

Лекарственные средства и медицинские технологии

Обзорная статья

УДК 616-006+615.036+614.272

doi:10.32687/1561-5936-2023-27-2-105-112

Особенности моделирования течения и исходов заболеваний при проведении клинико-экономического анализа лекарственных препаратов в онкологии — обзор используемых моделей

Александр Геннадьевич Толкушин^{1✉}, Рамил Усманович Хабриев²

¹Евразийская академия надлежащих практик, Москва, Россия;

²Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация

¹tolkushin@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

²institute@nrph.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2283-376X>

Аннотация. Цель работы — определить современные тенденции моделирования течения и исходов заболеваний при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов в онкологии.

Проведён обзор 108 публикаций, в которых представлены результаты клинико-экономических исследований лекарственных препаратов в онкологии с применением моделирования, опубликованных в первом полугодии 2022 г. и втором полугодии 2021 г.

Из рассмотренных работ 98% выполнено с использованием модели Маркова или модели разделённой выживаемости. Большинство моделей включают 3 состояния: без прогрессирования (стабильное состояние), прогрессирование и смерть. В качестве результата в 98% работ рассчитано количество качественных лет жизни в качестве критерия эффективности. Строгое предпочтение (уменьшение затрат и увеличение эффективности) выявлено лишь в 9% исследований. Более половины (56%) публикаций выполнено в США и Китае. В качестве источников исходных данных для моделирования 99% авторов используют результаты клинических исследований.

Заключение. К современным тенденциям моделирования в рамках клинико-экономических исследований лекарственных препаратов в онкологии можно отнести согласованность дизайнов моделирования и категорий получаемых результатов, позволяющих проводить их сопоставление, превалирование работ авторов из Китая и США.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; фармакоэкономические исследования; злокачественные новообразования; онкология; рак; моделирование; лекарственные препараты

Для цитирования: Толкушин А. Г., Хабриев Р. У. Особенности моделирования течения и исходов заболеваний при проведении клинико-экономического анализа лекарственных препаратов в онкологии — обзор используемых моделей // Ремедиум. 2023. Т. 27, № 2. С. 105—112. doi:10.32687/1561-5936-2023-27-2-105-112

Medicines and medical technologies

Review article

Features of modeling the course and outcomes of diseases in the clinical and economic analysis of drugs in oncology — a review of the models used

Alexander G. Tolkushin^{1✉}, Ramil U. Khabriev²

¹Eurasian Academy of Good Practices, Moscow, Russia;

²N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

¹tolkushin@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

²institute@nrph.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2283-376X>

Annotation. Purpose: to determine current trends in modeling the course and outcomes of diseases in the course of clinical and economic studies of drugs in oncology.

A review was made of 108 publications presenting the results of clinical and economic (cost-effectiveness) studies of drugs in oncology using simulations published in the first half of 2022 and the second half of 2021.

Of the studies reviewed, 98% were performed using a Markov model or a split survival model. Most models include 3 states: no progression (stable state), progression, and death. As a result, 98% of studies calculated the number of quality life years (QALYs) as a measure of

effectiveness. Strict preference (reducing costs and increasing efficiency) was found in only 9% of studies. 56% of publications are made in the USA and China. As sources of initial data for modeling, 99% of authors use the results of clinical trials.

The current trends in modeling in the framework of clinical and economic studies of drugs in oncology include the consistency of modeling designs and categories of results that allow their comparison, the prevalence of works by authors from China and the United States.

Key words: *clinical and economic analysis; pharmaco-economic studies; malignant neoplasms; oncology; cancer; modeling; drugs*

For citation: Tolkushin A. G., Khabriev R. U. Features of modeling the course and outcomes of diseases during the clinical and economic analysis of drugs in oncology — a review of the models used. *Remedium*. 2023;27(2):105–112. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2023-27-2-105-112

Важным компонентом научно обоснованного выбора лекарственных препаратов (ЛП) в условиях ограниченных бюджетных возможностей систем здравоохранения является фармакоэкономический (клинико-экономический) анализ [1]. При проведении клинико-экономических исследований (КЭИ) часто возникает потребность в моделировании. Модели событий и процессов не способны в полной мере отразить все характеристики и особенности объекта наблюдения, однако позволяют сохранить важные для принятия решения черты, прояснить взаимосвязь причин и следствий, исходных данных и результатов, сделать необходимые выводы [2].

Из множества моделей в фармакоэкономике используют преимущественно информационно-аналоговые: имитирующие течение и исходы заболеваний и изменение состояния когорт пациентов. К таким моделям относятся визуально-математические статистические модели типа дерева и динамические модели типа марковских [3].

Модель типа дерева не учитывает временной фактор и может быть использована в КЭИ на стационарном уровне, при изучении острых состояний и сопутствующей терапии в онкологии — например, для оценки использования колониестимулирующих факторов для профилактики нейтропении [4], противогрибковой профилактики [5] у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) лимфатической или кроветворной тканей.

Марковские модели позволяют учитывать переходы между промежуточными состояниями во времени и строить прогнозы. В классической марковской модели вероятности переходов между состояниями в пределах минимального одинакового временного интервала (цикла марковской модели; марковского цикла) определены фиксированным значением. Таким образом, вероятность перехода можно определить на основании линейной временной зависимости типа:

$$x = tm; \quad (1)$$

где x — количество пациентов, которые переходят из одного состояния в другое; t — временной интервал, который соответствует количеству марковских циклов; m — вероятность перехода между состояниями.

Такие модели достаточно хорошо справлялись с задачами описания течения ЗНО. Например, при разработке модели течения и исходов лимфомы Ходжкина [6], метастатического рака почки [7], хронического миелолейкоза [8] и др.

Дальнейшее развитие фармакоэкономического моделирования и понимание наличия временных зависимостей, отличных от линейных (вероятности

переходов между состояниями может меняться во времени), привело к усложнению классической марковской модели. В частности, при моделировании течения и исходов ЗНО стали учитывать результаты, представленные в виде кривых выживаемости Каплана—Майера, например, для метастатической меланомы [9] или рака предстательной железы [10]. Такие модели называют моделями разделённой выживаемости [11]. К ограничениям классического марковского моделирования можно отнести отсутствие памяти, т. е. после перехода в то или иное состояние здоровья теряется предшествующая этому состоянию история болезни.

Современные программные вычислительные средства позволяют провести моделирование с учётом индивидуальных последовательностей переходов для каждого пациента в отдельности. Причём моделированию можно подвергнуть индивидуальные (псевдоиндивидуальные) характеристики и течение заболевания у каждого пациента: имитационное моделирование или микросимуляция [12]. Такой методический подход максимально приближает модель к реальной популяции пациентов. Однако для его использования требуется большое количество исходных данных, а также высока неопределённость. При этом может быть использован генератор случайных чисел в пределах разброса значений исходных параметров заданным плотностью распределения вероятностей перехода при их нормальном распределении (симуляция Монте-Карло) [13]. Имитационное моделирование (микросимуляция) требует большого количества исходных данных, получаемых, в частности, в условиях реальной клинической практики [14]. В условиях ограниченных данных, в том числе для лекарственных препаратов, которые не имеют на момент проведения анализа достаточно продолжительного задокументированного опыта использования в условиях реальной клинической практики, применение методов моделирования продолжает оставаться актуальным.

Накоплена база КЭИ ЛП в онкологии, которая может являться дополнительным источником информации для принятия решений по управлению арсеналом ЛП. Однако для этого необходимы анализ и адекватное сравнение результатов КЭИ между собой при условии их сопоставимости. Для этого они должны иметь схожий дизайн. В частности, предложен общий алгоритм фармакоэкономического анализа в онкологии, который включает такие компоненты, как вычленение кривых выживаемости Каплана—Майера, дигитализацию (оцифровку) и аппроксимацию (определение математической

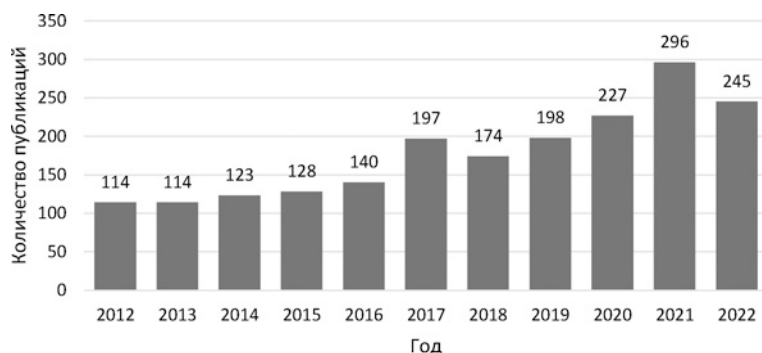


Рис. 1. Количество публикаций, выявленное в результате литературного поиска в базе данных MedLine/PubMed, по годам.

функции) с возможностью экстраполяции (построение линии тренда) [15]. С целью увеличения охвата результатами КЭИ как новых ЛП, так и ЛП, применяемых в рутинной клинической практике, предложены упрощения, которые, несмотря на то что могут приводить к возможным отклонениям в абсолютных значениях оцениваемых величин, позволяют быстро и экономично проводить относительную оценку ЛП при ЗНО. Кроме этого, предложены однопараметрические методы аппроксимации, доступные в базовой версии «Microsoft Excel», включая экспоненциальную, логарифмическую и степенную функции. В отличие от двух- и мультипараметрических функций, таких как формулы распределения Вейбулла и логнормального распределения, они не требуют привлечения дополнительного статистического инструментария. При этом ключевое значение для аппроксимации с целью экстраполяции данных имеет достаточность экспериментальных и наблюдаемых в реальности сведений — в частности, выход кривой выживаемости на плато или, напротив, резкое «проседание» кривой выживаемости. Недостаточно длительные наблюдения в условиях исследований ЛП приводят к ошибочным трендам, несмотря на качество и детальность математических моделей.

Наличие общего методического аппарата КЭИ ЛП в онкологии послужило основанием к накоплению результатов таких исследований. С целью их углублённого анализа необходимо систематизировать накопленную информацию, в том числе с позиции применяемых моделей.

Цель работы — определить современные тенденции моделирования течения и исходов заболеваний при проведении КЭИ ЛП в онкологии.

Проведён поиск в базе данных Medline/PubMed по ключевой фразе: cancer [Mesh] AND cost-effectiveness [title] AND model [Title/Abstract]. Выявлено более 1500 публикаций (рис. 1).

Обзор литературы не носил систематического характера. Из перечня рассматриваемых источников были исключены работы, не связанные с ЛП. Всего было отобрано 108 публикаций, из которых 70 опубликовано во втором полугодии 2021 г. и 38 — в первом полугодии 2022 г.

Отдельно проанализированы страны, в которых или для которых проведён анализ, локализации

ЗНО, методы моделирования, количество состояний здоровья в моделях, используемое программное обеспечение, а также категории представленных результатов, их средние значения и отклонения.

Опубликованными на английском языке в индексируемых в базе данных MedLine/PubMed результатами КЭИ ЛП в онкологии охвачены многие страны мира. Большая часть работ авторов из США и Китая (рис. 2). Встречались работы авторов из Китая, которые рассматривали точку зрения держателя бюджета из США. Среди европейских работ большинство — из Нидерландов. Работы авторов из России не были представлены в выборке. Это может быть связано с тем, что российские результаты КЭИ публикуются на русском языке.

Поскольку количество опубликованных работ было наибольшим для Китая и США, можно предположить, что КЭИ в онкологии с использованием моделирования в этих странах наиболее востребованы.

Перечень журналов, в которых были опубликовано 2 и более статей по рассматриваемой тематике, представлен на рисунке. Наибольшее количество статей по тематике клинко-экономического анализа ЛП для лечения ЗНО с использованием моделирования в последнее время статей выходило в журналах «Journal of Medical Economics» и «Advances in Therapy» и др. (рис. 3).

Проанализированные работы были посвящены большому спектру диагнозов, которые были сгруппированы по локализациям (рис. 4). Наибольшее количество работ было посвящено ЗНО лимфатической или кроветворной тканей (24%). Кроме этого, 20% работ было посвящено ЗНО лёгкого. Также достаточно хорошо в работах были охвачены ЗНО молочной железы (14%); в немного меньшей степени — ЗНО почек и мочевых путей, включая уротелиальный, почечноклеточный рак и рак мочевого пузыря, пищевода и/или желудка, женских половых органов, включая рак шейки или тела матки, а также яичников, и злокачественная меланома (по 6%). Следует отметить, что за исключением трех основных локализаций (кровеносная и лимфатическая



Рис. 2. Распределение проанализированных КЭИ ЛП, применяемых в онкологии с использованием моделирования по странам.



Рис. 3. Количество статей по рассматриваемой тематике в научных журналах.



Рис. 4. Распределение проанализированных клинико-экономических анализов ЛП, применяемых в онкологии, с использованием моделирования по изучаемым в них локализациям ЗНО.

система, лёгкое и молочная железа), опубликованные КЭИ ЛП распределялись достаточно равномерно по рассматриваемым в них диагнозам.

При детальном рассмотрении используемых методов моделирования выявлено, что примерно в равной пропорции были использованы модели Маркова и модели разделённой выживаемости. Причём, как при использовании марковской модели, так и при использовании модели разделённой выживаемости, авторы использовали данные о выживаемости популяции пациентов, полученные преимущественно в контролируемых клинических исследованиях.

Отдельные уникальные исследования (менее 2%), в которых использовали данные наблюдательных исследова-

ний, регистров [16] или опроса экспертов, являлись исключениями.

В большинстве работ в моделях рассмотрены три состояния: без прогрессирования (без событий, стабильное состояние), после прогрессирования (прогрессирование, рецидив) и смерть (рис. 5). В исключительных случаях встречаются 4 и более состояний. Информация о вероятности перехода из первого состояния во второе и третье обычно доступна в виде выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

В качестве временного горизонта моделирования в большинстве работ отмечено время дожития. Этот временной горизонт, однако, часто детализирован: 5, 10, 20, 30 лет.

Отдельный научный интерес представляют оцифровка (дигитализация) и аппроксимация (приведение к математической формуле зависимости вероятности перехода от времени) кривых выживаемости. В частности, в специальной литературе часто ссылаются и используют в фармакоэкономическом моделировании комплекс методов, предложенных Р. Guyot в 2012 г. [17]. На этот источник указывают авторы 850 работ по клинико-экономическому анализу. Альтернативными методическими подходами к оцифровке и аппроксимации кривых выживаемости являются методы, предложенные N. R. Latimer в 2013 г. [18] и M. W. Hoyle и соавт. в 2011 г. [19]. Эти работы процитировали более 210 и 140 раз соответственно.

При моделировании необходимо использование компьютерного программного обеспечения, а при моделировании течения и исходов в онкологии может потребоваться программное обеспечение для выполнения отдельных компонентов алгоритма анализа: дигитализации, аппроксимации, собственно моделирования течения и исходов и представления результатов и статистической об-

работки результатов.



Рис. 5. Общий вид модели течения ЗНО.

Для оцифровки кривых выживаемости использованы следующие программные продукты: «Web-PlotDigitizer», «GetData Graph Digitizer», «SAS», «Engauge Digitizer», «Plot Digitizer», «IPDfromKM». Для построения и анализа моделей переходных состояний применяли «Microsoft Excel» или «TreeAge Pro». Для статистической обработки, кроме «Microsoft Excel», использовали «R-statistics».

В абсолютном большинстве работ авторы рассчитывали показатель QALY, часто сопровождаемый показателем «годы жизни», за исключением единичных отклонений: в 2 случаях — DALY (ЮАР, Малави), в 1 случае — двухлетняя выживаемость без прогрессирования (США) [20] и год общей выживаемости без симптомов (Бразилия) [21].

В менее чем 10% публикациях в результате анализа было продемонстрировано доминирование — ситуация, при которой наблюдается экономия затрат бюджета при увеличении клинической эффективности.

В частности:

- ленватиниб превосходил сорафениб при нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциноме в канадском исследовании [22];
- аксикабтаген цилолеусел превосходил тисаген-леклейсел в США [23], а тисаген-леклейсел по сравнению с терапией спасения в исследовании авторов из Сингапура [24] у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-крупноклеточной лимфомой после 2 или более линий системной терапии;
- адо-трастузумаб по сравнению с трастузумабом у пациентов с остаточной инвазивной HER2+ раком молочной железы после неoadъювантной терапии таксанами и трастузумабом в США [25];
- комбинация дабрафениб + траметиниб против комбинации вемурафениб + кобиметиниб при нерезектабельной или метастатической меланоме с мутацией BRAFV600 в Колумбии [26];
- комбинация венетоклакс + обинутузумаб в сравнении с ибрутинибом и комбинациями обинутузумаб + хлорамбуцил, бендамустин + ритуксимаб и ибрутиниб + ритуксимаб при хроническом лимфолейкозе в США [27];
- брентуксимаб ведотин против терапии на выбор врача (метотрексат или бексаротен) для лечения прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфомы с позиции системы здравоохранения Великобритании [28];
- дозирование тамоксифена на основании терапевтического мониторинга по сравнению со стандартным дозированием [29].

Остальные результаты исследований демонстрируют наличие дополнительных затрат и дополнительной эффективности. Эти результаты подразумевают необходимость расчёта инкрементального показателя «затраты—эффективность» (ICER).

Среднее значение показателя ICER, полученное в 52 исследованиях, в которых он был представлен,

составило $190\,793 \pm 248\,328$ долл. США за единицу QALY. Минимальное — 3511 долл. для комбинации дабрафениб + траметиниб против плацебо при нерезектабельной или метастатической меланоме с мутацией BRAFV600 [30]. Максимальное — 1 176 740 долл. для азациитидина против плацебо при остром миелоидном лейкозе [31].

Интерпретация этих результатов обычно зависит от контекста. В частности, от использованных порогов готовности платить за дополнительную единицу QALY. В рамках пороговых значений и при их изменении рассмотренные в отдельных исследованиях ЛП могут быть обозначены как «затратно-эффективные», не «затратно-эффективные» или «затратно-эффективное» с рассчитанной вероятностью.

Для принятия решений в условиях большого количества опций и ограничения финансирования важно проранжировать ЛП по их затратной эффективности. В дальнейшем, при появлении дополнительных бюджетных возможностей или возможностей для перераспределения бюджетных ресурсов, они могут быть перенаправлены на ЛП с наименьшей стоимостью дополнительной эффективности (QALY) [32].

Таким образом, при оценке возможностей внедрения результатов КЭИ необходимо отталкиваться от наличия бюджетных возможностей. Кроме этого, при рассмотрении принятия решений о перераспределении объёмов потребления ЛП следует учитывать позицию системы здравоохранения и ориентироваться на критерии ценности ЛП, которые важны для неё [33, 34].

Выводы

В результате анализа последних опубликованных работ по КЭИ ЛП в онкологии выявлено общее единообразие в выборе методов моделирования и источников исходных данных, категорий получаемых результатов и общих алгоритмов анализа.

Для КЭИ ЛП при ЗНО используют преимущественно модели Маркова и модели разделённой выживаемости, включающие три состояния: без прогрессирования, прогрессирование и летальный исход.

Выбор результатов клинических исследований в качестве источников исходных данных может быть связан с едиными показателями клинической эффективности в клинических исследованиях. В частности, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, представляемые в виде кривых выживаемости Каплана—Майера.

В результате зарубежных КЭИ ЛП при ЗНО в 90% случаев получен показатель ICER, который составлял примерно 190 793/248 328 долл. США за дополнительную единицу QALY и имел существенный разброс значений.

Дальнейшее изучение охвата ЗНО результатами КЭИ и сопоставление их между собой представляется перспективным направлением дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина Р. И., Скулкова Р. С. Основы фармакоэкономического анализа // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. № 2. С. 56—59.
2. Звонарев С. В. Основы математического моделирования. Екатеринбург; 2019.
3. Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А. В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. Т. 4, № 4. С. 8—17.
4. Ichimura T., Nomura H., Shimizu H. et al. Cost-effectiveness of primary prophylaxis of febrile neutropenia with pegfilgrastim in docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil therapy for esophageal cancer // *Pharmazie*. 2021. Vol. 76, N 9. P. 450—454. doi: 10.1691/ph.2021.1031
5. Grau S., Solano C., García-Vidal C. et al. Cost analysis of the use of voriconazole, posaconazole and micafungin in the primary prophylaxis of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants // *J. Health Econ. Outcomes Res.* 2015. Vol. 3, N 2. P. 153—161. doi: 10.36469/9832
6. Толкушин А. Г., Моисеева Т. Н. Сравнение оригинального препарата филграстима (Нейпоген) с российским воспроизведенным препаратом (Лейкостим) для профилактики и лечения нейтропении на фоне цитостатической полихимиотерапии больных с продвинутыми стадиями лимфогранулематоза: анализ «Затраты-эффективность» и «Минимизация затрат» // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2008. № 2. С. 22—27.
7. Колбин А. С., Курьлев А. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Применение эверолимуса и сорафениба при метастатическом раке почки: анализ «Затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012. № 2. С. 72—78.
8. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Крысанов И. С. и др. Клинико-экономический анализ применения дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии хронического миелолейкоза у больных, резистентных к иматинибу // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011. № 2. С. 30—36.
9. Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Зырянов С. К., Гладков О. А. Клинико-экономический анализ применения препарата пембролизумаб при нерезектабельной и метастатической меланоме по сравнению с таргетной терапией // *Качественная клиническая практика*. 2017. № 2. С. 12—24. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00011
10. Авксентьев Н. А., Деркач Е. В., Макаров А. С. Фармакоэкономическое исследование применения энзалутамида, абиратерона и кабацитаксела после химиотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018. № 3. С. 62—74.
11. Ягудина Р. И., Бабий В. В. Моделирование выживаемости в фармакоэкономических исследованиях: модель Маркова и модель разделенной выживаемости // *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017. Т. 5, № 2. С. 13—17.
12. Крысанов И. С., Бунятян Н. Д. Основные принципы моделирования «перехода состояний» в клинико-экономическом анализе // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2013. № 1. С. 54—56.
13. Крысанов И. С. Имитационное моделирование на примере метода Монте-Карло симуляции // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2008. № 2. С. 3—5.
14. Колбин А. С. Фармакоэкономические исследования в онкологии на основе реальной клинической практики или моделирования // *Злокачественные опухоли*. 2012. Т. 2, № 2. С. 26—30. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2012-2-25-29>
15. Толкушин А. Г., Зырянов С. К., Погудина Н. Л., Давыдовская М. В. Методика проведения клинико-экономических исследований лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018. Т. 11, № 4. С. 48—60. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.048-060
16. Blommestein H. M., Franken M. G., van Beurden-Tan C. H.Y. et al. Cost-effectiveness of novel treatment sequences for transplant-ineligible patients with multiple myeloma // *JAMA Netw. Open*. 2021. Vol. 4, N 3. P. e213497. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3497
17. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan—Meier survival curves // *BMC Med. Res. Methodol.* 2012. Vol. 12. P. 9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
18. Latimer N. R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials — extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide // *Med. Decis. Making*. 2013. Vol. 33. P. 743—754.
19. Hoyle M. W., Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies // *BMC Med. Res. Methodol.* 2011. Vol. 11. P. 139. doi: 10.1186/1471-2288-11-139
20. Khaki A. R., Shan Y., Nelson R. E. et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant immune checkpoint inhibition vs. cisplatin-based chemotherapy in muscle invasive bladder cancer // *Urol. Oncol.* 2021. Vol. 39, N 10. P. 732.e9—732.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.03.004
21. Magalhães Filho M. A.F., Aguiar P. N.Jr., Neves M. B.M. et al. Cost-effectiveness analysis of Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of residual invasive HER2-positive breast cancer // *Einstein (Sao Paulo)*. 2022. Vol. 20. P. eGS6655. doi: 10.31744/einstein_journal/2022GS6655
22. Meyers B. M., Vogel A., Marotta P. et al. The cost-effectiveness of lenvatinib in the treatment of advanced or unresectable hepatocellular carcinoma from a Canadian perspective // *Canad. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 2021. P. 8811018. doi: 10.1155/2021/8811018
23. Liu R., Oluwale O. O., Diakite I. et al. Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States // *J. Med. Econom.* 2021. Vol. 24, N 1. P. 458—468. doi: 10.1080/13696998.2021.1901721
24. Wang X. J., Wang Y. H., Li S. C.T. et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's private insurance payer's perspective // *J. Med. Econ.* 2021. Vol. 24, N 1. P. 637—653. doi: 10.1080/13696998.2021.1922066
25. Sussell J., Singh Jhuti G., Antao V. et al. Cost-effectiveness analysis of ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of patients with residual invasive HER2+ early breast cancer in the United States // *Am. J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 44, N 7. P. 340—349. doi: 10.1097/COC.0000000000000816
26. Gil-Rojas Y., Lasalvia P., Hernández F. et al. Cost-effectiveness of the dabrafenib schedule in combination with trametinib compared with other targeted therapies, immunotherapy, and dacarbazine for the treatment of unresectable or metastatic melanoma with BRAFV600 mutation in Colombia // *Value Health Reg. Issues*. 2021. Vol. 26, P. 182—190. doi: 10.1016/j.vhri.2021.04.008
27. Chatterjee A., Shapouri S., Manzoor B. S. et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2021. Vol. 27, N 11. P. 1532—1544. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.11.1532
28. Podkonjak T., Cranmer H., Scarisbrick J. et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma // *J. Comp. Eff. Res.* 2022. Vol. 11, N 3. P. 193—202. doi: 10.2217/cer-2021-0201
29. Braal C. L., Kleijburg A., Jager A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided adjuvant tamoxifen dosing in patients with early breast cancer: a cost-effectiveness analysis from the prospective TOTAM trial // *Clin. Drug Invest.* 2022. Vol. 42, N 2. P. 163—175. doi: 10.1007/s40261-021-01114-6
30. Gao T., Liu J., Wu J. Cost-effectiveness analysis of dabrafenib plus trametinib and vemurafenib as first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melano-

- ma in China // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 18, N 12. P. 6194. doi: 10.3390/ijerph18126194
 31. Zhu J., Wu Q., Wang J., Niu T. Cost-effectiveness analysis of azacitidine maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia // *Exp. Rev. Hematol*. 2022. Vol. 15, N 4. P. 375—382. doi: 10.1080/17474086.2022.2061456
 32. Annemans L. Health economics for non-economists: an introduction to the concepts, methods and pitfalls of health economic evaluations. Ghent; 2008.
 33. Лемешко В. А., Мусина Н. З., Омеляновский В. В. Определение терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020. Vol. 13, N 3. P. 262—269.
 34. 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. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2017. № 12. С. 6—14.
- REFERENCES
1. Yagudina R. I., Skulkova R. S. Fundamentals of pharmacoeconomic analysis. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products bulletin*. 2011;2:56—59. (In Russ.)
 2. Zvonarev S. V. Fundamentals of mathematical modeling: textbook. Yekaterinburg; 2019. (In Russ.)
 3. Kulikov A. Yu., Nguyen T. T., Tikhomirova A. V. Methodology of modeling in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2011;4(4):8—17. (In Russ.)
 4. Ichimura T., Nomura H., Shimizu H. et al. Cost-effectiveness of primary prophylaxis of febrile neutropenia with pegfilgrastim in docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil therapy for esophageal cancer. *Pharmazie*. 2021;76(9):450—454. doi: 10.1691/ph.2021.1031
 5. Grau S., Solano C., García-Vidal C. et al. Cost analysis of the use of voriconazole, posaconazole and micafungin in the primary prophylaxis of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *J. Health Econ. Outcomes Res.* 2015;3(2):153—161. doi: 10.36469/9832
 6. Tolkushin A. G., Moiseeva T. N. Comparison of the original drug filgrastim (Neupogen) with a Russian reproduced drug (Leukostim) for the prevention and treatment of neutropenia against the background of cytostatic polychemotherapy of patients with advanced stages of lymphogranulomatosis: cost-effectiveness analysis and cost minimization. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2008;2(2):22—27. (In Russ.)
 7. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Balykina Yu. E. The use of everolimus and sorafenib in metastatic kidney cancer: Cost-effectiveness analysis and budget impact analysis. *Medical Technologies. Assessment and choice*. 2012;2(2):72—78. (In Russ.)
 8. Omelyanovsky V. V., Avksentieva M. V., Krysanov I. S. et al. Clinical and economic analysis of the use of dasatinib and nilotinib in the second-line therapy of chronic myeloid leukemia in patients resistant to imatinib. *Medical Technologies. Assessment and choice*. 2011;2(2):30—36. (In Russ.)
 9. Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Zyryanov S. K., Gladkov O. A. Clinical and economic analysis of the use of pembrolizumab in unresectable and metastatic melanoma compared with targeted therapy. *Good clinical practice*. 2017;2(2):12—24. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00011 (In Russ.)
 10. Avksentiev N. A., Derkach E. V., Makarov A. S. Pharmacoeconomic study of the use of enzalutamide, abiraterone and kabazitaxel after chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Medical Technologies. Assessment and choice*. 2018;3(3):62—74. (In Russ.)
 11. Yagudina R. I., Babiy V. V. Survival modeling in pharmacoeconomic research: Markov model and model of divided survival. *Pharmacoeconomics. Theory and practice*. 2017;5(2):13—17. (In Russ.)
 12. Krysanov I. S., Bunyatyan N. D. Basic principles of modeling the «transition of states» in clinical and economic analysis. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines*. 2013;1(1):54—56. (In Russ.)
 13. Krysanov I. S. Simulation modeling by the example of the Monte Carlo simulation method. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2008;2(2):3—5. (In Russ.)
 14. Kolbin A. S. Pharmacoeconomic research in oncology based on real clinical practice or modeling. *Malignant Tumors*. 2012;2(2):26—30. (In Russ.)
 15. Tolkushin A. G., Zyryanov S. K., Pogudina N. L., Davydovskaya M. V. Methods of conducting clinical and economic studies of drugs for the treatment of malignant neoplasms using modeling. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2018;11(4):48—60. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.048-060. (In Russ.)
 16. Blommestein H. M., Franken M. G., van Beurden-Tan C. H. Y. et al. Cost-effectiveness of novel treatment sequences for transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(3):e213497. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3497
 17. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan—Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol*. 2012;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
 18. Latimer N. R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials — extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med. Decis. Making*. 2013;33:743—754.
 19. Hoyle M. W., Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med. Res. Methodol*. 2011;11:139. doi: 10.1186/1471-2288-11-139
 20. Khaki A. R., Shan Y., Nelson R. E. et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant immune checkpoint inhibition vs. cisplatin-based chemotherapy in muscle invasive bladder cancer. *Urol. Oncol*. 2021;39(10):732.e9—732.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.03.004
 21. Magalhães Filho M. A. F., Aguiar P. N. Jr., Neves M. B. M. et al. Cost-effectiveness analysis of Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of residual invasive HER2-positive breast cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eG56655. doi: 10.31744/einstein_journal/2022G56655
 22. Meyers B. M., Vogel A., Marotta P. et al. The cost-effectiveness of lenvatinib in the treatment of advanced or unresectable hepatocellular carcinoma from a Canadian perspective. *Canad. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021;2021:8811018. doi: 10.1155/2021/8811018
 23. Liu R., Oluwole O. O., Diakite I. et al. Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. *J. Med. Econom*. 2021;24(1):458—468. doi: 10.1080/13696998.2021.1901721
 24. Wang X. J., Wang Y. H., Li S. C. T. et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's private insurance payer's perspective. *J. Med. Econ*. 2021;24(1):637—653. doi: 10.1080/13696998.2021.1922066
 25. Sussell J., Singh Jhuti G., Antao V. et al. Cost-effectiveness analysis of ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of patients with residual invasive HER2+ early breast cancer in the United States. *Am. J. Clin. Oncol*. 2021;44(7):340—349. doi: 10.1097/COC.0000000000000816
 26. Gil-Rojas Y., Lasalvia P., Hernández F. et al. Cost-effectiveness of the dabrafenib schedule in combination with trametinib compared with other targeted therapies, immunotherapy, and dacarbazine for the treatment of unresectable or metastatic melanoma with BRAFV600 mutation in Colombia. *Value Health Reg. Issues*. 2021;26:182—190. doi: 10.1016/j.vhri.2021.04.008
 27. Chatterjee A., Shapouri S., Manzoor B. S. et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2021;27(11):1532—1544. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.11.1532

28. Podkonjak T., Cranmer H., Scarisbrick J. et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Comp. Eff. Res.* 2022;11(3):193—202. doi: 10.2217/cer-2021-0201
29. Braal C. L., Kleijburg A., Jager A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided adjuvant tamoxifen dosing in patients with early breast cancer: a cost-effectiveness analysis from the prospective TOTAM trial. *Clin. Drug Invest.* 2022;42(2):163—175. doi: 10.1007/s40261-021-01114-6
30. Gao T., Liu J., Wu J. Cost-effectiveness analysis of dabrafenib plus trametinib and vemurafenib as first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(12):6194. doi: 10.3390/ijerph18126194
31. Zhu J., Wu Q., Wang J., Niu T. Cost-effectiveness analysis of azacitidine maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia. *Exp. Rev. Hematol.* 2022;15(4):375—382. doi: 10.1080/17474086.2022.2061456
32. Annemans L. Health economics for non-economists: an introduction to the concepts, methods and pitfalls of health economic evaluations. Ghent; 2008.
33. Lemesko V. A., Musina N. Z., Omelyanovsky V. V. Determination of the therapeutic value of antitumor drugs. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(3):262—269. (In Russ.)
34. Tolkushin A. G., Davydovskaya M. V., Yagudina R. I. The concept of determining the equilibrium price of innovative medicines based on their real value — value-based pricing. *Remedium.* 2017;(12):6—14. (In Russ.)

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 09.09.2022; одобрена после рецензирования 06.10.2022; принята к публикации 29.03.2023.

The article was submitted 09.09.2022; approved after reviewing 06.10.2022; accepted for publication 29.03.2023.