

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

КАК ОЦЕНИТЬ КЛИНИЧЕСКУЮ ПОЛЬЗУ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ОПРЕДЕЛИТЬ ПРИОРИТЕТЫ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ СРЕДСТВ?

Н.М. Волков

HOW TO ASSESS THE CLINICAL BENEFIT OF ANTICANCER DRUG THERAPY REGIMENS AND ALLOCATE THE BUDGET?

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук, заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

N.M. Volkov

Candidate of Medicine, Assistant director for chemotherapy and radiotherapy St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of specialized types of medical care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit. A. SPIN-code: 1605-0256.

Возможности лекарственной терапии опухолей прогрессивно растут, однако с опережающим темпом их роста повышаются и затраты на инновационное лечение. В условиях возрастающего, но тем не менее все же ограниченного известными рамками объема финансирования, необходимы подходы, позволяющие определить приоритеты в затратах на те препараты, которые позволяют добиться наибольшего прироста эффективности, и ответить на вопрос: как использовать имеющиеся средства с максимальной пользой для больных онкопатологией? В лекции представлен краткий обзор инструментов, используемых для оценки и сравнения клинической пользы и экономической эффективности новых методов лекарственной терапии опухолей с присущими им преимуществами и недостатками, а также обозначены нерешенные задачи в этой области.

Ключевые слова: Противоопухолевая лекарственная терапия, инновационные препараты, экономическая эффективность, клиническая польза.

Cancer drug therapy is rapidly developing but even more rapid are the rising expenditures for innovative cancer drugs. Since the budget for cancer care is rising but still finite, robust approaches are needed which can help to prioritize the choice of more efficient drugs and spend the budget with maximal benefit for cancer patients. This lecture gives a brief overview of existing approaches to the assessment and comparison of clinical and economic efficacy of innovative cancer drugs with their advantages and deficiencies and the unmet need in this field.

Key words: Cancer drug therapy, innovative therapies, economic efficiency, clinical benefit.

Расходы на противоопухолевую лекарственную терапию прогрессивно растут во всем мире. По данным исследования, проведенного компанией IQVIA, в 2018 году глобальные расходы на противоопухолевые препараты составили 129 миллиардов долларов США, в 2022 году эта цифра достигла уже 196 миллиардов долларов США, а согласно прогнозу, основанному на анализе современных тенденций в онкологической статистике, разработке лекарств и ценообразовании, к 2027 году расходы должны вырасти до 375 миллиардов долларов США [1].

Причин этого роста несколько. Во-первых, в мире увеличивается число вновь выявленных случаев злокачественных опухолей в связи с ростом численности и возраста населения планеты, – это результат социально-экономического развития и прогресса в медицине, в том числе и за счет повышения уровня диагностики, а также в связи с распространением факторов риска онкологической патологии. Если в 2020 году было зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями, то по прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения, к 2040 году ожидается, что эта цифра достигнет уровня 28,4 миллионов случаев [2].

В то же время с прогрессом онкологической науки активнейшим образом развиваются лечебные подходы, и в первую очередь, лекарственные методы. За последние 3 десятилетия число новых препаратов, одобренных к применению, а также новых зарегистрированных показаний возрастает едва ли не в геометрической прогрессии – по большей части, благодаря появлению новых молекулярно-направленных (таргетных) препаратов и противоопухолевых иммунотерапевтических средств. При этом также растет и цена вновь зарегистрированных лекарств. Если в 1960-е годы цена месяца терапии новыми препаратами составляла в среднем около 100 долларов США, то сегодня регистрируются лекарства со стоимостью около 10 000 долларов в месяц, а некоторые методы (как, например, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором) достигают цены в полмиллиона долларов [3, 4].

Конечно, инновации в лекарственном лечении опухолей приносят свои результаты в виде повышения выживаемости больных, однако для большинства нозологий эти изменения нельзя назвать качественными. Весьма иллюстративны результаты крупного анализа данных ракового регистра в Голландии за 30 лет, в котором исследователи оценили изменения в одно- и пятилетней выживаемости больных с метастатическими формами опухолей различных локализаций и сравнили эти показатели между группами, в которых диагноз был установлен в 1989–1993 и 2014–2018 гг. Наибольший прирост в пятилетней выживаемости обнаружили у больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (абсолютный прирост 46%), также существенное улучшение было отмечено при нейроэндокринных опухолях, меланоме, раке предстательной железы и раке молочной железы, а также некоторых других. В то же время для таких опухолей, как, например, рак поджелудочной железы, желудка, тела матки, головы и шеи, мелкоклеточный рак легкого, сколько-нибудь значимого повышения выживаемости в течение 5 лет не было выявлено [5]. Показательно также, что корреляции между числом зарегистрированных за период анализа инновационных противоопухолевых препаратов и приростом выживаемости для каждой

нозологии не обнаружено [5]. Как показывает другая работа, нет такой зависимости и между стоимостью новых лекарств и их эффективностью [6].

Изложенные факты позволяют сделать вывод, что новые дорогостоящие противоопухолевые препараты при разных опухолях обладают неодинаковым соотношением затрат и приносимой пользы. И в условиях, когда ни одна страна в мире не в состоянии обеспечить финансово весь растущий спектр лечебных опций для всего населения, необходимы подходы, позволяющие приоритизировать затраты на те препараты, которые позволяют добиться наибольшего прироста эффективности, и ответить на вопрос: как использовать имеющиеся средства с максимальной пользой для больных онкопатологией? То есть, принимая за константы объем финансирования и контингент онкологических больных с имеющимся распределением по нозологиям и показаниям, необходимо выбрать оптимальные рекомендации по применению тех или иных схем терапии и препаратов, при этом исходя из принципа, что если лечение рекомендовано, то оно должно быть обеспечено. И при кажущейся простоте постановки вопроса эта задача не так проста для решения.

Стоит также отметить, что ввиду неоднородности финансирования онкологической помощи как между субъектами страны, так и даже между отдельными медицинскими организациями, помимо регулирования и приоритизации на национальном уровне, эти инструменты неизбежно должны применяться на региональном уровне и даже в каждой онкологической клинике.

Нетрудно предположить, что предпочтительно применение более эффективных и при этом более дешевых средств. Однако в реальности таких лекарств практически не существует, а достижение большей эффективности потребует и больших затрат, и критерием для выбора оптимального решения является именно соотношение между затратами и достигаемым эффектом.

Для оценки этого соотношения и сравнения медицинских технологий фармакоэкономика предлагает целый ряд инструментов. Один из самых простых и популярных методов оценки двух или более технологий – анализ «затраты – эффективность». Этот анализ предполагает расчет коэффициента, показывающего стоимость единицы эффективности (например, года жизни), для каждого рассматриваемого метода лечения по формуле:

$$CER = Cost / Ef, \text{ где:}$$

CER – коэффициент «затраты – эффективность»;

Cost – затраты на технологию здравоохранения;

Ef – показатель эффективности лекарственного препарата.

Важно, что эффективность сравниваемых технологий должна выражаться в одних и тех же показателях. Предпочтение отдается лекарству с наименьшим

коэффициентом. Однако проблема, которая возникает при применении этого анализа в отношении лекарств, связана с тем, что новые препараты при большей эффективности и существенно более дороги, и закономерно коэффициент «затраты – эффективность» для них более высок, что автоматически делает их экономически неэффективными по этому критерию [7]. Для того, чтобы обойти эту проблему, разработан инкрементальный анализ «затраты – эффективность», который оценивает при сравнении нового метода терапии с референсным дополнительную стоимость дополнительной эффективности по формуле:

$$ICER = (Cost1 - Cost2) / (Ef1 - Ef2), \text{ где:}$$

ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»;

Cost1, Cost2 – соответственно затраты на анализируемый и референсный препараты;

Ef1, Ef2 – соответственно показатели эффективности анализируемого и референсного препаратов.

Отметим, что в данном типе анализа критерием приемлемости нового метода является соотношение результирующего коэффициента с так называемым порогом готовности платить (ППГ). Последний, согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, рассчитывается как утроенная величина валового внутреннего продукта на душу населения страны за предыдущий год [8]. У этого подхода также есть свои недостатки. Так, он чувствителен к выбору референсного препарата. Если в рассматриваемой нозологии существовали только малоэффективные дешевые лекарства, то при рассмотрении нового эффективного, но при этом дорогого препарата, коэффициент ICER закономерно будет высок и укажет на недостаточную экономическую эффективность. В то же время коэффициент будет приемлем при сравнении еще одного инновационного препарата с предыдущим при незначительной разнице как в эффективности, так и в стоимости. И этот феномен является следствием непропорционального роста цен на новые препараты относительно прироста эффективности.

Предложен еще один способ оценки экономической эффективности лекарств: анализ «относительной ценности» [7]. При этом подходе оценивают стоимость дополнительной единицы эффективности нового препарата по формуле:

$$RVR = Cost1 / (Ef1 - Ef2), \text{ где:}$$

RVR – коэффициент «относительной ценности»

Cost1 – затраты на анализируемый ЛП

Ef1, Ef2 – соответственно показатели эффективности анализируемого и референсного препаратов.

Понятно, что в таком случае, с учетом схожести уровня стоимости выходящих на рынок препаратов, коэффициент будет варьировать в первую очередь благодаря величине различия в эффективности, что нивелирует недостатки анализа «затраты – эффек-

тивность». Помимо этого, в качестве критерия при анализе «относительной ценности» используется соответствие тренду значений для множества инновационных технологий, то есть одобряются технологии с коэффициентами, не превышающими уровень окружения.

Все описанные инструменты служат для принятия решений о включении новых препаратов в списки рекомендованных к применению лекарств, каковым в нашей стране является список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В качестве примера использования фармакоэкономического подхода в регулировании государственного обеспечения лекарственными препаратами часто приводится работа Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в Великобритании [9]. Одобренные NICE препараты являются обязательными для обеспечения в рамках государственного здравоохранения. При этом одобрение основано на детальном изучении данных о каждом препарате и сравнении с наиболее эффективными из ранее одобренных опций. Основным критерием экономической эффективности NICE принят инкрементальный коэффициент «затраты – полезность», который в качестве критерия полезности оценивает число дополнительных лет качественной жизни, то есть интегральный показатель, являющийся произведением уровня качества жизни в долях единицы на число дополнительных лет жизни, которые дает новая лечебная опция. Причем ориентировочное значение порога составляет 20–30 тыс. фунтов, хотя эти цифры критикуются различными организациями. Стоит отметить, что и такой подход не стал в Великобритании исчерпывающим решением, и для обеспечения больных препаратами, не одобренными NICE, был учрежден отдельный государственный фонд CDF (Cancer Drug Fund).

Механизм формирования списка ЖНВЛП, носящего на сегодняшний день в том числе и ограничительный характер, не предполагает полноценную оценку изменения использования выделенного бюджета в целом. Так, зачастую новые препараты, одобряемые к применению, используются не вместо имевшихся ранее опций, а помимо них/последовательно с ними. Кроме того, уже после включения в список спектр показаний для препарата может расширяться.

Теоретически, если бы все лечебные опции (лечение – показание) противоопухолевой терапии были выстроены в порядке уменьшения экономической эффективности, можно было бы принимать их последовательно с учетом числа нуждающихся пациентов до тех пор, пока не будет исчерпан имеющийся бюджет. В таком случае удалось бы получить список опций, полностью обеспеченный финансово и с максимально возможной в данных условиях эффек-

тивностью, а также вычислить на будущее пороговый коэффициент затраты – эффективность, который можно применять для оценки новых технологий. Однако фактически такая стратегия не применяется.

В итоге объем финансового обеспечения не может покрыть использование всех инновационных лекарств по всем зарегистрированным показаниям. Это диктует необходимость выбора оптимального использования препаратов и среди перечня рекомендованных. И тогда возникает вопрос о том, как оценить в сравнении пользу, приносимую разными препаратами при разных опухолях в различных клинических ситуациях. Самым верным и простым решением было бы сравнение по ключевым показателям результативности лечения – общей выживаемости и качеству жизни. Однако имеющиеся данные из клинических исследований нельзя однозначно экстраполировать на реальную популяцию больных в рутинной практике, так как они получены в смоделированных условиях в отобранных на основании жестких критериев группах, и кроме того, сами полученные данные по законам статистики предполагают, что реальные значения показателей находятся с определенной вероятностью в некотором интервале, а не являются точно определенной величиной. Еще большее затруднение вызывает то, что не для всех препаратов в исследованиях вообще получены надежные данные об общей выживаемости: зачастую основным критерием эффективности могут служить суррогатные показатели, такие, как выживаемость без прогрессирования или частота объективных ответов.

На сегодняшний день универсальные стратегии оценки пользы, приносимой противоопухолевыми препаратами, возможны только по категориальным шкалам. Например, разработаны алгоритмизированные критерии оценки клинической пользы Европейской ассоциации медицинской онкологии ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of clinical benefit scale) [10]. Согласно алгоритму, по отдельным критериям оцениваются:

- Адьювантная терапия и другие потенциально излечивающие подходы;
- Неизлечивающая терапия, первичной конечной точкой в исследованиях которой была общая выживаемость;
- Неизлечивающая терапия, первичной конечной точкой в исследованиях которой была выживаемость без прогрессирования;
- Неизлечивающая терапия, с другими конечными точками (не ОВ или ВВП), в том числе, эквивалентностью;
- Лечение, изученное в одорукавных исследованиях при орфанных заболеваниях или заболеваниях с «высокой неудовлетворенной потребностью» с первичными конечными точками ВВП или частотой объективных ответов.

На основании критериев, соответствующих той или иной категории, каждому виду терапии присваивается оценка А, В или С для излечивающих подходов или от 1 до 5 для неизлечивающих. Причем приносящими наибольшую клиническую пользу считаются виды терапии, получившие оценки А и В или 4 и 5.

ESMO-MCBS является значимым универсальным инструментом для оценки клинической пользы и приоритизации назначения препаратов, но имеет и некоторые ограничения. Если можно говорить в целом о большей или меньшей обоснованности применения препаратов и о преимуществе лекарств с большим значением, руководствуясь оценкой по шкале, то уравнивать по эффективности подходы с одинаковой оценкой точно неправомерно. Так, все ингибиторы киназы Alk при раке легкого с транслокацией этого гена имеют одинаковую оценку 4, тогда как данные исследований показывают существенные различия в их эффективности [11]. Кроме того, дискретный характер оценки не позволяет напрямую соотносить стоимость препарата с его полезностью по шкале.

Еще одно немаловажное обстоятельство является препятствием для оптимального и достаточного использования новых лекарств. Все используемые подходы к оценке эффекта того или иного лечения основаны на данных клинических исследований и включают полную популяцию пациентов, соответствующих критериям включения. В то же время во многих исследованиях подгрупповой анализ показывает, что эффект может варьировать в неоднородной группе пациентов в зависимости от тех или иных клинических или биологических характеристик индивидов или опухолей. Однако в научном сообществе принято считать, что данные подгруппового анализа недостаточны для того, чтобы стать основанием для принятия решения о назначении лечения (или наоборот), а являются лишь информацией для формирования новой гипотезы, доказательство которой требует последующих исследований. В результате позитивные результаты исследования становятся основанием для рекомендации по применению лечебного подхода у всех пациентов в исследованной клинической ситуации, даже если не во всех подгруппах преимущество его очевидно. Неудивительно, что последующие исследования в подавляющем большинстве случаев не проводятся, так как проверка негативной гипотезы о неэффективности лечебного подхода в отдельных группах больных не является привлекательной для большей части научного сообщества и уж тем более фармацевтических компаний. Можно надеяться, что инструментом для получения массива информации, достаточной для выделения подгрупп пациентов, максимально выигрывающих или, наоборот, не получающих пользы от того или иного лечения, станет анализ данных из реальной клинической практики.

Исходя из изложенных тезисов, представляется, что универсального подхода, позволяющего в рамках конечного объема финансирования распределить объемы обеспечения теми или иными противоопухолевыми препаратами так, чтобы достичь максимального эффекта «на круг», пока нет. Это возможно для

отдельных клинических показаний, но не для всего спектра онкологических патологий в целом. Вероятно, путь к достижению этой цели может лежать через анализ – возможно, с использованием искусственного интеллекта, – огромных массивов данных, включающих и клинические исследования, и реальную практику.

Список литературы

1. IQVIA Institute for human data science. Global Oncology Trends 2023. Outlook to 2027 2023 [Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2023>.]
2. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
3. *Prasad V., De Jesus K., Mailankody S.* The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 381-90.
4. *Leighl N.B., Nirmalakumar S., Ezeife D.A., Gyawali B.* An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access // *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. – 2021. - № 41. - P. 1–12.
5. *Luyendijk M., Visser O., Blommestein H.M., de Hingh I., Hoebbers F., Jager A., et al.* Changes in survival in de novo metastatic cancer in an era of new medicines // *J Natl Cancer Inst*. – 2023. – Vol. 115, № 6. – P. 628-35.
6. *Vokinger K.N., Huang T.J., Grischott T., Reichert S., Tibbau A., Rosemann T., et al.* Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis // *Lancet Oncol*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 664-70.
7. *Серпик В.Г. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю.* Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты – эффективность»? // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА: Теория и практика*. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 5–8.
8. *Ягудина Р.И. Куликов А.Ю., Нгуен Т.* Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 7–12.
9. National Institute for Health and Care Excellence [Available from: https://en.m.wikipedia.org/wiki/National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence.]
10. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>.]
11. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., Mok T.S., Nestle U., Passaro A., et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. – 2023. – Vol. 34, № 4. – P. 339-57.

References

1. IQVIA Institute for human data science. Global Oncology Trends 2023. Outlook to 2027 2023 [Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2023>.]
2. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3): 209-49.
3. *Prasad V., De Jesus K., Mailankody S.* The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017; 14(6): 381-90.
4. *Leighl N.B., Nirmalakumar S., Ezeife D.A., Gyawali B.* An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2021; 41: 1-12.
5. *Luyendijk M., Visser O., Blommestein H.M., de Hingh I., Hoebbers F.J.P., Jager A., et al.* Changes in survival in de novo metastatic cancer in an era of new medicines. *J Natl Cancer Inst*. 2023; 115(6): 628-35.
6. *Vokinger K.N., Huang T.J., Grischott T., Reichert S., Tibbau A., Rosemann T., et al.* Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol*. 2020; 21(5): 664-70.
7. [Серпик В.Г., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты-эффективность»? // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА: Теория и практика*. 2019; 7(2): 5-8 (In Russ.)].
8. [Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*. 2011; 4(1): 7-12 (In Russ.)].
9. National Institute for Health and Care Excellence [Available from: https://en.m.wikipedia.org/wiki/National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence.]
10. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>.]
11. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., Mok T.S., Nestle U., Passaro A., et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(4): 339-57.