	11	6
3	64	23	13
4	59	25	16
5	50	30	20
6	46	29	25
7	40	31	29
8	39	30	31
9	36	31	33
10	35	27	38
11	32	23	45
12	29	23	48
13	26	25	49
14	26	24	50
15	26	23	51
16	25	20	55
17	25	15	60
18	25	15	60
19	25	15	60
20	22	14	63
21	22	13	65
22	21	12	67
23	21	11	68
24	20	10	70
25	20	9	71
26	20	8	73
27	19	7	74
28	19	6	75
29	19	5	77
30	18	4	78
31	18	3	79
32	18	3	80
33	17	2	81
34	17	1	82

определение затрат в состоянии прогрессирования (на определенные лекарственные препараты).

В КЗИ могут быть рассмотрены затраты на:

- лекарственный препарат (или схему терапии);
- сопутствующую терапию;
- лечение НЯ;
- вторую и последующую линию терапии;
- помощь пациентам в терминальной стадии ЗНО (хоспис);
- немедицинские затраты (выплаты);
- не прямые затраты (недополученный вклад в производство продукта).

3.1. Стоимость лекарственных препаратов

Стоимость современных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ЗНО, составляет значительную долю от суммы прямых медицинских затрат. Например, при оценке экономического бремени рака молочной железы. В. И. Игнатьевой и соавт. (2016) было установлено, что затраты на льготное лекарственное

обеспечение и затраты на химиотерапию составляют 36 и 47% соответственно [45].

Расчет стоимости лекарственных препаратов обычно не представляет сложности. Однако следует обратить внимание на такие аспекты как:

- досрочное прекращение терапии и возможную коррекцию дозы;
- потери остатков лекарственных препаратов в первичной (вторичной) упаковке;
- особенности дозирования (на площадь поверхности тела, на килограмм массы тела и т.п.);
- способ расчета стоимости (например, через условную стоимость единицы действующего вещества);
- учет различных дозировок и форм выпуска (ассортиментных позиций);
- комбинирование лекарственных препаратов;
- источник информации о ценах.

Несмотря на то, что рекомендации ФГБУ «ЦККМП» [46] отсылают к расчету средней цены реестра ЖНВЛП с НДС, в конкретных

условиях принятия решения может быть использован релевантный для этих условий источник информации. Например, реальные цены закупки по данным проведенных аукционов.

Стоимость терапии может быть рассчитана опосредованно через расчет стоимости одной единицы действующего вещества. При таком способе расчета следует обращать внимание на возможное искажение финального результата. Для нивелирования возможного искажения следует внимательно оценить влияние метода расчета стоимости на финальный результат.

Стоимость терапии является наиболее очевидным, актуальным и значимым для принятия решений в условиях фиксированного бюджета только на лекарственные средства компонентом затрат.

С позиции системы здравоохранения в целом, кроме стоимости лекарственных препаратов, важно оценить весь комплекс медицинских затрат.

3.2. Другие прямые медицинские затраты

К другим прямым медицинским затратам относятся затраты на сопутствующую или вспомогательную терапию, амбулаторное наблюдение и госпитализацию, стоимость лечения НЯ, а также комплекс затрат, связанных с терапией после прогрессирования.

В КЭИ лекарственных препаратов для лечения ЗНО расчет затрат, связанных с НЯ, часто базируется на данных о частоте НЯ, полученных в РКИ, допущениях о наборе мероприятий, которые необходимы для их устранения, а также информации об их стоимости.

В случае если те или иные затраты не оказывают влияние на финальный результат КЭИ, возможен обоснованный отказ от их учета и анализа.

3.3. Немедицинские и непрямые затраты

В некоторых КЭИ учитывают непрямые затраты, что актуально с позиции общества в целом. При этом непрямы затраты могут быть оценены различными методами: как недополученный вклад в ВВП, как недополученная зарплата, недополученные налоги, за весь период дожития при стойкой потере трудоспособности или смерти, учет снижения производительности труда из-за болезни и т.п. Кроме этого, при оценке не прямых затрат при ЗНО следует учитывать долю трудоспособных пациентов, продолжающих работать. Доля не прямых затрат в структуре затрат может составлять более половины. Поэтому метод учета не прямых затрат может оказать принципиальное влияние на результат.

Современные зарубежные руководства по КЭИ рекомендуют представлять результаты КЭИ отдельно без учета и с учетом не прямых затрат.

4. Интерпретация полученных данных

Для КЭИ лекарственных препаратов, применяемых при ЗНО, наиболее частыми результатами является увеличение затратности на новый лекарственный препарат при увеличении эффективности.

Зарубежные руководства по КЭИ в этом случае предлагают сравнивать коэффициент ICER, выраженный в объеме затрат на один дополнительный год жизни или на один дополнительный год жизни с поправкой на качество жизни (QALY), с определенным порогом готовности платить за дополнительный год жизни или качественной жизни соответственно [47].

При этом порог готовности платить за единицу дополнительной эффективности никак не связан ни с реальным бюджетом, ни с суммой затрат в здравоохранении.

Более приближенным к реальным условиям принятия решения является метод ранжирования всех КЭИ по возрастанию уровня ICER и обсуждение возможности финансирования (оплаты) за счет государства только тех лекарственных препаратов, на обеспечение которых хватает средств бюджета [48]. Остальные ЛП при таком подходе не должны покрываться государством, так как являются недостаточно затратно-эффективными.

Для адекватного сопоставления ICER, полученных их разных КЭИ, все рассматриваемые КЭИ должны быть сопоставимы по дизайну, включая выбор критериев эффективности, временных горизонтов, дисконтирования и т.п.

Благодаря росту количества КЭИ и повышению их качества, а также унификации методов получения результатов, возможность научно обоснованного выбора лекарственных препаратов на основании сопоставления ICER становится более отчетливой.

Заключение / Conclusion

Разработан обобщенный алгоритм проведения КЭИ лекарственных препаратов для лечения ЗНО, включающий следующие этапы:

- поиск РКИ;
- оцифровка кривых выживаемости;
- экстраполяция выживаемости;
- расчет стоимости лекарственных препаратов;
- расчет затрат;
- оценка эффективности;
- соотношение затрат и эффективности.

Представленная методика и алгоритм могут быть модифицированы в дальнейшем.

При оценке КЭИ, проведенных с применением моделирования, следует обращать внимание на соответствие рассматриваемой целевой популяции пациентов, препарата сравнения, оцениваемых исходов терапии, учитываемых видов затрат и критериев эффективности условиям реального мира и конкретной ситуации принятия решения в сфере лекарственного обеспечения [49].

Одним из ключевых аспектов проведения КЭИ лекарственных препаратов для ЗНО является прозрачность и возможность оценить детали проведенного КЭИ и их приемлемость для конкретных условий принятия решений. Прозрачность КЭИ при относительной простоте их проведения, которая может быть достигнута посредством унификации методики, приведет к накоплению достаточного количества результатов КЭИ, сопоставление которых позволит принимать научно-обоснованные решения по расстановке приоритетов в выборе лекарственных препаратов. В частности, на основании ранжирования по возрастанию показателя «затраты-эффективность» и возможностей бюджета, а не на основании порога готовности платить за дополнительную единицу QALY, который не связан с реальными бюджетными ограничениями.

Другими значимыми компонентами предложенной методики, которые будут описаны в будущем, являются оценки возможных отклонений получаемого с применением моделирования результата от истины, в т.ч. случайные и системные ошибки, а также рассмотрение временного фактора и выбор минимальных интервалов оценки (неделя, месяц, год или весь временной горизонт) и временного горизонта (1, 2, 3, 5, 20 лет или время дожития).

Кроме моделирования на основании РКИ, КЭИ может быть проведено перспективно, совместно с РКИ или наблюдательным исследованием реальной клинической практики. Наибольшую ценность для принятия решений в условиях реальной жизни могут иметь данные, полученные на основании оценки реальной клинической практики в т.ч. с применением аппаратных средств вычислительной техники с привлечением современных технологий анализа разнородных и/или разрозненных данных, зафиксированных в электронных историях болезни и крупномасштабных регистрах.

Для принятия решений в условиях фиксированного бюджета на лекарственные препараты первостепенное значение имеет исключительно стоимость ЛП на всех пациентов целевых когорт и в меньшей степени другие виды затрат. Учет других видов затрат, связанных с последствиями применения ЛП, может быть рассмотрен как компонент ценности лекарственных препаратов, их относительных преимуществ. Концепция сопоставления цены и ценности, описанная ранее [50], является перспективным направлением разумного и взвешенного выбора лекарственных препаратов в условиях фиксированного финансирования лекарственного обеспечения.

Литература:

1. Kurian A.W. et al. Recent Trends in Chemotherapy Use and Oncologists' Treatment Recommendations for Early-Stage Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* Dec 2017.
2. Parsons H.A. et al. Individualized Molecular Analyses Guide Efforts (IMAGE): A Prospective Study of Molecular Profiling of Tissue and Blood in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* Jan. 2017; 23 (2): 379-386.
3. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., Kim T.M., Park P.J. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15180.
4. Global Oncology Trends 2018. Innovation, Expansion and Disruption, IQUVIA Ins. 2018.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018, American C. Atlanta, 2018.
6. Максимова М., Чемякина С., Сафронова Л. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. М. 1998.
7. Фритц Э., Перси К., Джек Э., Шанмугаратнам К., Собин Л., Паркин Д. М., Уилан Ш. Пер. с англ. А. В. Филочкиной. Под ред. А. М. Беляева, О. Ф. Чепика, А. С. Артемьевой, А. А. Барчука, Ю. И. Комарова. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3-е издание. СПб. 2017.
8. Щёголева А. И., Дубовой Е. А., Павлова К. А. TNM: Классификация злокачественных опухолей. М. 2011.
9. Копнин Б. П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. *Клиническая онкогематология.* 2012; 5 (3): 165-185.
10. Проценко М. В., Зубарев П. Д., Угрехелидзе Д. Т., Тельнова Е. А., Куликов А. Ю. Анализ фармакоэкономических и клинико-экономических исследований, представленных в базе научной электронной библиотеки «eLIBRARY.RU» (РИНЦ) за период с 2005 по 2015 гг. *Фармакоэкономика. Теория и практика.* 2016; 4 (4): 5-59.
11. Колбин А. С. Фармакоэкономические исследования в онкологии на основе реальной клинической практики или моделирования. *Злокачественные опухоли.* 2012; 2 (2): 25-29. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2012-2-25-29>
12. Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А. В. Методология моделирования в фармакоэкономике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2011; 4 (4): 8-17.
13. Ягудина Р. И., Серпик В. Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования. *Фармакоэкономика теория и практика.* 2016; 4 (1): 7-12.
14. Фролов М. Ю., Крысанов И. С., Крысанова В. С. Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии. *Онкоурология.* 2017; 13 (1): 53-66. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-53-66>.
15. Толкушин А. Г., Погудина Н. Л. Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. *Онкоурология.* 2018; 14 (1): 126-135. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-126-135>.
16. Авксентьев Н. А., Журавлева М. В., Пазухина Е. М., Снеговой А. В., Фролов М. Ю. Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии her2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14 (2): 21-35. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-21-35>.
17. Nazha S. et al. Cost-utility of Sunitinib Versus Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma in Canada using Real-world Evidence. *Clin. Drug Investig.* Dec. 2018; 38 (12): 1155-1165.
18. Ball G., Xie F., Tarride J.-E. Economic Evaluation of Bevacizumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer in Canada. *PharmacoEconomics.* 2018 Mar.; 2 (1): 19-29.
19. Castelli C., Combescore C., Foucher Y., Daures J.-P. Cost-effectiveness analysis in colorectal cancer using a semi-Markov model. *Stat. Med.* Dec. 2007; 26 (30): 5557-5571.
20. Minacori R., Bonastre J., Lueza B., Marguet S., Levy P. How to Model Survival In Cost-Effectiveness Analysis? Differences Between Markov and Partitioned Survival Analysis Models. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* Nov. 2015; 18 (7): A704.
21. Williams C., Lewsey J. D., Mackay D. F., Briggs A. H. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med. Decis. Mak.* 2017.
22. Хачатрян Г. Р., Федяев Д. В., Авксентьева М. В., Домбровский В. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2016; 9 (1): 3-14. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.1.003-014>.
23. Колбин А. С., Курылев А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. *Качественная клиническая практика.* 2017; 1: 11-19.
24. Авксентьев Н. А., Фролов М. Ю., Макаров А. С. Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. *Онкоурология.* 2017; 13 (3): 76-86. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86>.
25. Stein D. et al. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int. J. Colorectal Dis.* Oct. 2014; 29 (10): 1203-1210.
26. Nafees B., Lloyd A. J., Dewilde S., Rajan N., Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* Oct. 2017; 13 (5): e195-e203.
27. Saramago P., Manca A., Sutton A. J. Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012; 15 (5): 639-649.
28. Weinstein M. C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2003; 6 (1): 9-17.
29. Crumley E. T., Wiebe N., Cramer K., Klassen T. P., Hartling L. Which resources should be used to identify RCT/CCTs for systematic reviews: a systematic review. *BMC Med. Res. Methodol.* Aug. 2005; 5: 24.
30. Малышева Т. А. Численные методы и компьютерное моделирование. Лабораторный практикум по аппроксимации функций. СПб. 2016.
31. Бочкарева Е. А. Сравнительный анализ программ оцифровки графиков. *Современные научные исследования и инновации.* 2015; 11 (55): 252-257.
32. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J. N. M., Welton N. J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* Feb. 2012; 12: 9.
33. Hoseini M., Bahrapour A., Mirzaee M. Comparison of Weibull and Lognormal Cure Models with Cox in the Survival Analysis Of Breast Cancer Patients in Rafsanjan. *J Res Heal. Sci.* 2017.

34. Петров М., Осин Е. Распределение Вейбулла. Непрерывные распределения в Excel. [Электронный ресурс]. URL: <https://excel2.ru/articles/raspredelenie-veybulla-neprieryvnye-raspredeleniya-v-ms-excel>. Дата обращения: 12.11.2018.
35. Петров М., Осин Е. Лог-нормальное распределение. [Электронный ресурс]. URL: <https://excel2.ru/articles/lognormalnoe-raspredelenie-neprieryvnye-raspredeleniya-v-ms-excel>. Дата обращения: 12.11.2018.
36. StatSoft: электронный учебник по статистике. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>. Дата обращения: 12.11.2018.
37. Herbst R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). Apr. 2016; 387 (10027): 1540-1550.
38. Robert C. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015.
39. Schachter J. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* (London, England). Oct. 2017; 390 (10105): 1853-1862.
40. Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Зырянов С. К. Клинико-экономический анализ применения препарата пембролизумаб при нерезектабельной и метастатической меланоме по сравнению с таргетной терапией. *Качественная клиническая практика.* 2017; 2: 12-24.
41. Carlini M. S. et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur. J. Cancer.* 2018.
42. Колбин А. С., Курылев А. А., Павлыш А. В., Проскурин Ю. Е., Балькина М. А. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2012; 2 (8): 87-93.
43. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. М. 2018.
44. Devlin N. J., Lorgelly P. K. QALYs as a measure of value in cancer. *J. Cancer Policy.* 2017.
45. Игнатъева В. И., Грецова О. П., Стенина М. Б., Омеляновский В. В., Деркач Е. В., Домбровский В. С. Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016; 4 (26): 32-49.
46. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов (Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. № 185-од). М. 2017.
47. Shiroiwa T., Sung Y. K., Fukuda T., Lang H. C., Bae S. C., Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional qaly gained: What is the threshold of cost effectiveness? *Health Economics.* 2010.
48. Annemans L. Health economics for non-economists: an introduction to the concepts, methods and pitfalls of health economic evaluations. *Academia.* 2008.
49. Tappenden P., Chilcott J., Ward S., Eggington S., Hind D., Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur. J. Cancer.* Nov. 2006; 42 (17): 2867-2875.
50. Толкушин А. Г., Давыдовская М. В., Ягудина Р. И. Концепция определения равновесной цены инновационных лекарственных препаратов на основе их реальной ценности – Value-based pricing. *Ремедиум.* 2017; 12: 6-14. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-12-6-14.

References:

1. Kurian A. W. et al. Recent Trends in Chemotherapy Use and Oncologists' Treatment Recommendations for Early-Stage Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* Dec 2017.
2. Parsons H. A. et al. Individualized Molecular Analyses Guide Efforts (IMAGE): A Prospective Study of Molecular Profiling of Tissue and Blood in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin. Cancer Res. Jan.* 2017; 23 (2): 379-386.
3. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W. Y., Kim T. M., Park P. J. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15180.
4. Global Oncology Trends 2018. Innovation, Expansion and Disruption, IQVIA Ins. 2018.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018, American C. Atlanta, 2018.
6. Maksimova M., Chemyakina S., Safronova L. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems; 10th revision. Moscow. 1998 (in Russian).
7. Fritc Eh., Persi K., Dzhek Eh., Shanmugaratnam K., Sobin L., Parkin D. M., Uilan Sh. Translation from English A. V. Filochkina. Ed. A. M. Belyaev, O. F. Chepika, A. S. Artemyeva, A. A. Barchuk, Yu. I. Komarov. International Classification of Diseases – Oncology (ICD-O), 3rd edition. SPb. 2017 (in Russian).
8. Shhyogoleva A. I., Dubovoj E. A., Pavlova K. A. TNM: Classification of malignant tumors. Moscow. 2011 (in Russian).
9. Koptin B. P. Modern ideas about the mechanisms of malignant growth: the similarities and differences between solid tumors and leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012; 5 (3): 165-185 (in Russian).
10. Prochenko M. V., Zubarev P. D., Ugrexelidze D. T., Tel'nova E. A., Kulikov A. Yu. Analysis Of Pharmacoeconomic And Clinical Economic Studies Published In The Scientific Electronic Library "Elibrary.Ru" (Rsci) For The Period From 2005 Through 2015. *Farmakoehkonomika. Teoriya i praktika.* 2016; 4 (4): 5-59 (in Russian).
11. Kolbin A. S. Pharmacoeconomic research in oncology based on real clinical practice or modeling. *Zlokachestvennye opuxoli.* 2012; 2 (2): 25-29 (in Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2012-2-25-29>.
12. Kulikov A. Yu., Nguen T. T., Tixomirova A. V. Modeling methodology in pharmacoeconomics. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2011; 4 (4): 8-17.
13. Yagudina R. I., Serpik V. G. Methodological bases of pharmacoeconomic modeling. *Farmakoehkonomika teoriya i praktika.* 2016; 4 (1): 7-12 (in Russian).
14. Frolov M. Yu., Krysanov I. S., Krysanova V. S. Kliniko-ehkonomicheskij analiz ehffektivnosti primeneniya preparata nivolumab (Opdivo®) v kachestve monoterapii rasprostranennogo pochechno-kletochnogo raka u vzroslyx pacientov posle predshestvuyushhej sistemnoj terapii. *Onkourologiya.* 2017; 13 (1): 53-66 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-53-66>.
15. Tolkushin A. G., Pogudina N. L. Pharmacoeconomic study of the degarelix drug use for treatment of hormone-dependent prostate cancer compared to gonadotropin-releasing hormone analogs. *Cancer Urology.* 2018; 14 (1): 126-135. (In Russian) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-126-135>.
16. Avksentyev N. A., Zhuravleva M. V., Pazukhina E. M., Snegovoy A. V., Frolov M. Y. Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of hr-positive her2-negative advanced breast cancer. *Tumors of*

- female reproductive system*. 2018; 14 (2): 21-35 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-21-35>.
17. Nazha S. et al. Cost-utility of Sunitinib Versus Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma in Canada using Real-world Evidence. *Clin. Drug Investig.* Dec. 2018; 38 (12): 1155-1165.
 18. Ball G., Xie F., Tarride J.-E. Economic Evaluation of Bevacizumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2018 Mar.; 2 (1): 19-29.
 19. Castelli C., Combescure C., Foucher Y., Daures J.-P. Cost-effectiveness analysis in colorectal cancer using a semi-Markov model. *Stat. Med. Dec.* 2007; 26 (30): 5557-5571.
 20. Minacori R., Bonastre J., Lueza B., Marguet S., Levy P. How to Model Survival In Cost-Effectiveness Analysis? Differences Between Markov and Partitioned Survival Analysis Models. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* Nov. 2015; 18 (7): A704.
 21. Williams C., Lewsey J.D., Mackay D.F., Briggs A.H. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med. Decis. Mak.* 2017.
 22. Khachatryan G.R., Fedyayev D.V., Avxentyeva M.V., Dombrovskiy V.S. Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin in adults with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (1): 3-14 (In Russian) <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.1.003-014>.
 23. Kolbin A.S., Kurylev A.A., Balykina Y.E., Proskurin M.A. Pharmacoeconomic analysis of vemurafenib and dabrafenib use in patients with inoperable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017; (1): 11-19. (In Russian).
 24. Avxentyev N.A., Frolov M.Y., Makarov A.S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017; 13 (3): 76-86 (In Russian) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86>.
 25. Stein D. et al. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int. J. Colorectal Dis.* Oct. 2014; 29 (10): 1203-1210.
 26. Nafees B., Lloyd A.J., Dewilde S., Rajan N., Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* Oct. 2017; 13 (5): e195-e203.
 27. Saramago P., Manca A., Sutton A.J. Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012; 15 (5): 639-649.
 28. Weinstein M.C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2003; 6 (1): 9-17.
 29. Crumley E.T., Wiebe N., Cramer K., Klassen T.P., Hartling L. Which resources should be used to identify RCT/CCTs for systematic reviews: a systematic review. *BMC Med. Res. Methodol.* Aug. 2005; 5: 24.
 30. Malysheva T.A. Numerical methods and computer simulation. Laboratory Workshop on the approximation of functions. SPb. 2016 (in Russian).
 31. Bochkareva E.A. Comparative analysis of the programs of digitizing graphs. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii*. 2015; 11 (55): 252-257 (in Russian).
 32. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J.N.M., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* Feb. 2012; 12: 9.
 33. Hoseini M., Bahrapour A., Mirzaee M. Comparison of Weibull and Lognormal Cure Models with Cox in the Survival Analysis Of Breast Cancer Patients in Rafsanjan. *J Res Heal. Sci.* 2017.
 34. Petrov M., Osin E. Weibull distribution. Continuous Distributions in Excel. [Electronic resource]. URL: <https://excel2.ru/articles/raspredelenie-veybulla-nepriyryvnye-raspredeleniya-v-ms-excel>. Accessed: 12.11.2018.
 35. Petrov M., Osin E. Log-normal'noe raspredelenie. [Electronic resource]. URL: <https://excel2.ru/articles/lognormalnoe-raspredelenie-nepriyryvnye-raspredeleniya-v-ms-excel>. Accessed: 12.11.2018.
 36. StatSoft: ehlektronnyj uchebnik po statistike. 2012. [Electronic resource]. URL: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>. Accessed: 12.11.2018.
 37. Herbst R.S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. Apr. 2016; 387 (10027): 1540-1550.
 38. Robert C. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015.
 39. Schachter J. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet (London, England)*. Oct. 2017; 390 (10105): 1853-1862.
 40. Kosolapov E.G., Kochenkov F.S., Zyryanov S.K., Gladkov O.A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus targeted therapies in advanced melanoma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017; (2): 12-24 (In Russian).
 41. Carlino M.S. et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur. J. Cancer*. 2018.
 42. Kolbin A.S., Kurylev A.A., Pavlysh A.V., Proskurin Yu.E., Balykina M.A. Scientific analysis of outcomes in oncology. Features pharmacoeconomic expertise. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2012; 2 (8): 87-93 (In Russian).
 43. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow. 2018 (In Russian).
 44. Devlin N.J., Lorgelly P.K. QALYs as a measure of value in cancer. *J. Cancer Policy*. 2017.
 45. Ignatyeva V.I., Grecova O.P., Stenina M.B., Omelyanovskij V.V., Derkach E.V., Dombrovskij V.S. Social and economic burden of breast cancer in the Russian Federation. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2016; 4 (26): 32-49 (In Russian).
 46. Methodical recommendations on the calculation of costs when conducting clinical and economic research of medicinal products (Approved by the order of FGBU "TsEKKMP" of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2017 No. 185-od). Moscow. 2017 (In Russian).
 47. Shiroiwa T., Sung Y.K., Fukuda T., Lang H.C., Bae S.C., Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional qaly gained: What is the threshold of cost effectiveness? *Health Economics*. 2010.
 48. Annemans L. Health economics for non-economists: an introduction to the concepts, methods and pitfalls of health economic evaluations. Academia. 2008.
 49. Tappenden P., Chilcott J., Ward S., Eggington S., Hind D., Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur. J. Cancer*. Nov. 2006; 42 (17): 2867-2875.
 50. Tolkushin A.G., Davydovskaya M.V., Yagudina R.I. The concept of determining the equilibrium price of innovative drugs based on their real value – value-based pricing. *Remedium*. 2017; 12: 6-14. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-12-6-14.

Сведения об авторах:

Толкушин Александр Геннадьевич – к.ф.н., главный эксперт, ООО «НИК «Разумный выбор»; ведущий научный сотрудник, ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ». E-mail: tolkushin@inbox.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>.

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов»; заместитель главного врача по терапии ГКБ 24 ДЗМ. Тел. 8(499)2612590. E-mail: serguei_kensarin@hotmail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1438-3631>; Researcher ID: D-8826-2012.

Погудина Наталья Леонидовна – к.э.н., генеральный директор, ООО «НИК «Разумный выбор». Тел: 8(499)4088447. E-mail: pogoudina@ya.ru.

Давыдовская Мария Вафаевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова; заместитель главного внештатного специалиста-невролога ДЗ города Москвы, зам. директора по науке ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». E-mail: mdavydovskaya@gmail.ru. DavydovskayaMV@zdrav.mos.ru.

About the authors:

Aleksandr G. Tolkushin – PhD, Chief Expert, LLC “Smart Choice” Independent Research Company; Leading Researcher, Scientific and Practical Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies, Department of Healthcare of the City of Moscow. E-mail: tolkushin@inbox.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>.

Sergej K. Zyryanov – MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Medical Officer, State Clinical Hospital No. 24, Department of Healthcare of the City of Moscow. E-mail: serguei_kensarin@hotmail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1438-3631>; Researcher ID: D-8826-2012.

Natalia L. Pogudina – PhD, Director-General, LLC “Smart Choice” Independent Research Company. E-mail: pogoudina@ya.ru.

Mariya V. Davydovskaya – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Chief Consultant in Neurology with the Department of Healthcare of the City of Moscow, Deputy Director for Science, Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies. E-mail: mdavydovskaya@gmail.ru.