

Н.А. Авксентьев^{1,2}, Л.В. Демидов³, М.Ю. Фролов^{4,5}, А.С. Макаров⁶

Клинико-экономическое исследование применения препарата Авелумаб у пациентов с метастатической карциномой Меркеля

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Минфина России», г. Москва,

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», г. Москва,

³ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград,

⁵ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», г. Волгоград,

⁶Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», г. Волгоград

* все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой. По данным клинических рекомендаций МЗ РФ число новых случаев КМ в России должно составлять около 650 в год. Авелумаб — моноклональное антитело, ингибитор PD-L1, показанный во 2-й линии терапии метастатической КМ (мКМ). Целью работы является проведение клинико-экономического исследования применения авелумаба во второй линии терапии мКМ с позиции российского здравоохранения.

Методы. В качестве варианта сравнения были выбраны стандартные режимы химиотерапии, применяемые во 2-й линии лечения мКМ. Была предложена математическая модель прогрессирования мКМ и рассчитаны прямые медицинские расходы за 6 лет. В ходе анализа «затраты-эффективность» инкрементальные соотношения «затраты/эффективность» для авелумаба (по сравнению со химиотерапией) сравнивались с соответствующими соотношениями для другого ингибитора PD-1, включенного в ЖНВЛП.

Результаты. Среднее время предстоящей жизни пациентов за период 6 лет при использовании авелумаба составляет 2,21 года против 0,39 лет при использовании химиотерапии. Средние расходы на одного пациента при применении авелумаба составляют 9 156 731 рублей против 60 743 рублей в случае применения химиотерапии. Стоимость дополнительного года жизни при применении авелумаба по сравнению с химиотерапией составляет 5 012 867,70 руб., что на 54,8% меньше, чем в случае применения пембролизумаба для лечения распространенного или метастатического НМРЛ во 2-й линии терапии по сравнению с доцетакселом. Стоимость дополнительного года жизни без про-

грессирования при применении авелумаба по сравнению с химиотерапией составляет 11 940 043,38 руб., что на 40,9% меньше, чем в случае применения пембролизумаба для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы, рефрактерной к ипилимумабу, по сравнению с химиотерапией.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, авелумаб, фармакоэкономический анализ, анализ затраты-эффективность

Введение

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой [1]. В международной классификации болезней 10 версии (МКБ 10) КМ не выделена в отдельную нозологическую единицу, поэтому показатели заболеваемости и смертности регистрируются в соответствии с кодом МКБ «С44. Другие злокачественные новообразования кожи» [2]. По данным клинических рекомендаций МЗ РФ по диагностике и лечению КМ, включенным в рубрику Минздрава России [1], число новых случаев КМ в России должно составлять около 650 случаев в год. При этом доля пациентов, у которых диагностируется метастатический процесс, среди впервые выявленных случаев КМ по разным данным составляет от 8,5% [3, 4] до 12,6% (согласно проведенному нами опросу врачей-онкологов, имеющих опыт лечения КМ в Российской Федерации).

Авелумаб — моноклональное антитело, ингибитор PD-L1, применяемый для лечения метастатической КМ (мКМ). Препарат применяется в виде в/в инфузии в стационарных условиях в режиме 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. [5] или в фиксированной дозе 800 мг 1 раз в 2 нед. [6]. На момент проведения настоящей работы были опубликованы результаты ряда клинических ис-

следований, в которых изучалось применение авелумаба для лечения мКМ в первой [7] и второй линиях терапии [3, 4], при этом во всех исследованиях изучался режим применения 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения пациентов мКМ во второй линии терапии.

Целью настоящей работы является проведение клиничко-экономического исследования применения авелумаба у пациентов с мКМ с позиции российской системы здравоохранения.

Материалы и методы

Математическая модель исследования

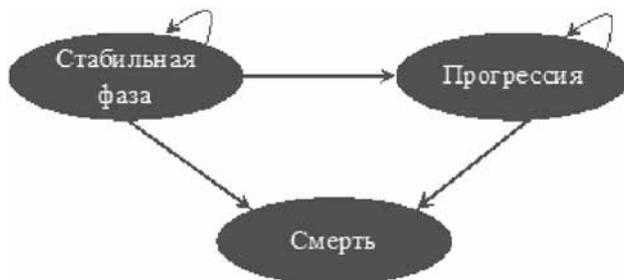
С целью проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная Марковская модель применения следующих вариантов 2-й линии терапии мКМ:

1. Авелумаб (10 мг/кг 1 раз в две недели) далее — вариант «Авелумаб» или «Вариант 1»;
2. Стандартная химиотерапия (ХТ), применяемая во 2-й линии мКМ (далее — вариант «Химиотерапия», «ХТ», или «Вариант 2»), включающая следующие варианты лечения:
 - 2.1. В 84,2% случаев: САV [циклофосфамид (1000 мг/м² в/в в день 1) + доксорубин (50 мг/м² в день 1) + винкристин (1,4 мг/м² в/в в день 1)], цикл: каждые 21 день;
 - 2.2. В 10,8% случаев: топотекан 1,5 мг/м² в/в инфузия с 1-го по 5-й дни каждые 21 день;
 - 2.3. В 5% случаев: эпопозид 50 мг/м² с 1 по 21 день р.о. каждые 28 дней.

Выбор режима применения авелумаба мотивирован тем, что в основном клиническом исследовании данного препарата Javelin Merkel 200 [3, 4] изучался режим применения 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. Выбор терапии сравнения и частоты назначения входящих в него схем химиотерапии был осуществлен на основе результата проведенного нами опроса врачей-экспертов, имеющих опыт лечения КМ в России. Режим применения схем химиотерапии соответствует клиническим рекомендациям [1].

Период моделирования составляет 6 лет¹, при этом длительность одного цикла моделирования — 1 нед.

Состояния, в которых последовательно могут находиться пациенты, представлены на рис. 1.



Источник: составлено авторами
Рис. 1. Марковская модель исследования

Первоначально все пациенты находятся в состоянии «Стабильная фаза», где в зависимости от варианта лечения осуществляется терапия авелумабом (вариант 1), либо химиотерапия (вариант 2). В каждый последующий шаг модели пациенты могут остаться в данном состоянии, перейти в состоянии прогрессии, или летального исхода.

¹ Выбор шестилетнего периода в базовом сценарии объясняется тем, что к окончанию шестого года с момента начала терапии в варианте «Авелумаб» 80% пациентов переходят в состояние «Смерть» (в варианте «Химиотерапия» к концу 6 года все пациенты умирают)

В случае прогрессирования пациенты перемещаются в состояние «Прогрессия»; в последующие периоды такие пациенты могут остаться в данном состоянии или перейти в состояние летального исхода.

Оценка вероятности перехода между состояниями

Основное клиническое исследование авелумаба — Javelin Merkel 200 [3, 4] не предполагало наличия контрольной группы пациентов в связи с редкостью заболевания и низкой эффективностью второй и последующих линий терапии. Производителем авелумаба было проведено ретроспективное обсервационное исследование 100070-Obs001, в котором изучалась эффективность применения стандартных вариантов терапии мКМ в США (часть А) и Европе (часть В). При этом в США исследование проводилось в 2-х когортах: для первой, а также для второй и последующих линий терапии мКМ [8]; в Европе — только для 2-й линии терапии [9]. В обоих исследованиях оценивалась выживаемость без прогрессирования, в европейском исследовании дополнительно оценивалась общая выживаемость.

В ходе работы над глобальной фармакоэкономической моделью было проведено не прямое сравнение эффективности авелумаба и ХТ с использованием метода псевдорандомизации (англ. *propensity score matching*). На основе данных указанного исследования нами были рассчитаны отношения угроз (ОУ) применения авелумаба по сравнению с ХТ по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Из полученных результатов (табл. 1) можно сделать вывод о наличии статистически значимого преимущества в эффективности авелумаба по сравнению с ХТ при лечении пациентов с мКМ.

Таблица 1. Значения ОУ и ДИ (доверительного интервала) применения авелумаба по сравнению с ХТ по критериям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости

	Выживаемость без прогрессирования	Общая выживаемость
ОУ	0,612	0,205
Верхний предел ДИ	0,407	0,123
Нижний предел ДИ	0,922	0,341

Источник: расчеты авторов

В настоящем фармакоэкономическом исследовании для моделирования эффективности авелумаба и химиотерапии использовались результаты, полученные в ходе непрямого сравнения с использованием метода псевдорандомизации. При этом было сделано предположение, что эффективность стандартных режимов 2-й линии химиотерапии в Европе и США совпадает с эффективностью стандартных режимов химиотерапии, применяемых в РФ во 2-й линии лечения мКМ.

Учитываемые затраты

Учет затрат осуществлялся с позиции российской системы здравоохранения в 2019 году и в расчете на одного пациента. Все затраты дисконтировались по ставке 5% годовых.

1. Расходы на основную лекарственную терапию, применяемую во 2-й линии лечения мКМ (авелумаб, ХТ).

Режимы применения рассмотренных лекарственных препаратов соответствовали указанным выше в разделе «математическая модель исследования». Длительность лекарственной терапии 2-й линии в базовом варианте модели предполагалась равной выживаемости без прогрессирования при использовании соответствующего варианта сравнения. При этом максимальное количество циклов ХТ было ограничено шестью.

Таблица 2. Цены на лекарственные препараты, руб. (без НДС и торговой надбавки)

МНН	Цена, руб. (без НДС и надбавок)	Упаковка	Источник
Авелумаб	75 905,00	20 мг/мл, 10 мл	Предоставлено производителем
Циклофосфамид	84,18	200 мг флакон	Медиана зарегистрированных в ГРЛС цен*
Доксорубин	178,07	10 мг флакон	
Винкристин	126,37	1 мг/мл, 1 мл	
Этопозид	1 626,30	капсулы 50 мг №10	
Топотекан	422,0	лиоф. для инф. 1 мг 5 мл №1	Госзакупки (средняя за 2018 год)

Примечание: *для всех МНН (кроме авелумаба и топотекана) для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в ГРЛС цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключались), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке

Таблица 3. Частота возникновения учитываемых в модели НЯ 3-4 ст.

НЯ 3-4 ст.	Авелумаб	Химиотерапия			
		Средневзвешенное значение	CAV	Топотекан	Этопозид
Нейтропения	0,0%	26,2%	24,2%	53,8%	0%
Фебрильная нейтропения	0,0%	0,3%	0,0%	3,0%	0%
Лейкопения	0,0%	2,4%	0,0%	21,8%	0%
Лимфопения	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0%
Тромбоцитопения	0,0%	16,1%	12,1%	54,3%	0%
Анемия	0,0%	9,7%	7,6%	30,5%	0%
Источник	(Kaufman H, Russell J, Hamid O et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(10):1374-1385. doi:10.1016/s1470-2045(16)30364-3)	Расчет авторов	(Gervais R, Le Caer H, Monnet I et al. Second-Line Oral Chemotherapy (Lomustine, Cyclophosphamide, Etoposide) Versus Intravenous Therapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer: A Randomized)	(von Pawel J, Jotte R, Spigel D et al. Randomized Phase III Trial of Amrubicin Versus Topotecan As Second-Line Treatment for Patients With Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(35):4012-4019. doi:10.1200/jco.2013.54.5392)	-

Цены лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 2. Цены корректировались на НДС 10% и средневзвешенное по населению регионов РФ предельное значение оптовой надбавки, рассчитанное авторами по данным ФАС России — 11,84% [10].

2. Расходы на лечение наиболее распространенных и дорогостоящих нежелательных явлений (НЯ) 3-й ст. и выше, возникающих на фоне 2-й линии терапии мКМ

Затраты на лечение НЯ учитывались только в части наиболее дорогостоящих и часто встречающихся НЯ 3-й ст. и выше, возникающих на фоне применения авелумаба или ХТ (табл. 3). Источниками данных о частоте возникновения НЯ при использовании авелумаба является JAVELIN Merkel 200 [3], а при использовании ХТ — исследование [11] для схемы CAV и [12] — для топотекана. При этом подробных данных о безопасности перорального режима применения этопозида в ходе литературного поиска найдено не было². Частота всех рассматриваемых НЯ для данного препарата была принята равной 0%.

Предполагалось, что коррекция НЯ осуществляется только в условиях круглосуточного стационара, поскольку в модели учитывались жизнеугрожающие НЯ 3-4 ст. Для определения стоимости коррекции НЯ использова-

лась модель клинико-статистических групп (КСГ), предусмотренная Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2019 год³. Использованные коэффициенты затратоемкости (КЗ) госпитализаций в круглосуточный стационар и соответствующие номера КСГ собраны в табл. 4.

Указанные коэффициенты затратоемкости были умножены на базовую ставку госпитализации в круглосуточный стационар для определения стоимости лечения одного случая НЯ. В основном сценарии модели базовая ставка госпитализации в круглосуточный стационар равнялась 65% от средних нормативов затрат на один случай госпитализации за счет средств ОМС, которые предусмотрены в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) на 2019 год⁴, т.е. 20 853,43 руб.

Итоговая стоимость лечения одного случая НЯ 3-4 ст. рассчитывалась как произведение базовой ставки госпитализации в круглосуточный стационар на коэффициент затратоемкости, приведенный в таблице 4.

³ Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации N 11-7/10/2-7543 от 21 ноября 2018 года "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования"

⁴ Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N 1506 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов"

² Хотя в литературе имеются результаты исследования безопасности перорального применения этопозида (см., например, [13]), в них не представлены степень тяжести и частота развития НЯ в %

Таблица 3. Частота возникновения учитываемых в модели НЯ 3-4 ст.

НЯ 3-4 ст.	Авелумаб	Химиотерапия			
		Средневзвешенное значение	CAV	Топотекан	Этопозид
Нейтропения	0,0%	26,2%	24,2%	53,8%	0%
Фебрильная нейтропения	0,0%	0,3%	0,0%	3,0%	0%
Лейкопения	0,0%	2,4%	0,0%	21,8%	0%
Лимфопения	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0%
Тромбоцитопения	0,0%	16,1%	12,1%	54,3%	0%
Анемия	0,0%	9,7%	7,6%	30,5%	0%
Источник	(Kaufman H, Russell J, Hamid O et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(10):1374-1385. doi:10.1016/s1470-2045(16)30364-3)	Расчет авторов	(Gervais R, Le Caer H, Monnet I et al. Second-Line Oral Chemotherapy (Lomustine, Cyclophosphamide, Etoposide) Versus Intravenous Therapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer: A Randomized)	(von Pawel J, Jotte R, Spigel D et al. Randomized Phase III Trial of Amrubicin Versus Topotecan As Second-Line Treatment for Patients With Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(35):4012-4019. doi:10.1200/jco.2013.54.5392)	-

Таблица 4. Коэффициенты затратоемкости госпитализаций для лечения НЯ 3-4 ст.

Нежелательное явление 3-4 ст.	КЗ (круглосуточный стационар)	КСГ (круглосуточный стационар)
Нейтропения	1,09	st05.004
Фебрильная нейтропения	3,02	st19.037
Лейкопения	1,09	st05.004
Лимфопения	1,09	st05.004
Тромбоцитопения	4,5	st05.003
Анемия	0,94	st05.001

Примечание: КЗ — коэффициент затратоемкости, КСГ — клинко-статистическая группа

Полученное значение умножалось на частоту возникновения данного НЯ для соответствующего варианта терапии (табл. 3). На следующем этапе полученная взвешенная стоимость лечения НЯ в расчете на одного пациента, получающего авелумаб, была разделена на медиану длительности терапии — 3,93 мес. [3], а для пациентов, получающих ХТ — 87 дней (согласно данным обсервационного исследования 100070-Obs001 для терапии 2-й линии, учтенным в глобальной модели Merck KGaA).

Расходы на лечение НЯ в пересчете на одну неделю терапии (табл. 5) каждый цикл модели начислялись на всех пациентов, продолжающих применение 2-й линии соответствующей лекарственной терапии мКМ.

3. Расходы на паллиативную помощь, применяемую в 3-й линии лечения мКМ после прогрессирования на авелумабе или на стандартных режимах химиотерапии

В модели был произведен учет расходов на оказание паллиативной помощи в условиях круглосуточного стационара. Предполагалось, что такую помощь получают 10,5% пациентов, попадающих в стадию «Прогрессия» (отношение общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях пациентам с онкологическими заболеваниями в 2017 году — 30 587 сл. [14] к смертности от онкологических заболеваний — 290 662 умерших [15]). Величина данных расходов была рассчитана как произведение средней длительности пребывания в стационаре при оказании паллиативной медицинской помощи (13,5 дней [14]) на величину финансового норматива затрат, предусмотренного ППГ в 2019 году — 2 022,9

руб.⁵ Таким образом, на каждого пациента, переходящего в состояние «Прогрессия», начислялось по 2 873,8 руб.

4. Расходы на профилактику фебрильной нейтропении у пациентов, получающих химиотерапию, с использованием колониестимулирующих факторов (КСФ).

Согласно клиническим рекомендациям по назначению колониестимулирующих факторов (КСФ) с целью профилактики развития фебрильной нейтропении [16] показателем для назначения КСФ является снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/л$. При этом согласно критериям токсичности Европейской организации исследования и лечения рака (ЕОРТС), указанному снижению абсолютного числа нейтрофилов соответствует 1 ст. нейтропении и выше [17]. Поэтому для определения частоты назначения КСФ мы использовали частоту возникновения нейтропении 1 ст. и выше при использовании рассматриваемых режимов химиотерапии (табл. 6).

Далее была рассчитана средневзвешенная частота возникновения нейтропении у рассматриваемой популяции пациентов, получающих ХТ, которая составила 39%. Предполагалось, что в качестве профилактики фебрильной нейтропении все пациенты получают филграстим, т.к. прочие релевантные лекарственные препараты (пэгфилграстим, ленограстим) на момент проведения исследования не были включены в перечень ЖНВЛП⁶.

⁵ Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N 1506 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов"

⁶ Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 N 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год»

Таблица 5. Оценка затрат на лечение НЯ 3-4 ст. при использовании вариантов сравнения, руб.

Нежелательное явление 3-4 ст.	Авелумаб		Химиотерапия	
	На 1 мес.	На 1 нед. терапии	На 1 мес.	На 1 нед. терапии
Нейтропения	0	0,0	2 086	481,8
Фебрильная нейтропения	0	0,0	73	16,8
Лейкопения	0	0,0	188	43,4
Лимфопения	132	30,4	0	0,0
Тромбоцитопения	0	0,0	5 281	1 219,7
Анемия	0	0,0	664	153,2
Итого	132	30,4	8 292	1 914,9

Источник: расчеты авторов

Таблица 6. Частота назначения КСФ

Схема химиотерапии	Частота нейтропении 1-4 ст.	Источник
CAV	39,4%	[11]
Топотекан*	52,8%	[12]
Этопозид**	0%	-

Примечание: *для топотекана использована частота возникновения нейтропении 3-4 ст., так как в исследовании [12] частота возникновения нейтропении 1-2 ст. не представлена; **для этопозидов в монорежиме частота возникновения нейтропении в литературе найдена не была

Режим применения филграстима в модели соответствовал инструкции по медицинскому применению препарата (0,5 млн ЕД/кг ежедневно) [18], а длительность терапии — 14 дней, что является типичным периодом назначения после химиотерапии по поводу солидных опухолей, согласно инструкции [18]. Цена на филграстим в модели соответствует медиане зарегистрированных цен в ГРЛС (3 700 руб. без НДС и надбавок за упаковку 48 млн. ЕД/0.5 мл, 0.5 мл).

Таким образом, расходы на профилактику фебрильной нейтропении в модели составляют 31 863,2 руб. в неделю. Указанное значение начислялось на 39% пациентов в группе химиотерапии, находящихся в «Стабильной фазе» (продолжающих противоопухолевое лечение) в 8 и 9 циклах модели, то есть после завершения 3-х полных циклов химиотерапии.

5. Расходы на амбулаторные посещения онколога с целью мониторинга лечения

Частота амбулаторных посещений врача пациентами с мКМ для целей мониторинга лечения согласно клиническим рекомендациям [1] составляет 1 раз в 3 мес. Стоимость одного амбулаторного посещения онколога в модели соответствует среднему финансовому нормативу затрат на 1 посещение с профилактическими и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями) за счет средств обязательного медицинского страхования, который предусмотрен ППГ на 2019 г.: 473,8 рублей⁷. В пересчете на одну неделю данные расходы составили 36,32 руб., которые начислялись на всех пациентов, пребывающих в состояниях «Стабильная фаза» и «Прогрессия».

Методика проведения анализа «затраты-эффективность»

В ходе проведения анализа «затраты-эффективность» для варианта терапии «Авелумаб» был рассчитано инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с вариантом «Химиотерапия»:

$$ICER = \frac{ICost_6}{IEffect_6}, \quad (1)$$

где — инкрементальные прямые медицинские расходы, связанные с применением авелумаба по сравнению с химиотерапией, в расчете на одного пациента за 6 лет, — показатель, отражающий инкрементальную эффективность авелумаба по сравнению с химиотерапией за период 6 лет.

При этом для оценки инкрементальной эффективности лечения использовались два показателя:

- Инкрементальное число прожитых лет жизни за период моделирования;
- Инкрементальное число прожитых лет жизни без прогрессирования за период моделирования.

Для проверки устойчивости полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности, в рамках которого оценивалось изменение инкрементального соотношения «затраты/эффективность» для авелумаба по сравнению с химиотерапией с использованием критериев эффективности: число лет жизни за период моделирования и число лет жизни без прогрессирования за период моделирования. Параметры, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний представлены далее в разделе «Обсуждение результатов».

Поскольку авелумаб представляет собой новый подход к лечению мКМ и не имеет аналогичных лекарственных препаратов в перечне ЖНВЛП, которые могут применяться для лечения рассматриваемого заболевания⁸, согласно Правилам формирования перечней⁹:

«инкрементный показатель «затраты / эффективность» для предлагаемого препарата сравнивается

⁸ Следует отметить, что пембролизумаб или ниволумаб могут использоваться для лечения мКМ, что предусмотрено отечественными клиническими рекомендациями [1]. Однако применение данных препаратов в клинических рекомендациях предусмотрено только у пациентов, ранее не получавших химиотерапию [24], в то время как в данном клинико-экономическом исследовании рассматривается вторая линия терапии мКМ. Кроме того, согласно утвержденным в России инструкциям по медицинскому применению данные препараты для лечения мКМ не показаны [25, 26].

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

⁷ Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов»

с инкрементным показателем «затраты / эффективность» для лекарственных препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Сравниваются инкрементные показатели «затраты / эффективность», рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.).»

По состоянию на 2019 г. в перечень ЖНВЛП включены 3 ингибитора PD-(L)1: пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб, которые применяются для лечения ЗНО различных локализаций (класс II МКБ 10 [2]). Принимая во внимание приблизительно равную эффективность терапии с использованием ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба, а также сопоставимую стоимость месяца (года) лечения с использованием данных препаратов, мы решили провести расчет инкрементального соотношения «затраты / эффективность» только для препарата пембролизумаб.

При этом расчет проводился для двух возможных ситуаций применения пембролизумаба:

– По сравнению с химиотерапией (по выбору исследователя) у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой, рефрактерной к ипилимумабу (РКИ KEYNOTE-002 [19, 20]);

– По сравнению с химиотерапией доцетакселом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) во второй линии терапии (РКИ KEYNOTE-010 [21]).

Основные исходные параметры и результаты указанных РКИ применения пембролизумаба приведены в табл. 7.

Мы провели упрощенный расчет инкрементальных показателей «затраты / эффективность» для применения пембролизумаба по сравнению с ХТ, используя в качестве инкрементального эффекта разницу в медиане времени до наступления соответствующей конечной точки при использовании пембролизумаба по сравнению с химиотерапией, а инкрементальных расходов — разницу в расходах на курс терапии с использованием пембролизумаба и химиотерапии с учетом медиан длительности терапии для каждого из вариантов сравнения. При этом инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» рассчитывалось только для тех конечных точек, по которым имеются статистически значимые различия.

Цены на лекарственные препараты, использованные для проведения расчетов, сведены в таблице 8. Как и прежде, зарегистрированные в ГРЛС цены были увеличены на НДС (10%) и средневзвешенную по населению регионов РФ предельную оптовую надбавку (11,84%), рассчитанную авторами на основании данных, опубликованных ФАС России за 1 квартал 2019 г. [10].

Таблица 7. Данные об РКИ пембролизумаба

Показатель	Метастатическая или нерезектабельная меланома	НМРЛ
Популяция пациентов	Пациенты с распространенной или метастатической меланомой после прогрессирования на ипилимумабе и ингибиторах BRAF и (или) MEK	Пациенты с распространенным или метастатическим НМРЛ после прогрессирования на фоне препаратов платины или тергетной терапии с экспрессией PD-L1 \geq 1% опухолевых клеток
Режим применения пембролизумаба	2 мг/кг каждые 3 недели*	2 мг/кг каждые 3 недели*
Терапия сравнения	Химиотерапия по выбору исследователя**: Карбоплатин (400 мг/м ² раз в 28 дней); Паклитаксел (175 мг/м ² в 1 день 21 дневного цикла); Карбоплатин (400 мг/м ² раз в 28 дней) + паклитаксел (175 мг/м ² в 1 день 21 дневного цикла); Дакарбазин (200 мг/м ² в 5 день 21 дневного цикла); Темозоломид (1 раз 5 дней подряд по 200 мг/м ² , цикл 28 дней).	Доцетаксел — 75 мг/м ² каждые 3 недели
Медиана общей выживаемости Отношение угроз (95% ДИ)	Пембролизумаб — 13,4 мес. / ХТ — 11,0 мес. ОУ 0,86 (0,67 — 1,10)	Пембролизумаб — 10,4 мес. / Доцетаксел — 8,5 мес. ОУ 0,71 (0,58-0,88)
Медиана выживаемости без прогрессирования Отношение угроз (95% ДИ)	Пембролизумаб — 3,7 мес. / ХТ — 2,6 мес. ОУ 0,58 (0,46-0,73)	Пембролизумаб — 3,9 мес. / Доцетаксел — 4,0 мес. ОУ 0,88 (0,74-1,05)
Медиана длительности терапии	Пембролизумаб — 3,7 мес. / ХТ — 2,0 мес.	Пембролизумаб — 3,5 мес. / Доцетаксел — 2,0 мес.

Примечание: *в обоих исследованиях также изучалось применение пембролизумаба в режиме 10 мг/кг. Учитывая, что такой режим применения так и не был зарегистрирован, вся последующая информация представлена для режима применения 2 мг/кг; **частота использования указанных схем в исследовании [19, 20] составила 7,6%; 16,4%; 24,6%; 26,3%; 25,1% (частоты указаны в том же порядке, что и указанные в таблице варианты химиотерапии). Источник: составлено по данным [19, 20, 21].

Таблица 8. Цены препаратов, использованные для проведения анализа «затраты-эффективность» применения пембролизумаба

МНН	Цена, руб. (без НДС и надбавки)*	Упаковка	Источник
Пембролизумаб	154 977,50	100 мг	Медиана зарегистрированных в ГРЛС цен
Паклитаксел	2 173,75	6 мг/мл, 5 мл флаконы	
Карбоплатин	366,33	10 мг/мл, 5 мл	
Дакарбазин	134,13	100 мг	
Темозоломид	9 826,99	100 мг	
Доцетаксел	6 000,12	20 мг/мл, 1 мл	

*для всех МНН при определении цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в ГРЛС цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключались), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке

Результаты исследования

Согласно полученным результатам, терапия авелумабом позволяет добиться большего количества прожитых лет за период моделирования. В частности, среднее число прожитых лет в расчете на 1 больного при использовании авелумаба составило 2,21 года (1,01 года в стабильном состоянии) по сравнению с 0,39 годами в группе «ХТ» (из которых 0,25 лет в стабильном состоянии).

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на одного пациента при использовании сравниваемых вариантов терапии представлены в табл. 9. При применении авелумаба расходы составляют 9 156 731,32 руб. на одного пациента за 6 лет, что на 9 095 987,96 руб. выше,

чем при применении ХТ. В структуре затрат в варианте «Авелумаб» доминируют расходы на основную лекарственную терапию, а в варианте «Химиотерапия» — расходы на терапию нежелательных явлений.

Результаты анализа «затраты-эффективность» для авелумаба по сравнению с химиотерапией с использованием критерия эффективности: число лет жизни за период моделирования, представлены в таблице 10. Стоимость дополнительного года жизни при использовании авелумаба по сравнению с химиотерапией составляет 5 012 867,70 руб./год.

Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании авелумаба по сравнению с химиотерапией составляет 11 940 043,38 руб./год (табл. 11).

Таблица 9. Результаты оценки прямых медицинских расходов на одного пациента за 6 лет с учетом дисконтирования, руб./чел.

Вид расходов	Вариант 1 (Авелумаб)	Вариант 2 (ХТ)	Разница (вариант 1 — вариант 2)
Стабильная фаза	9 153 226,62	58 537,79	9 094 688,83
Основная лекарственная терапия	9 149 990,65	14 212,62	9 135 778,03
НЯ	1 474,08	24 559,19	-23 085,11
КСФ	0,00	19 300,15	-19 300,15
Амбулаторные посещения	1 761,90	465,83	1 296,07
Прогрессия	3 504,69	2 205,57	1 299,13
Паллиативная помощь	1 515,97	1 937,69	-421,73
Амбулаторные посещения	1 988,73	267,87	1 720,85
ИТОГО	9 156 731,32	60 743,36	9 095 987,96

Источник: расчеты авторов

Таблица 10. Результаты анализа «затраты-эффективность» для применения авелумаба во 2-й линии терапии мКМ по сравнению с химиотерапией; критерий эффективности: число лет жизни за период моделирования

Показатель	Авелумаб	ХТ
Дисконтированные затраты, руб. / чел.	9 156 731,32	60 743,36
Число прожитых лет, годы	2,21	0,39
Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб. / год сохраненной жизни	4 150 285,25	155 051,77
Инкрементальные затраты, руб. / чел	9 095 987,96	
Инкрементальная продолжительность жизни, лет	1,81	
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» (ICER), руб. / дополнительный год сохраненной жизни	5 012 867,70	

Источник: расчеты авторов

Таблица 11. Результаты анализа «затраты-эффективность» для применения авелумаба во 2-й линии терапии мКМ по сравнению с ХТ; критерий эффективности: число лет жизни без прогрессирования за период моделирования

Показатель	Авелумаб	ХТ
Дисконтированные затраты, руб. / чел.	9 156 731,32	60 743,36
Число прожитых лет без прогрессирования, годы	1,01	0,25
Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб. / год сохраненной жизни без прогрессирования	9 070 069,34	245 180,60
Инкрементальные затраты, руб. / чел	9 095 987,96	
Инкрементальная продолжительность жизни без прогрессирования, лет	0,76	
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» (ICER), руб. / дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования	11 940 043,38	

Источник: расчеты авторов

Таблица 12. Результаты анализа «затраты-эффективность» для пембролизумаба

Показание	Метастатическая или нерезектабельная меланома		НМРЛ	
	Пембролизумаб	Химиотерапия	Пембролизумаб	Химиотерапия
Расходы на 1 пациента, руб.	2 014 795	161 282	1 906 594	150 761
Инкрементные расходы, руб.	1 853 514		1 755 833	
Показатель эффективности терапии	0,31 лет жизни без прогрессирования	0,22 лет жизни без прогрессирования	0,87 лет жизни	0,71 лет жизни
Инкрементная эффективность	0,09 лет жизни без прогрессирования		0,16 лет жизни	
Инкрементное соотношение «затраты / эффективность»	20 220 152 руб. / дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования		11 089 470 руб. / дополнительный год сохраненной жизни	

Источник: расчеты авторов

В свою очередь, при применении пембролизумаба для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы, рефрактерной к ипилимумабу, инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с химиотерапией составило 20 220 152 руб. / дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования (табл. 12). Таким образом, стоимость дополнительного года сохраненной жизни без прогрессирования при использовании авелумаба на 40,9% ниже, чем в случае использования пембролизумаба.

При применении пембролизумаба во второй линии терапии НМРЛ у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1% опухолевых клеток инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с доцетакселом составило 11 089 470 руб. / дополнительный год сохраненной жизни (табл. 12). Следовательно, стоимость дополнительного года сохраненной жизни при использовании авелумаба на 54,8% ниже, чем в случае использования пембролизумаба.

Обсуждение результатов

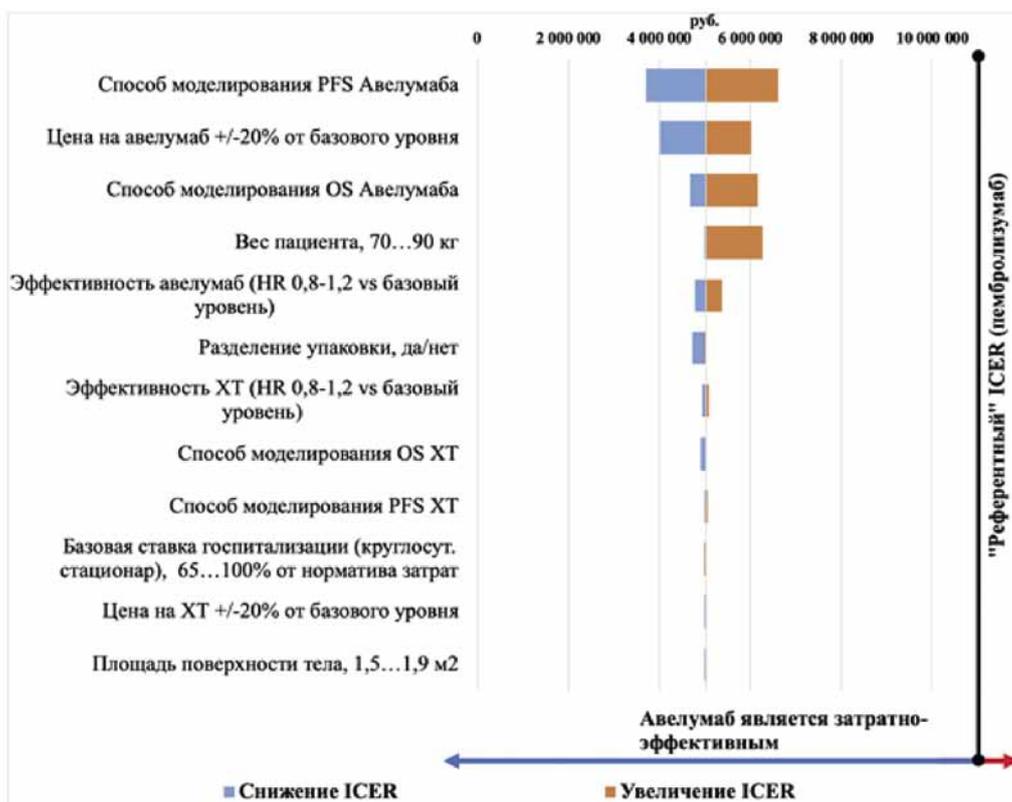
Полученные в настоящем исследовании результаты являются в высокой степени устойчивыми к колебанию основных параметров модели (рис. 2 и 3). В обоих случаях наибольшая вариативность инкрементных соотношений «затраты/эффективность» наблюдается при изменении цены на авелумаб, веса пациента, а также способа моделирования общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при использовании авелумаба. При этом во всех рассмотренных случаях инкрементные соотношения «затраты/эффективность» для авелумаба оказались ниже соответствующих значений для пембролизумаба.

Вместе с тем, при интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения проведенного анализа. Во-первых, данные о сравнительной эффективности авелумаба и химиотерапии, использованные для расчетов, были получены в ходе непрямого сравнения, выполненного с использованием метода псевдорандомизации. При этом исходные клинические

исследования представляли собой когортные наблюдения: проспективное — в случае авелумаба и ретроспективное — в случае химиотерапии. Уровень убедительности доказательств, полученных таким образом, не является высоким в связи с возможным систематическим смещением результатов (англ. *bias*), например, вследствие влияния внешних факторов на эффективность терапии. К таким факторам, в первую очередь, относятся возможные различия в характеристиках пациентов в рассматриваемых когортных исследованиях, которые могут оказывать влияние на эффективность терапии. Хотя метод псевдорандомизации позволяет снизить такие искажения, он может быть использован только для коррекции тех факторов, которые доступны для анализа в обеих группах пациентов.

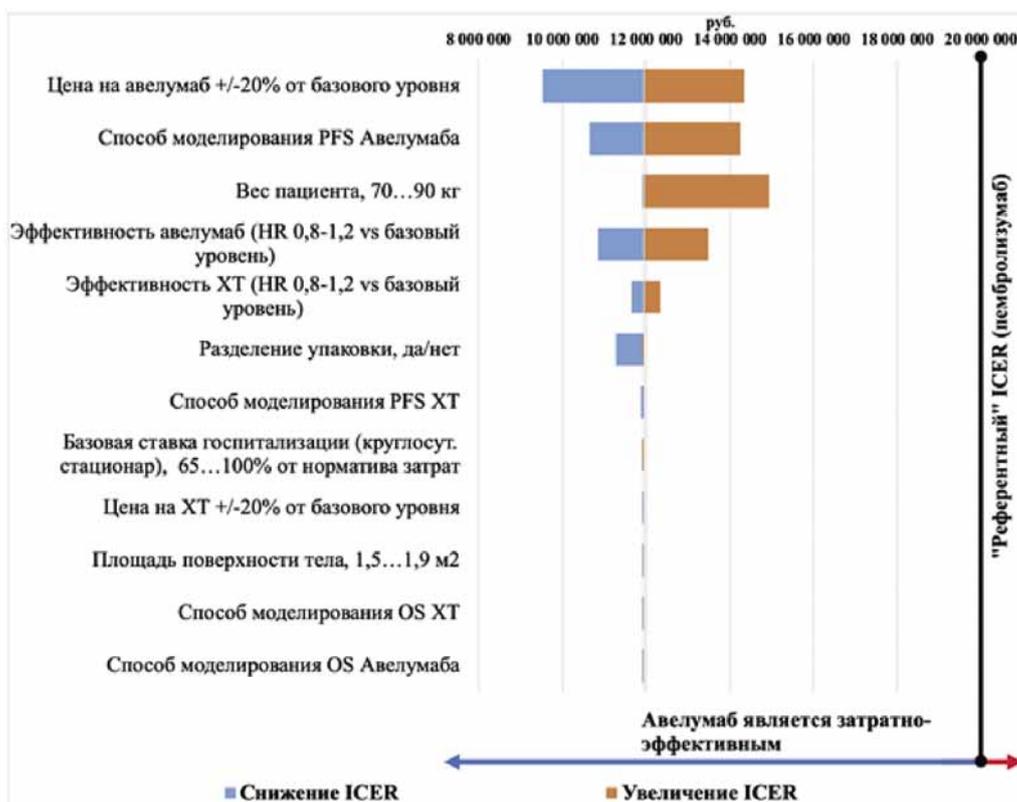
Однако необходимо учитывать, что КМ представляет собой орфанное заболевание, что не позволяет провести полноценное рандомизированное клиническое исследование, которое бы сняло указанные вопросы. Кроме того, продемонстрированная в когортном исследовании [3, 4] эффективность авелумаба оказалась в разы выше, чем в обсервационных наблюдениях эффективности химиотерапии [8, 9]: например, к 12 мес. после начала терапии более 51% пациентов, получавших авелумаб, были живы, в то время как все пациенты из группы химиотерапии к этому моменту уже перешли в состояние летального исхода. Почти у 30% пациентов на авелумабе через год не выявлено признаков прогрессирования заболевания. Поэтому вероятность того, что столь высокая разница в эффективности терапии с использованием препаратов разного механизма действия обусловлена внешними факторами, представляется достаточно низкой.

Вторым ограничением анализа, которое необходимо учитывать при интерпретации его результатов, является то, что эффективность химиотерапии для лечения мКМ в РФ в настоящем исследовании была принята равной эффективности терапии в Европе и США. Однако принципы ведения пациентов в реальной российской практике могут отличаться, что может оказывать определенное влияние на эффективность лечения.



Примечание: OS — общая выживаемость, PFS — выживаемость без прогрессирования, HR — отношение угроз
 Источник: расчеты авторов

Рис. 2. Результаты анализа чувствительности для значения инкрементального соотношения «затраты/эффективность» (ICER) для авелумаба по сравнению с химиотерапией с использованием критерия эффективности: число лет жизни за период моделирования, руб./дополнительный год сохраненной жизни



Примечание: OS — общая выживаемость, PFS — выживаемость без прогрессирования, HR — отношение угроз
 Источник: расчеты авторов

Рис. 3. Результаты анализа чувствительности значения инкрементального соотношения «затраты/эффективность» (ICER) для авелумаба по сравнению с химиотерапией с использованием критерия эффективности: число лет жизни без прогрессирования за период моделирования, руб./дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования

Выводы

1. Авелумаб представляет собой новый подход к лечению пациентов с мКМ. Авелумаб статистически значимо эффективнее ХТ по критериям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости: рассчитанные на основании данных непрямого сравнения отношения угроз составили 0,612 (95% ДИ: 0,407; 0,922), и 0,205 (95% ДИ: 0,123; 0,341) соответственно.

2. Согласно результатам математического моделирования среднее время предстоящей жизни пациентов за период 6 лет при использовании авелумаба составляет 2,21 года (в том числе 1,01 года без прогрессирования заболевания) против 0,39 лет предстоящей жизни при использовании химиотерапии (0,25 лет предстоящей жизни без прогрессирования).

3. Средние расходы на одного пациента при применении авелумаба за период 6 лет составляют 9 156 731,32 рубля против 60 743,36 рублей при применении стандартных режимов химиотерапии.

4. Стоимость дополнительного года жизни при применении авелумаба во 2-й линии терапии мКМ по сравнению с ХТ составляет 5 012 867,70 руб., что на 54,8% меньше, чем при применении пембролизумаба для лечения распространенного или метастатического НМРЛ во 2-й линии терапии по сравнению с доцетакселом.

5. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении авелумаба во 2-й линии терапии мКМ по сравнению с ХТ составляет 11 940 043,38 руб., что на 40,9% меньше, чем при применении пембролизумаба для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы, рефрактерной к ипилимумабу, по сравнению с химиотерапией.

Исследование было проведено при финансовой поддержке Merck KGaA. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы. Клинические рекомендации Карцинома Меркеля. — 2018. [Assotsiatsiya onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, Assotsiatsiya spetsialistov po problemam melanomy. Klinicheskie rekomendatsii Kartsinoma Merkelya. 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/730>. Ссылка активна на: 21.10.2019.

2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2016. [Internet]. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/>.

3. Kaufman H, Russell J, Hamid O et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1374-1385. doi:10.1016/s1470-2045(16)30364-3.

4. Kaufman H, Russell J, Hamid O et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1)., doi:10.1186/s40425-017-0310-x.

5. Bavencio label. FDA. [published 2017, cited 2019 Oct 21]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s002lbl.pdf.

6. Bavencio label. FDA. [published 2019, cited 2019 Oct 21]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761049s006lbl.pdf.

7. D'Angelo S, Russell J, Lebbé C et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):e180077. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0077.

8. Cowey C, Mahnke L, Espirito J et al. Real-World Outcomes of Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Treated with Second-Line or Later Chemotherapy in A Community Oncology Setting in The United States. *Value in Health*. 2016;19(7):A717., doi:10.1016/j.jval.2016.09.2122.

9. Becker J, Lorenz E, Ugurel S et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45). doi:10.18632/oncotarget.19218.

10. ФАС России. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 1 квартал 2019 г.), [Internet]. [cited 2019 May 10]. Available from: <https://fas.gov.ru/documents/684978>.

11. Gervais R, Le Caer H, Monnet I et al. Second-Line Oral Chemotherapy (Lomustine, Cyclophosphamide, Etoposide) Versus Intravenous Therapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Phase II Study of GFPC 0501. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(2):100-105. doi:10.1016/j.clcc.2014.10.002.

12. von Pawel J, Jotte R, Spigel D et al. Randomized Phase III Trial of Amrubicin Versus Topotecan As Second-Line Treatment for Patients With Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(35):4012-4019. doi:10.1200/jco.2013.54.5392.

13. Etoposide Oral : Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings and Dosing — WebMD. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8781/etoposide-oral/details>.

14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018. [Kaprin A.D., V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. State of the oncological aid to Russian population in 2017. Moscow, : FGBA MROI named after P. A Gertsen, 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf>. Ссылка активна на: 21.10.2019.

15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018. [Kaprin A.D., V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Malignant neoplasms in Russia in 2017, (mortality and incidence). Moscow: FGVA MROI named after P. A. Gertsen, 2018. (In Russ).] Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. Ссылка активна на: 21.10.2019.
16. Клинические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении. 2014. 12 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/07.pdf>.
17. Cox J. D., Stetz J. A., Pajak T. F. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) //International Journal of Radiation Oncology· Biology· Physics. — 1995. — Т. 31. — №. 5. — С. 1341-1346.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Зарсио (Филграстим). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ [Internet]. [cited 2019 October 21]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=82346e08-227d-48ac-bd35-d06893565360&t=.
19. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):908-918. doi:10.1016/s1470-2045(15)0008.
20. Hamid O, Puzanov I, Dummer R et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017;86:37-45. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.022.
21. Herbst R, Baas P, Kim D et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550., doi:10.1016/s0140-6736(15)01281-7.
22. Bharmal M. Covariate-adjusted indirect comparison of avelumab versus chemotherapy in patients with chemotherapy-refractory mMCC. 2019.
23. Bharmal M. Covariate-adjusted indirect comparison of avelumab versus chemotherapy in patients with MCC. 2017.
24. Клинические рекомендации. Карцинома Меркеля. 2018. 46 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/730>.
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Китруда (Пембролизумаб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ [Электронный ресурс]., Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c37c6d1-d125-41bd-9997-bdf38763cf18&t=.
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Олдиво (Ниволумаб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ [Электронный ресурс]., Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t=.

N.A. Avxentiev^{1,2}, L.V. Demidov³, M.Yu. Frolov^{4,5},
A.S. Makarov⁶

Cost-effectiveness analysis of avelumab treatment for patients with metastatic Merkel cell carcinoma

¹The Federal State Budgetary Institution Financial research institute of the Ministry of finance of the Russian Federation, Moscow,

²Institute for Social Analysis and Forecasting of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow,

³FSBI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

⁴The Volgograd State Medical University, Volgograd

⁵Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd,

⁶Interregional Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd

*all authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare primary malignant skin tumor with epithelial and neuroendocrine differentiation. According to the Russian clinical recommendations, MCC accounts for around 650 new cases per year in Russia. Avelumab is a human IgG1 monoclonal antibody that targets cancer cells through the inhibition of the immune checkpoint protein PD-L1 and can be used as a 2nd line treatment of metastatic MCC (mMCC). *The aim of the study* is to conduct a clinical and economic evaluation of avelumab as a second-line treatment in patients with mMCC from the perspective of Russian health care. *Methods*. Standard chemotherapy regimens were considered as a comparator for avelumab. We proposed a mathematical model of MCC progression and calculated direct medical costs during 6 years of treatment. Incremental cost-effectiveness ratios for avelumab (vs chemotherapy) were compared with the corresponding ratios for another PD-1 inhibitor included in Vital and Essential Drug List (VEDL). *Results*. Life-years gained (LYG) for avelumab were 2.21 years, compared to 0.39 LYG for chemotherapy. The average costs of using avelumab were 9 156 731 RUB per patient, compared to 60 743 RUB when using chemotherapy. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for avelumab (vs chemotherapy) was 5 012 867.70 RUB per one LYG, which was 54.8% lower than ICER for pembrolizumab (vs docetaxel) as a second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer. ICER for avelumab vs chemotherapy was 11,940,043.38 RUB per one progression-free LYG, which was 40.9% lower than ICER for pembrolizumab (vs chemotherapy) as a treatment in patients with ipilimumab-refractory advanced melanoma.

Key words: Merkel Cell Carcinoma, avelumab, cost-effectiveness Analysis