

Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600

Белоусов Д.Ю.¹, Чеберда А.Е.¹, Афанасьева Е.В.¹, Гладков О.А.²

¹ – ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

² – Медицинский центр «Эвимед», Челябинск

Резюме. Актуальность. Высокая распространённость мутации в гене BRAF V600 в РФ и стоимость лечения метастатической меланомы кожи (мМК) иммуноонкологическими и комбинированными таргетными препаратами делают актуальной оценку клинико-экономической целесообразности их применения. Цель: проведение анализа «затраты–эффективность» (СЕА) и влияния на бюджет (BIA) применения ингибитора рецептора PD-1 пембролизумаба по сравнению с ниволумабом и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена BRAF V600. Методология. Проведены анализы СЕА и BIA с использованием результатов сетевого мета-анализа и на основе модели Маркова, которая оценивает число сохранённых лет жизни (LYS), длительность выживаемости без прогрессирования и прямые медицинские затраты (ПЗ). Результаты. Стоимость лечения в год пембролизумабом в 1-й линии (3,32 млн руб.) дешевле на 29 % комбинации дабрафениб + траметиниб (4,67 млн руб.), на 60 % — вемурафениб + кобиметиниб (8,30 млн руб.), на 1,7 % — ниволумаба (3,38 млн руб.). Общие 3-летние ПЗ на 1 пациента на пембролизумабе (3,80 млн руб.) ниже на 43,9, 68,2 и 1,8 %, чем затраты на дабрафениб + траметиниб (6,76 млн руб.), вемурафениб + кобиметиниб (11,93 млн руб.) и ниволумаб (3,86 млн руб.), соответственно. Коэффициент «затраты–эффективность» за 1 LYS для пембролизумаба равен 2,43 млн руб., ниволумаба — 2,48 млн руб., комбинации дабрафениб + траметиниб — 4,24 млн руб. и вемурафениб + кобиметиниб — 7,49 млн руб. Увеличение применения пембролизумаба до 50 % за счёт уменьшения доли использования комбинаций ингибиторов BRAF и MEK приведёт к экономии бюджета здравоохранения до 1 507,5 млн руб. (26,4 %). Заключение. Применение пембролизумаба в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена BRAF V600 позволяет экономить бюджет и является экономически целесообразным.

Ключевые слова: метастатическая меланома; мутация гена BRAF V600; пембролизумаб; ингибиторы BRAF; ингибиторы MEK; иммуноонкология; ингибитор рецептора PD-1; фармакоэкономика; анализ эффективности затрат; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600 // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:13–28. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041

Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a BRAF V600 gene mutation

Belousov D.Yu.¹, Cheberda A.E.¹, Afanasyeva E.V.¹, Gladkov O.A.²

¹ – LLC "Center for pharmacoeconomics research", Russian, Moscow

² – LLC "EVIMED", Russian Federation, Chelyabinsk

Resume. Actuality. The high prevalence of BRAF V600 gene mutation in the Russian Federation and the cost of treatment the metastatic melanoma (MM) with immuno-oncology and combined targeted drugs make it relevant to assess the clinical and economic feasibility of their use. Objective. Cost-effectiveness analysis (CEA) and budget impact analysis (BIA) of PD-1 inhibitor pembrolizumab was performed in comparison with nivolumab and combinations of BRAF and MEK inhibitors in the 1st line therapy of MM with BRAF V600 gene mutation. Methodology. CEA and BIA was performed using the results of a network meta-analysis and based on the Markov model, which estimated the number of life years saved (LYS), duration of progression-free survival and direct medical costs (DC). Results. The cost of treatment per year in the 1st line therapy on pembrolizumab was 3.32 million RUB, what is 29 % cheaper than combination of dabrafenib + trametinib (4.67 million RUB), 60 % than vemurafenib + cobimetinib (8.30 million RUB), 1.7 % than nivolumab (3.38 million RUB). Total 3 years DC for the 1st line therapy on pembrolizumab (3.80 million RUB) were 43.9 %, 68.2 and 1.8 % lower than the cost of dabrafenib + trametinib (6.76 million RUB), vemurafenib + cobimetinib (11.93 million RUB) and nivolumab (3.86 million RUB). CER per 1 LYS for pembrolizumab was 2.43 million RUB, nivolumab — 2.48 million RUB, dabrafenib + trametinib — 4.24 million RUB and vemurafenib + cobimetinib — 7.49 million RUB increase in the use of pembrolizumab to 50 %, by reducing the share of the use of combinations of BRAF and MEK inhibitors, will result in budget savings up to 1 507,5 million RUB (26.4 %). Conclusion. The use of pembrolizumab in the 1st line of MM therapy with BRAF V600 gene mutation allows to save the budget and is economically feasible.

Keywords: metastatic melanoma; BRAF V600 gene mutation; pembrolizumab; BRAF inhibitors; MEK inhibitors; immunoconology; PD-1 inhibitors; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

For citations:

Belousov DYu, Cheberda AE, Afanasyeva EV, Gladkov OA. Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a BRAF V600 gene mutation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:13–28. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041

Актуальность

Несмотря на небольшой удельный вес меланомы кожи (МК) среди всех злокачественных новообразований (1,5 и 2,0 % для мужчин и женщин, соответственно) [1], данное заболевание представляет собой серьёзную проблему, так как является одной из наиболее агрессивных форм онкологических заболеваний и характеризуется высокой летальностью, составляющей до 75 % среди всех случаев злокачественных новообразований кожи [2, 3].

Заболеваемость меланомой увеличивается. Впервые выявленная МК была зарегистрирована в 2017 г. в Российской Федерации (РФ) у 11057 человек, а в 2016 г. число вновь выявленных случаев меланомы составило 10 454 случаев [1, 4]. По данным за 2017 г. заболеваемость меланомой кожи в РФ составляет 7,9 случаев в год на 100 тыс. населения (грубый показатель) [1], распространённость — 61,2 больных на 100 тыс. населения [4]. Показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза в 2017 г. в РФ году был равен 9,8 % [1]. Удельный вес больных с опухолевым процессом III и IV стадий от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи в 2017 г. составлял 11,0 и 8,0 %, соответственно [1, 4].

Метастатическая меланома кожи (мМК) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мМК, получавших стандартную химиотерапию, как правило, не превышает 9 мес. [5–7]. До недавнего времени химиотерапия и терапия цитокинами считались единственными возможными вариантами лечения пациентов с мМК. В 2002 г. было обнаружено, что приблизительно в 40–60 % образцов МК присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу *BRAF* [8, 9], причём наиболее частой мутацией в гене *BRAF* при меланоме кожи (около 90 %) является мутация V600. В РФ доля пациентов с мутацией гена *BRAF* составляет 60 % [2]. Высокая значимость данной мутации в механизме развития МК привела к разработке лекарственных препаратов, блокирующих патологически активированную *BRAF*-киназу. Использование нового класса таргетных препаратов — ингибиторов *BRAF*, включающего в настоящее время вемурафениб и дабрафениб, показало существенный прогресс в терапии мМК у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600 — существенное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Так, медиана ВБП пациентов с мМК с мутацией *BRAF* V600 увеличилась до 7 мес., а медиана ОВ — до 13–18 мес. [10, 11]. Однако со временем у большинства пациентов, получавших ингибиторы *BRAF*, наблюдалось прогрессирование заболевания. Был выявлен основной путь развития резистентности к ингибиторам *BRAF* — это активация нижележащей киназы *MEK*. Для предотвращения *MEK*-зависимой резистентности к ингибиторам *BRAF*

было предложено комбинировать ингибиторы киназ *BRAF* и *MEK*.

Применение комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK* существенно изменило прогноз при мМК с мутацией *BRAF* V600. Медиана ВБП увеличилась до 11–13 мес., а медиана ОВ — до 22–26 мес. [12–14, 17]. Однако у большинства пациентов, получающих терапию таргетными препаратами, в среднем через полгода — год, развивается резистентность. Кроме того, современные таргетные препараты показаны только при наличии мутации *BRAF*, которая определяется у 60 % пациентов с МК [17].

В 2010 г. был предложен новый класс препаратов для лечения злокачественных опухолей, в том числе мМК, так называемые иммуноонкологические препараты, направленные на преодоление толерантности иммунной системы к опухоли [18, 19]. Настоящий прорыв в иммуноонкологической терапии связан с изучением регуляторных молекул *CTLA-4*, а также *PD-1*, экспрессируемых на поверхности иммунных клеток [20]. *CTLA-4* блокирует инициацию иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, а *PD-1* — реализацию иммунного ответа активированными Т-лимфоцитами в опухоли. Таким образом, эти молекулы играют ключевую роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [22].

Первый иммуноонкологический препарат для лечения мМК — ипилимумаб был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в 2011 г. Терапия комбинацией ипилимумаба и дакарбазина увеличивала медиану ОВ больных по сравнению с химиотерапией (11,2 против 9,1 мес.), а также 1-годовалую (47,3 против 36,3 мес.) и 3-летнюю ОВ (20,8 против 12,2 мес.) [23]. Ипилимумаб увеличил 10-летнюю выживаемость почти до 22 %, вне зависимости от предыдущего лечения и наличия мутаций [24].

Представители следующего поколения иммуноонкологических препаратов — ингибиторы рецептора *PD-1* ниволумаб и пембролизумаб оказались ещё более эффективными и, судя по последним данным, могут считаться наиболее эффективными лекарственными препаратами для лечения мМК. При сравнении эффективности ниволумаба со стандартной химиотерапией больных мМК, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам *BRAF*, частота объективных ответов при лечении ниволумабом составила 38 %, на фоне стандартной химиотерапии — 5 % [24]. При промежуточном анализе данных медиана продолжительности ответа на ниволумаб не была достигнута, тогда как при проведении химиотерапии она составила только 3,6 мес.

Эффективность и безопасность применения пембролизумаба сравнивалась с ипилимумабом [26–28]. Медиана ВБП составила 5,6 мес. (95 % ДИ 3,4–8,2 мес.) в группе пембролизумаба (каждые 2 недели), 4,1 мес. (95 % ДИ 2,9–7,2 мес.) — в группе пембролизумаба

(каждые 3 нед.) и 2,8 мес. (95 % ДИ 2,8–2,9 мес.) — в группе ипилимумаба. Двухлетняя ВВП на пембролизумабе (каждые 2 нед.) составила 31 %, пембролизумабе (каждые 3 нед.) — 28 %, ипилимумабе — 14 %, $p < 0,00001$ для обоих режимов пембролизумаба в сравнении с ипилимумабом. 1-годовая ОВ составила на пембролизумабе (каждые 2 нед.) — 74,1 %, на пембролизумабе (каждые 3 нед.) — 68,4 %, на ипилимумабе — 58,2 %. Двухлетняя ОВ на пембролизумабе (каждые 2 нед.) составила 55 %, на пембролизумабе (каждые 3 нед.) — 55 %, на ипилимумабе — 43 % [27, 28].

Эффективность и безопасность применения иммуноонкологических препаратов в лечении мМК привела к тому, что в современных клинических рекомендациях ингибиторы контрольных точек иммунного ответа должны назначаться приоритетно. Так, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2017 года по лекарственному лечению МК, приоритетным лечением 1-й и последующих линий терапии нерезектабельной меланомы кожи III стадии и метастатической меланомы (IV стадии), вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций), является назначение ингибиторов рецептора PD-1 — ниволумаба или пембролизумаба, и ингибитора рецептора *CTLA-4* — ипилимумаба. При выборе тактики лечения мМК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления *BRAF*-мутации [15]. При наличии в опухоли мутации V600 в гене *BRAF* в 1-й или последующих линиях рекомендуется назначение комбинации ингибитора *BRAF* (вемурафениба или дабрафениба) с ингибитором *MEK* (кобиметинибом или траметинибом). Назначение иммуноонкологических препаратов группы ингибиторов рецепторов *CTLA-4* в данной работе не рассматривалось из-за их значительно меньшей эффективности по сравнению с ингибиторами рецепторов PD-1 [29].

Одним из критериев включения лекарственных препаратов в перечни лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, программы лекарственного обеспечения населения, региональные перечни лекарственных препаратов и формуляры, является результат клинико-экономической оценки [33]. Учитывая высокую распространённость мутации *BRAF* V600, относительную дороговизну терапии мМК как иммуноонкологическими, так и комбинированными таргетными препаратами, а также тот факт, что расходы на инновационную терапию мМК несёт государство, представляется актуальным проведение клинико-экономической оценки целесообразности их применения в условиях российского здравоохранения.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка эффективности затрат, а также влияния на бюджет

распространения применения ингибитора рецептора PD-1 пембролизумаба по сравнению с ниволумабом и комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK* в 1-ой линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в условиях здравоохранения РФ.

Методология исследования

Настоящее исследование проводилось с точки зрения системы здравоохранения РФ, согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» [35]. Учитывались только прямые медицинские затраты, такие как затраты на комбинированные таргетные и иммуноонкологические препараты 1-й линии терапии пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF* V600 — пембролизумаб, ниволумаб, комбинацию дабрафениба и траметиниба, а также комбинацию вемурафениба и кобиметиниба, затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ), амбулаторно-поликлинические услуги в период до и после прогрессирования заболевания.

Анализ «затраты–эффективность» проводился в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утверждёнными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од [36].

Анализ влияния на бюджет проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в РФ, разработанным ФГБУ «ЦЭКМП» МЗ РФ [37].

Результаты исследования выражены в общих прямых медицинских затратах, коэффициенте эффективности затрат и сумме экономии бюджета здравоохранения.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с диагнозом мМК с мутацией гена *BRAF* V600, которым ранее не назначалась противоопухолевая терапия. По данным за 2016 г., средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи в РФ составляет 61 год [1], что определило средний возраст пациентов, входящих в модель. Доля мужчин в моделируемой популяции составила 39 % и рассчитывалась как доля пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи в РФ за 2016 г. [1].

Временной горизонт. Для целей анализа «затраты–эффективность» был взят 3-летний горизонт моделирования; для анализа влияния на бюджет — 5 лет (также представлены расчёты за каждый год).

Показатели клинической эффективности. Число сохранённых лет жизни (англ. *life years saved*, LYS) в модели рассчитывалось как среднее значение длительности ОВ в сравниваемых схемах терапии. Длительность ОВ рассчитывалась как сумма лет жизни в состояниях «без прогрессирования» и «прогрессирование», кото-

рые в свою очередь рассчитывались как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели, умноженная на количество циклов.

Критерием безопасности сравниваемых схем терапии служила частота развития НЯ 3–4-й степени тяжести, встречающиеся при использовании какой-либо схемы терапии с частотой более 3 %.

Препараты сравнения. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов Мекинист® (траметиниб) и Котеллик® (кобиметиниб), препараты показаны в комбинации с дабрафенибом (Тафинлар®) и вемурафенибом (Зелбораф®), соответственно, для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена *BRAF V600* [41, 42].

В соответствии с инструкциями по медицинскому применению ниволумаба (Опдиво®), препарат показан в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов [43], препарат пембролизумаб (Китруда®) — для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой [44].

Таким образом, в настоящем исследовании изучается применение препаратов ниволумаб, пембролизумаб, комбинаций дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена *BRAF V600*.

Учитывая специфику течения заболевания и форму лекарственных средств (капсулы, таблетки) комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK*, таргетная терапия, как правило, применяется в амбулаторных условиях. Рассматриваемые иммуноонкологические препараты применяются в виде внутривенных инфузий, что требует условий дневного стационара. Таким образом, для целей настоящего анализа рассматривали применение таргетной терапии комбинацией дабрафениба и траметиниба, и комбинацией вемурафениба и кобиметиниба амбулаторно, иммунотерапии ингибиторами рецептора PD-1 ниволумабом и пембролизумабом — в условиях дневного стационара.

Согласно последним рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2017 года по лекарственному лечению меланомы кожи, оптимальным лечением для пациентов, имеющих в опухоли активирующую мутацию *BRAF V600*, является назначение иммуноонкологических препаратов из групп ингибиторов рецепторов PD-1 или CTLA-4 или применение комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*. Назначение иммуноонкологических препаратов группы ингибиторов рецепторов CTLA-4 в данном клинико-экономическом исследовании не рассматривалось из-за их значительно меньшей эффективности по сравнению с ингибиторами рецепторов PD-1.

Прямые медицинские затраты. Затраты на лекарственную терапию, лечение НЯ и ведение пациентов рассчитывались как сумма соответствующих затрат на

каждый цикл нахождения пациента в модели до наступления прогрессирования. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты, такие как затраты на медикаментозную терапию мМК и затраты на купирование НЯ в 1-й линии терапии, а также затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами на весь период моделирования. Общие затраты рассчитывались как сумма затрат каждого типа в состоянии «без прогрессирования» для каждого цикла нахождения в модели и затраты на ведение пациентов в состоянии «прогрессирование». При учёте долговременных затрат в модели была использована ставка дисконтирования равная 5 % в год [36].

Расчёт коэффициентов «затраты–эффективность». На основании результатов моделирования для каждой рассматриваемой схемы терапии были рассчитаны коэффициенты «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER) по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где: CER — коэффициент «затраты–эффективность», показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности;

DC — прямые медицинские затраты (общие затраты на одного больного);

Ef — эффективность применения препарата (число сохранённых лет жизни у одного больного).

Структура модели. Была разработана Марковская модель для оценки клинико-экономической целесообразности применения иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии у пациентов с мМК с мутацией гена *BRAF V600*, которая позволяет оценить эффективность терапии мМК в 1-й линии: вероятность ВБП, вероятность прогрессирования, ОВ, частоту развития осложнений, а также стоимость терапии основного заболевания и экономическую эффективность применения препаратов сравнения. Модель (рис. 1) предусматривает переход пациентов между тремя состояниями:

- 1) «без прогрессирования» (терапия ингибиторами рецептора PD-1 или комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK*);
- 2) «прогрессирование»;
- 3) «смерть».

Исходными данными для моделирования были данные о влиянии применяемых схем терапии на медианы ВБП и ОВ, основанные на результатах описанного ниже сетевого мета-анализа [34]. Вероятности переходов между состояниями рассчитывались на основании данных об отношении рисков для ВБП и ОВ сравниваемых схем терапии по отношению к вемурафенибу, полученных из непрямого сравнения всех рассматриваемых схем терапии [34].

Длительность цикла в модели была принята равной 28 дням. Модель начинали с выбора лекарственного

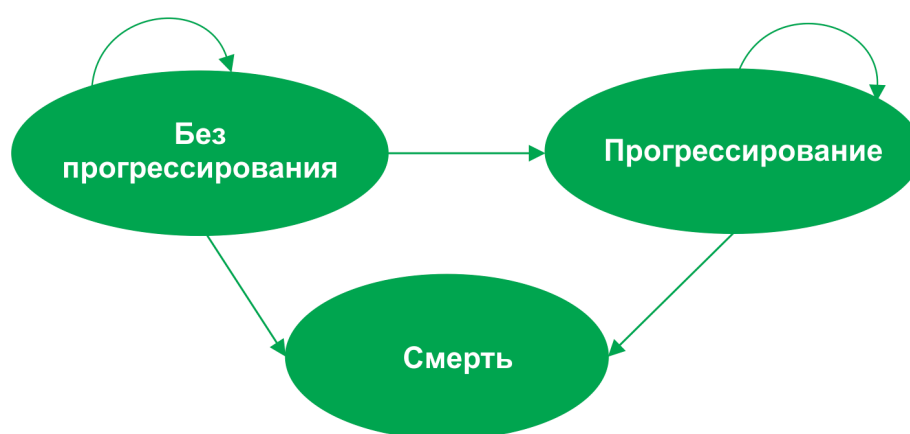


Рис. 1. Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов применения ингибиторов рецептора PD-1 или комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* у больных мМК с мутацией гена *BRAF V600*

средства терапии 1-й линии. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из первых двух состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть — абсорбирующее состояние модели.

Анализ влияния на бюджет проводился для всей популяции РФ, больных мМК. В основе разработанной модели «влияние на бюджет» лежит описанная выше Марковская модель (см. рис. 1), рассчитывающая клинические исходы и прямые медицинские затраты в терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600*. Временной горизонт моделирования при ВИА составил 5 лет. Новые пациенты входили в модель 1 раз в год, в начале года.

Влияние на бюджет рассчитывалось как разница затрат на терапию препаратами сравнения в моделируемой практике и практике без применения иммуноонкологических препаратов отдельно для каждого года. Также проводился расчёт возможного количества дополнительно пролеченных больных пембролизумабом, если моделируемая практика в результате расчётов оказалась менее затратной. Количество пациентов определялось отношением экономии бюджета к затратам на одного моделируемого пациента.

При учёте долговременных затрат (свыше одного года) в модели была использована ставка дисконтирования равная 5 % в год [37].

Анализ чувствительности. Был проведён детерминистский однофакторный анализ чувствительности полученных результатов к изменению основных исходных параметров модели — цен на препараты сравнения и клинической эффективности рассматриваемых схем терапии в пределах 15 % (варьировали стоимость или эффективность каждой схемы лекарственной терапии при фиксированной стоимости и эффективности других схем).

Результаты и обсуждение

Непрямое сравнение терапии. Поиск научных публикаций в Кокрановской библиотеке, библиогра-

фической базе данных Medline, регистре клинических исследований clinicaltrials.gov (дата осуществления поиска: 20.01.2018 г.) продемонстрировал отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности иммуноонкологических и таргетных препаратов для терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600*. В результате поиска было обнаружено единственное не прямое сравнение эффективности иммуноонкологических и таргетных препаратов для терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600*, в котором проводилось сравнение медиан ВБП и ОВ препаратов ингибиторов рецептора PD-1 и ингибиторов *BRAF* и *MEK* — «Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ иммунотерапии и таргетной терапии метастатической меланомы» *Silveira Nogueira Lima, et al.*, 2017 г. [34]. Поэтому оценка фармакоэкономической эффективности применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинированной таргетной терапии у пациентов с мМК с мутацией гена *BRAF V600* в настоящем исследовании проводилась на основании результатов данного сетевого мета-анализа [34].

В указанном мета-анализе [34] оценивалась сравнительная эффективность каждого из рассматриваемых классов лекарственных препаратов, а не отдельных молекул. Например, рассчитывались отношения рисков (OR, *hazard ratio*) показателей выживаемости для класса ингибиторов рецептора PD-1 на основании усреднённых данных обоих представителей класса — ниволумаба и пембролизумаба. Соответственно показатели клинической эффективности (отношения рисков ВБП и ОВ) в настоящем исследовании для всех препаратов одного класса также считались одинаковыми. Показатели ОР для медиан ВБП и ОВ ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* по отношению к ингибиторам *BRAF*, рассчитанные в рамках сетевого мета-анализа [34] и использованные для построения клинико-экономической модели, приведены в табл. 1.

Согласно данным сетевого мета-анализа [34], приведённым в табл. 1, медиана ВБП на ингибиторах

Таблица 1

Показатели отношения рисков медиан ВБП и ОВ для терапии ингибиторами рецептора PD-1 и комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK по отношению к терапии ингибитором BRAF [34]

Препарат сравнения	ВБП				ОВ			
	ОР	Границы 95 % ДИ		Ошибка	ОР	Границы 95 % ДИ		Ошибка
		Нижняя	Верхняя			Нижняя	Верхняя	
Ингибиторы BRAF и MEK	0,56	0,47	0,68	0,005	0,71	0,57	0,89	0,041
Ингибиторы PD-1	1,28	0,88	1,85	0,875	0,74	0,45	1,20	0,120

BRAF и MEK существенно превосходит таковую при использовании ингибиторов рецептора PD-1. Важно отметить, что при этом медианы ОВ практически не отличаются у двух рассматриваемых классов противоопухолевых препаратов.

В качестве препарата сравнения, по отношению к которому рассчитывались кривые выживаемости Каплана-Майера, был взят вемурафениб. Кривые выживаемости пациентов с мМК с мутацией гена BRAF V600 на терапии вемурафенибом были взяты из работ Robert C., et al. (2014 г.) [10] и Larkin J., et al. (2017 г.) [39] — для ВБП и ОВ, соответственно. Аппроксимация кривых выживаемости ВБП и ОВ на терапии вемурафенибом проводилась согласно методу, описанному и валидированному в исследованиях Diaby V., et al. [40] путём построения параметрических моделей выживаемости с использованием распределения Вейбулла, как наиболее корректно описывающие исходные кривые.

Аппроксимации кривых выживаемости ВБП и ОВ для ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK были получены путём применения расчётных показателей ОР (табл. 1), к соответствующим кривым выживаемости вемурафениба, параметризованным как описано выше.

Вероятности НЯ, учтённые в Марковской модели, представлены в табл. 2 [30–32].

Расчёт затрат на лекарственную терапию. Оптовые цены на препараты дабрафениб (Тафинлар®), траметиниб (Мекинист®) и ниволумаб (Опдиво®), входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) и имеющие зарегистрированную предельную цену (на момент 06.04.2018 г.), рассчитывались с учётом оптовой надбавки 10 % и НДС 10 %.

Оптовая цена на препарат пембролизумаб (Китруда®) рассчитывалась исходя из цены установленной производителем для государственных закупок во 2-м полугодии 2018 года 175 450 руб. за упаковку концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, 4 мл, с учётом оптовой надбавки 10 % и НДС 10 %.

Оптовые цены препаратов вемурафениб (Зелбораф®) и кобиметиниб (Котеллик®) были рассчитаны исходя из средневзвешенных цен по результатам тендеров, проведённых в РФ в 2017 г., согласно базе данных «Курсор» [47]. Цены, использованные для расчётов затрат на лекарственную терапию, приведены в табл. 3.

Схема приёма препаратов сравнения в 1-й линии терапии соответствовала российским рекомендациям [15, 16] и инструкциям по применению лекарственных препаратов [41–46] и подразумевала приём следующих препаратов до наступления прогрессирования в 1-й линии:

- комбинация дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза/сут. и траметиниб 2 мг/сут. (в виде суммы монокомпонент);
- комбинация вемурафениб 960 мг 2 раза/сут. без перерывов и кобиметиниб в дозе 60 мг/сут. в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 сут. каждого 28-суточного цикла приёма препарата;

Таблица 2

Частота развития учтённых в Марковской модели нежелательных явлений 3–4-й степени с частотой >3 % в 1-й линии терапии

Нежелательное явление	Частота возникновения, %			
	Дабрафениб и траметиниб	Вемурафениб и кобиметиниб	Пембролизумаб	Ниволумаб
Артралгия	0,9	3,2	0,0	0,6
Утомляемость	1,1	4,1	0,0	3,0
Диарея	1,1	6,5	1,0	0,6
Гипертония	15,4	4,5	0,0	0,0
Лихорадка	4,6	1,6	0,0	0,0
Сыпь	0,6	6,9	0,5	1,2
Плоскоклеточная карцинома / кератоакантома	1,7	5,2	0,0	0,0

Таблица 3

Оптовые цены на препараты, используемые для расчёта затрат на лекарственную терапию

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена ГРЛС, руб.	Цена за уп. (с НДС), руб.	Цена за единицу, руб.	Цена за мг, руб.
Дабрафениб	Тафинлар®	Капсулы 75 мг, № 120	251 155,17	303 897,76	2 532,48	33,77
Траметиниб	Мекинист®	Таблетки 2 мг, № 30	176 080,75	213 057,71	7 101,92	3 550,96
Вемурафениб	Зелбораф®	Таблетки 240 мг, № 56	—	103 864,59	1 854,72	7,73
Кобиметиниб	Котеллик®	Таблетки 20 мг, № 63	—	441 500,50	7 007,94	350,40
Ниволумаб	Опдиво®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 4 мл, № 1	31 595,11	38 230,08	38 230,08	955,75
		Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 10 мл, № 1	78 987,51	95 574,89	95 574,89	955,75
Пембролизумаб	Китруда®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, 4 мл, № 1	145 000,00	175 450,00	175 450,00	1 754,50

• ниволумаб 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной внутривенной инфузии с введением каждые 2 нед;

• пембролизумаб 2 мг/кг массы тела в виде 30-минутной внутривенной инфузии с введением каждые 3 нед.

Стоимость комбинированной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK* бралась равной сумме стоимостей отдельных монокомпонент. Для корректного расчёта дозы иммуноонкологических препаратов был проведён расчёт массы тела среднестатистического пациента с впервые установленным диагнозом меланомы кожи. Средний возраст пациентов с меланомой составляет 61,0 год, при этом доля мужчин в структуре заболеваемости меланомой составляет 39,0 % [1]. С учётом средней массы тела мужчин и женщин в возрасте 60–64 года [48] была рассчитана средняя масса тела пациента с меланомой кожи — 74,4 кг. Также предполагалось, что необходимая доза препарата ниволумаб 222 мг, обеспечивается использованием 2 флаконов по 100 мг, и 1 флакона 40 мг. Однако анализ данных аукционов за 2017 г. [47] показал, что доля флаконов

40 мг в закупках ниволумаба оказалась значительно ниже ожидаемой при закупке препарата на пациента с расчётной средней массой тела исходя из вышеописанной оптимальной логики. Поэтому расчёт стоимости одного введения препарата ниволумаб проводился с учётом актуальных продаж препарата за 2017 г. [47], согласно которым в 85 % случаев для одной инъекции использовались 2 флакона 100 мг и 1 флакон 40 мг, в остальных случаях использовались 3 флакона по 100 мг [47]. Стоимость терапии препаратами сравнения за один цикл (28 дней) и один год приведена в табл. 4.

Затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степени оценивались исходя из необходимости оказания помощи пациентам в таком состоянии в условиях стационара или дневного стационара. В соответствии с этим, расчёт затрат производился по законченному случаю лечения на основе клинико-статистических групп (КСГ) [49]. Стоимость законченного случая госпитализации в условиях круглосуточного и дневного стационаров бралась из Постановления Правительства РФ от 08.12.2017 г.

Таблица 4

Затраты на цикл (28 дней) и год терапии 1 пациента с мМК и мутацией гена *BRAF V600* ингибиторами рецептора PD-1 и комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*

Терапия	Препарат	Суточная доза*, мг	Длительность приёма на цикл**, дней	Затраты на один приём (введение), руб.	Затраты на цикл (28 дней), руб.	Затраты на 1 год, руб.
Дабрафениб и траметиниб	Дабрафениб	300	28	10 129,93	482 491,77	6 272 392,95
	Траметиниб	2	28	7 101,92		
Вемурафениб и кобиметиниб	Вемурафениб	1920	28	14 837,80	856 958,85	11 140 465,03
	Кобиметиниб	60	21	21 023,83		
Ниволумаб	Ниволумаб	222	14	237 969,56	475 939,13	6 187 208,67
Пембролизумаб	Пембролизумаб	148	21	350 900,00	467 866,67	6 082 266,67

Примечания: * — для ниволумаба и пембролизумаба расчёт дозы произведён на среднюю массу пациента 74,4 кг; ** — для ниволумаба и пембролизумаба длительность приёма на цикл отражает кратность введений препарата.

Таблица 5

Стоимость коррекции одного законченного случая нежелательного явления 3–4-й степени по КСГ

Нежелательное явление	Стоимость законченного случая, руб.	№ КСГ	Наименование КСГ	Коэффициент затратоёмкости	Стоимость законченного случая по КСГ, руб.
Артралгия	14 619,50	79	Системные поражения соединительной ткани, артропатии, спондилопатии, взрослые	1,46	21 344,47
Утомляемость	14 619,50	119	Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	0,56	8 186,92
Сыпь	14 619,50	12	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	1,54	22 514,03
Гипертония	29 910,70	12	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,70	20 937,49
Лихорадка	29 910,70	212	Другие инфекционные и паразитарные болезни, взрослые	1,18	35 294,63
Диарея	29 910,70	63	Дерматозы	0,59	17 647,31
Плоскоклеточная карцинома / кератоакантома	29 910,70	211	Доброкачественные новообразования, новообразования <i>in situ</i> кожи, жировой ткани	0,66	14 955,35

№ 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг.» (далее — ПГГ 2018) [38]. Частота развития учтённых в Марковской модели НЯ 3–4-й степени в 1-й линии терапии приведена в табл. 2. Считалось, что вероятность возникновения НЯ имеет равномерное распределение с течением времени. Расчёт стоимости одного случая коррекции НЯ с учётом КСГ приведена в табл. 5.

Затраты на амбулаторно-поликлинические услуги включают в себя расходы на ежемесячный приём врача-онколога для контроля состояния и выписки рецепта в случае, если пациенту назначена терапия комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*. В случае назначения иммуноонкологических препаратов (учитывается инфузионный способ их введения) учитывали расходы на обращение по поводу заболевания в амбулаторно-

поликлинические учреждения (частота обращения соответствовала частоте применения препарата).

Считалось, что затраты на наблюдение за пациентами с мМК после их прогрессирования на терапии 1-й линии включают в себя расходы на ежемесячный приём врача-онколога для контроля состояния пациента и затраты на госпитализацию в диагностических целях (КСГ № 221 «госпитализация в диагностических целях с постановкой/ подтверждением диагноза злокачественного новообразования», коэффициент затратоёмкости (КЗ) = 1 [49]) с частотой 4 раза в год, согласно российским клиническим рекомендациям [15, 16] до смерти пациента.

Расчёт затрат на наблюдение за пациентами в ходе лечения мМК в 1-й линии терапии приведён в табл. 6.

Моделирование исходов лечения мМК с мутацией гена *BRAF V600*. Эффективность сравниваемых схем

Таблица 6

Расчёт затрат на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами в ходе лечения мМК в первой линии терапии

Наименование услуги	Стоимость, руб.	Кратность оказания услуги в год, раз		
		Дабрафениб и траметиниб или вемурафениб и кобиметиниб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Консультация врача-онколога*	452,50	12	—	—
Затраты на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях *	1267,70	—	26	17
Затраты на госпитализацию в диагностических целях**	14 619,50	4	4	4
Затраты на ведение пациента (до прогрессирования)		63 908	91 438	80 029
Примечания: * — ПГГ 2018 г. [38]; ** — стоимость рассчитана на основе тарифа ПГГ 2018 г. [38] и КСГ № 221 для круглосуточного стационара [49], кратность соответствует клиническим рекомендациям [15, 16].				

терапии комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 больных мМК с мутацией гена *BRAF V600* рассчитывали по разработанной модели Маркова (см. рис. 1), опирающейся на не прямое сравнение альтернативных схем терапии. Средние значения расчётных параметров эффективности сравниваемых схем терапии (ВБП, ОВ), полученные при 3-летнем горизонте моделирования, представлены в табл. 7.

Таблица 7

Результаты моделирования исходов лечения мМК с мутацией гена *BRAF V600* комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*, а также ингибиторами рецептора PD-1 на 3-летнем промежутке

Показатель	Терапия ингибиторами <i>BRAF</i> и <i>MEK</i>	Терапия ингибиторами рецептора PD-1
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 1-й линии терапии, годы	1,06	0,61
Общая выживаемость (сохранённые годы жизни, LYS), годы	1,59	1,56

Согласно данным моделирования показателей выживаемости, приведённым в табл. 7, средняя длительность ВБП на ингибиторах *BRAF* и *MEK* существенно превосходит таковую при использовании ингибиторов рецептора PD-1. Однако основной параметр клинической эффективности противоопухолевой терапии — длительность ОВ, практически не отличается у рассматриваемых классов иммуноонкологических и комбинированных таргетных препаратов. Учитывая сопоставимую месячную стоимость рассматриваемых схем терапии препаратами, включёнными в ПЖНВЛП (см. табл. 4), существенно большая длительность ВБП на комбинированной таргетной терапии, а значит и длительность приёма таргетных препаратов, должна очевидно приводить к более высокой стоимости терапии таргетными препаратами, по сравнению со стоимостью терапии ингибиторами рецептора PD-1, без увеличения выживаемости пациентов на комбинированной таргетной терапии.

Анализ затрат. Стоимость годового курса лечения сравниваемыми комбинациями в 1-й линии терапии

мМК с мутацией *BRAF V600* составила 4,67 млн руб. для комбинации препаратов дабрафениб и траметиниб, 8,30 млн руб. — для комбинации препаратов вемурафениб и кобиметиниб, 3,38 млн руб. — для препарата ниволумаб и 3,32 млн руб. — для препарата пембролизумаб. Таким образом, стоимость годового курса лечения препаратом пембролизумаб оказалась на 29,0 % дешевле стоимости курса лечения комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб, на 60,0 % — комбинации препаратов вемурафениб и кобиметиниб, и на 1,7 % — ниволумаба.

Стоимость лечения сравниваемыми препаратами в 1-й линии терапии мМК с мутацией *BRAF V600*, с учётом эффективности терапии, за 3 года составила:

- для комбинации препаратов
 - дабрафениб и траметиниб — 6,66 млн руб.,
 - вемурафениб и кобиметиниб — 11,82 млн руб.;
- для препарата
 - ниволумаб — 3,75 млн руб.,
 - пембролизумаб — 3,68 млн руб.

Таким образом, стоимость лечения препаратом пембролизумаб оказалась на 44,7 % меньше курса лечения комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб, на 68,9 % дешевле курса лечения комбинацией препаратов вемурафениб и кобиметиниб и на 1,7 % дешевле курса лечения препаратом ниволумаб.

Учитывая тот факт, что к исходу 3-го года моделирования практически все пациенты, получающие терапию как комбинированными таргетными, так и иммуноонкологическими препаратами в 1-й линии спрессируют, затраты на лекарственную терапию в 3-летнем промежутке отражают среднюю стоимость лекарственной терапии препаратами сравнения.

Результаты моделирования общих прямых медицинских затрат за 1 год терапии препаратами сравнения в расчёте на одного пациента с мМК с мутацией *BRAF V600* приведены в табл. 8.

Общие прямые затраты при использовании пембролизумаба в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* в течение 1-го года терапии оказались на 28,5 %, 59,5 % и 1,8 % ниже, чем затраты, ассоциированные с применением комбинации дабрафениба и траметиниба, комбинации вемурафениба и кобиметиниба, и ниволумаба, соответственно.

Результаты моделирования общих прямых медицинских затрат на 3 года терапии препаратами срав-

Таблица 8

Затраты на лечение мМК с мутацией гена *BRAF V600* комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 за 1 год терапии в расчёте на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента с мМК с мутацией гена <i>BRAF V600</i> за 1 год	Дабрафениб и траметиниб	Вемурафениб и кобиметиниб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Лекарственная терапия, руб.	4 671 870	8 297 760	3 376 505	3 319 235
Наблюдение за пациентом, руб.	53 542	53 542	66 557	60 897
Коррекция нежелательных явлений, руб.	4 242	4 472	158	399
Общие прямые затраты на 1 пациента за 1 год, руб.	4 729 654	8 355 774	3 443 220	3 380 531

Таблица 9

Затраты на лечение мМК с мутацией гена *BRAF* V600 комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 за 3 года терапии в расчёте на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента с мМК с мутацией гена <i>BRAF</i> V600 за 3 года	Дабрафениб и траметиниб	Вемурафениб и кобиметиниб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Лекарственная терапия, руб.	6 657 556	11 824 557	3 746 751	3 683 202
Наблюдение за пациентом, руб.	101 875	101 875	119 290	112 966
Коррекция нежелательных явлений, руб.	6 046	6 372	176	446
Общие прямые затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	6 765 476	11 932 804	3 866 217	3 796 614

нения в расчёте на одного пациента с мМК с мутацией *BRAF* V600 приведены в табл. 9.

Общие прямые затраты при использовании пембролизумаба в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в течение 3 лет терапии оказались на 43,9 %, 68,2 % и 1,8 % ниже, чем затраты, ассоциированные с применением комбинации дабрафениба и траметиниба, комбинации вемурафениба и кобиметиниба, и ниволумаба, соответственно.

Кумулятивные общие затраты на терапию мМК с мутацией гена *BRAF* V600 представлены на рис. 2. Форма кривых обусловлена характером прогрессирования пациентов на препаратах сравнения.

Рис. 2 наглядно демонстрирует клинко-экономические преимущества применения ингибиторов рецептора PD-1 у больных с мМК и мутацией гена *BRAF* V600: в любой момент времени общие затраты, ассоциированные с иммуноонкологической терапией значительно ниже затрат, ассоциированных с применением комбинированной таргетной терапии. При этом минимальные общие затраты отмечаются на пембролизумабе на всём горизонте моделирования.

Таким образом, пембролизумаб характеризуется минимальными затратами на лекарственную терапию мМК, а также минимальными общими медицинскими затратами. Следовательно, учитывая практически одинаковую эффективность схем терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 рассматриваемыми препаратами, выраженную в одинаковых значениях сохранённых лет жизни (LYS), терапия пембролизумабом пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF* V600 является целесообразной с клинко-экономической точки зрения.

Результаты анализа общих затрат показывают, что, в зависимости от схемы терапии свыше 96–99 % затрат составляют затраты на лекарственную терапию основного заболевания (мМК). Таким образом, меньшие затраты при использовании схемы терапии препаратом пембролизумаб объясняются, прежде всего, меньшими затратами на лекарственную терапию мМК у пациентов с мутацией *BRAF* данным препаратом, по сравнению со стоимостью терапии препаратом ниволумаб и значительно меньшей стоимостью терапии пембролизумабом по сравнению со стоимостью терапии комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*.

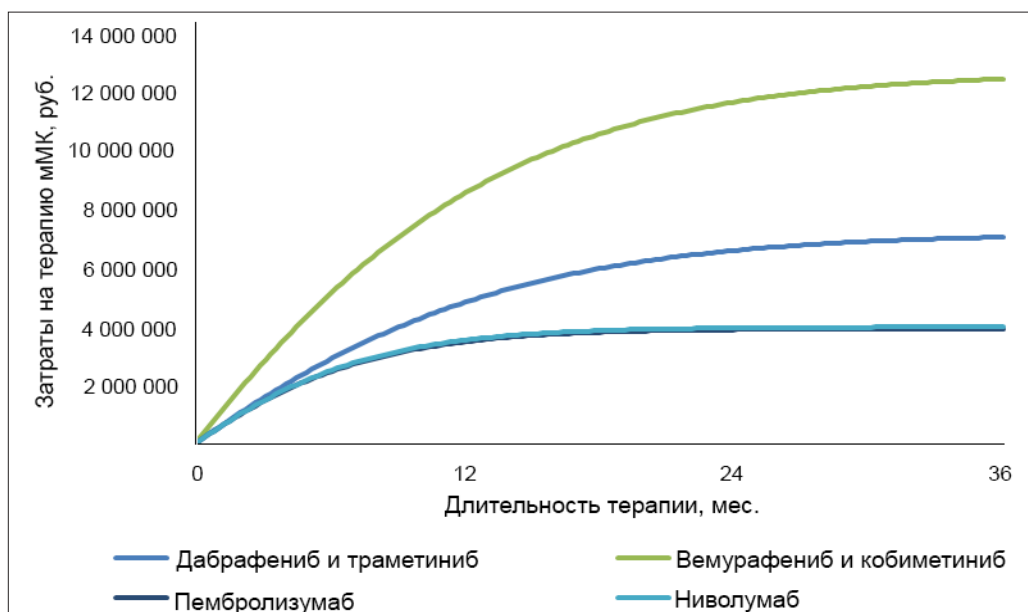


Рис. 2. Кумулятивные общие затраты на терапию мМК с мутацией гена *BRAF* V600 комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 в 3-летнем промежутке



Рис. 3. Результаты анализа «затраты–эффективность» для терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* и ингибиторами рецептора PD-1 в 3-летнем промежутке

Интересно отметить, что затраты на наблюдение за пациентами несколько ниже при применении комбинированной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*, чем при использовании ингибиторов рецептора PD-1. Затраты на коррекцию НЯ при использовании комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* оказались значительно выше затрат на коррекцию НЯ, связанных с использованием ингибиторов рецептора PD-1, что объясняется различными профилями безопасности рассматриваемых классов препаратов. Однако доля затрат на коррекцию НЯ в структуре общих затрат в любом случае не превышает 0,1 %.

Анализ «затраты–эффективность». Коэффициенты «затраты–эффективность» (CER) сравниваемых схем терапии приведены на рис. 3.

Меньшие общие затраты, связанные с применением пембролизумаба, при сопоставимой эффективности рассматриваемых схем терапии, привели к тому, что коэффициент «затраты–эффективность» у препарата пембролизумаб оказался лучше (меньше), чем у ниволумаба и значительно лучше, чем у обеих комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* (дабрафениб и траметиниб, а также вемурафениб и кобиметиниб), что говорит о целесообразности применения пембролизумаба для терапии 1-й линии мМК с мутацией гена *BRAF* V600.

Анализ влияния на бюджет проводился для всей популяции РФ, больных мМК. В 2017 г. в РФ выявлено

10 347 новых случаев меланомы кожи [1], а в 18,9 % случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания (IV стадия) [1, 4]. Согласно данным Российского общества клинической онкологии [21], для целей данного исследования считалось, что у половины всех пациентов с мМК III и IV стадий проводится молекулярно-генетическая диагностика мутации гена *BRAF*. Таким образом, целевая популяция пациентов с впервые установленным диагнозом мМК с активирующей мутацией гена *BRAF* V600 в РФ, которые получают терапию иммуноонкологическими препаратами или комбинированную таргетную терапию в 1-й линии, составляет 593 пациента ежегодно. Параметры расчёта популяции пациентов и результаты расчёта приведены в табл. 10.

Согласно последним российским рекомендациям, оптимальным лечением для пациентов с мМК и мутацией в гене *BRAF* V600 является назначение иммуноонкологических препаратов из групп ингибиторов рецепторов PD-1 или CTLA-4 или назначение комбинированной таргетной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK* [15]. Ингибиторы рецепторов PD-1 ниволумаб и пембролизумаб были зарегистрированы в РФ относительно недавно — в конце 2016 г., включены в ПЖНВЛП с 2018 г. и поэтому представлены на рынке в минимальном объёме. Согласно базе данных «Курсор» [47], комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK* — вему-

Таблица 10

Расчёт популяции впервые выявленных больных мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в РФ

Показатель	Значение	Источник данных
Число впервые выявленных больных с МК, чел.	10 454	[1]
Доля больных с III и IV стадиями, %	18,90	[4]
Количество впервые выявленных больных с МК III и IV стадии, чел.	1 976	
Доля назначения молекулярно-генетической диагностики пациентам с мМК, %	50	[50]
Количество пациентов с мМК, которым провели молекулярно-генетическую диагностику, чел.	988	
Доля пациентов с мутацией гена <i>BRAF</i> , %	60	[2]
Количество впервые выявленных больных мМК с мутацией гена <i>BRAF</i> , чел.	593	
Примечания: МК — меланома кожи; мМК — метастатическая меланома кожи.		

рафениб и кобиметиниб, дабрафениб и траметиниб — были представлены на рынке в 2017 г. в примерно равных пропорциях, поэтому при моделировании текущей практики лечения мМК с мутацией в гене *BRAF* V600, доли иммуноонкологических препаратов в текущей практике брались равными нулю, а распределение комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* считалось равновесным (1:1).

В настоящем анализе влияния на бюджет предполагалось постепенное замещение комбинированной таргетной терапии ингибиторами рецепторов PD-1 ниволумабом и пембролизумабом в равных пропорциях. Так, доля каждой из таргетных комбинаций уменьшилась с 50 до 25 % в течение 5 лет, в то время как доля каждого из ингибиторов PD-1 увеличилась с 0 до 25 %. Расширение практики применения иммуноонкологических препаратов не предполагает исключения из практики лечения пациентов комбинированной таргетной терапии, при этом с каждым годом всё большая часть новых пациентов будет получать лечение иммуноонкологическими препаратами. Изменение долей применения препаратов сравнения в модели представлено в табл. 11.

Для расчёта разницы в прямых медицинских затратах на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов в моделируемой практике, про-

водились расчёты модели в текущей практике, то есть в ситуации, когда все пациенты получают комбинацию дабрафениб и траметиниб или комбинацию вемурафениб и кобиметиниб в соотношении 1:1 на протяжении всех 5 лет анализа, при этом ингибиторы PD-1 пациентам не назначаются. Отдельно проводились расчёты бюджетных затрат с моделируемыми долями иммуноонкологических препаратов и комбинированной таргетной терапии на том же временном отрезке, как описано выше.

Результаты расчёта прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции больных мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в РФ (593 новых пациента в первый и последующие годы анализа) в текущей и моделируемой практике приведены в табл. 12. В текущей практике иммуноонкологические препараты не представлены, доли комбинации препаратов дабрафениб и траметиниб, и комбинации вемурафениб и кобиметиниб составляют 50 %. С учётом сравнимой эффективности ингибиторов рецептора PD-1 пембролизумаба и ниволумаба и достаточно близких курсовых стоимостей терапии данными иммуноонкологическими препаратами, моделирование расширения применения препарата пембролизумаб в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 проводилось в рамках класса ингибиторов рецеп-

Таблица 11

Изменение доли пациентов, принимающих препараты сравнения с течением времени

Препарат	Доля пациентов (%), принимающих препарат в					
	настоящее время	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Дабрафениб и траметиниб	50	45	40	35	30	25
Вемурафениб и кобиметиниб	50	45	40	35	30	25
Ниволумаб	0	5	10	15	20	25
Пембролизумаб	0	5	10	15	20	25

Таблица 12

Общие прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи целевой популяции больных мМК с мутацией гена *BRAF* V600 в текущей и моделируемой практике

Препарат	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год
Моделирование затрат на 1-ю линию терапии мМК <i>BRAF</i> + без изменения долей рынка, млн руб.					
Дабрафениб и траметиниб	1 419,1	1 909,1	2 047,8	2 059,8	2 063,5
Вемурафениб и кобиметиниб	2 507,0	3 369,9	3 597,4	3 630,9	3 638,2
Ниволумаб	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Пембролизумаб	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Общий бюджет	3 926,1	5 279,0	5 645,2	5 690,7	5 701,7
Моделирование затрат на 1-ю линию терапии мМК <i>BRAF</i> + с изменением долей рынка, млн руб.					
Дабрафениб и траметиниб	1 277,2	1 577,9	1 498,0	1 322,6	1 121,1
Вемурафениб и кобиметиниб	2 256,3	2 785,2	2 641,0	2 329,9	1 974,4
Ниволумаб	102,7	215,8	329,6	442,7	554,4
Пембролизумаб	100,8	211,9	323,7	434,6	544,3
Общий бюджет	3 737,0	4 790,8	4 792,3	4 529,8	4 194,2

тора PD-1 за счёт пропорционального уменьшения долей комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Предполагалось постепенное замещение комбинированной таргетной терапии ингибиторами рецепторов PD-1 ниволумабом и пембролизумабом в равных пропорциях. При таком подходе, учитывая несколько меньшую курсовую стоимость пембролизумаба, по сравнению с ниволумабом, результаты анализа влияния на бюджет, могут быть в полной мере распространены на ситуацию, когда на рынке присутствует единственный ингибитор рецептора PD-1 пембролизумаб, поэтому именно так они и будут трактоваться в дальнейшем.

Результаты анализа влияния на бюджет терапии российских пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF V600* ингибиторами рецептора PD-1 и комбинированным применением таргетных препаратов, выраженные в терминах экономии бюджетных средств приведены в табл. 13.

Таблица 13

Результаты анализа «влияния на бюджет» целевой популяции больных мМК с мутацией гена *BRAF V600*

Экономия бюджетных средств	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
млн руб.	189,0	488,2	853,0	1 161,0	1 507,5
%	4,8	9,2	15,1	20,4	26,4

Анализ влияния на бюджет показал, что результатом расширения практики применения ингибитора рецептора PD-1 пембролизумаба (параллельно с увеличением доли ниволумаба) в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF V600* за счёт уменьшения доли применения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* будет значительная экономия бюджетных средств. Так, на первом году экономия общего бюджета составит 189,0 млн руб. на целевую популяцию (4,8 %) и к 5-му году наблюдения, при последовательном увеличении доли применения ингибиторов рецептора PD-1, в частности препарата пембролизумаб, до 50 %, составит 1 507,5 млн руб. (26,4 %). С учётом средних затрат на терапию пембролизумабом на одного пациента в размере 3 683 202 руб. достигнутая экономия позволит дополнительно пролечить препаратом пембролизумаб, наименее затратным из рассматриваемых препаратов, 409 пациентов на пятом году терапии и 1 140 пациентов за всё время моделирования.

Анализ чувствительности. Проведённый детерминистский анализ чувствительности показал максимальную чувствительность модели к изменению цен на препараты сравнения и продемонстрировал устойчивость модели к колебанию параметров клинической эффективности в пределах ± 15 %. Так, при изменении цен на ингибиторы рецепторов PD-1 или их эффективности в пределах ± 15 %, то их применение остаётся целесообразным в сравнении с применением комби-

нированной таргетной терапии. Однако сравнительно небольшое различие в курсовых стоимостях терапии ингибиторами рецептора PD-1 пембролизумабом и ниволумабом приводит к тому, что пембролизумаб остаётся менее затратной и клинико-экономически более эффективной технологией вплоть до повышения цены на него до 147 900 руб. за 1 флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, 4 мл (повышение цены на препарат составит 2 %).

Выводы

- Моделирование средних значений параметров клинической эффективности сравниваемых схем терапии (ВБП, ОВ), выполненное на основе непрямого сравнения, показало сопоставимую эффективность рассматриваемых схем терапии по параметру ОВ. Комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK* демонстрировали более длительное значение ВБП по сравнению с ингибиторами рецептора PD-1.

- Стоимость годового курса лечения препаратом пембролизумаб (3,32 млн руб.) оказалась на 29,0 % дешевле лечения комбинацией дабрафениба и траметиниба (4,67 млн руб.); 60,0% — комбинацией вемурафениба и кобиметиниба (8,30 млн руб.); 1,7% — ниволумаба (3,38 млн руб.).

- Стоимость лечения в течение 3 лет препаратом пембролизумаб (3,68 млн руб.) оказалась на 44,7 % дешевле курса лечения комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб (6,66 млн руб.); 68,9 % — комбинацией препаратов вемурафениб и кобиметиниб (11,82 млн руб.); 1,7 % — ниволумаба (3,75 млн руб.).

- Общие прямые затраты на одного пациента при использовании пембролизумаба (3,80 млн руб.) в течение 3 лет терапии оказались на 43,9 %, 68,2 % и 1,8 % ниже, чем затраты, ассоциированные с применением комбинации дабрафениба и траметиниба (6,76 млн руб.), комбинации вемурафениба и кобиметиниба (11,93 млн руб.) и ниволумаба (3,86 млн руб.).

- Значение коэффициента «затраты–эффективность» (CER) пембролизумаба оказалось минимальным и равным 2,43 млн руб., ниволумаба — 2,48 млн руб., комбинации дабрафениба и траметиниба — 4,24 млн руб. и комбинации вемурафениба и кобиметиниба — 7,49 млн руб. за сохранный год жизни.

- Расширение практики применения ингибиторов рецептора PD-1, в частности препарата пембролизумаб, до 50 % за счёт уменьшения доли применения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* приведёт к экономии бюджета системы здравоохранения РФ в размере 1 507,5 млн руб. (26,4 %) на целевую популяцию российских пациентов.

- Достигнутая при назначении 50 % целевым российским пациентам ингибиторов рецептора PD-1 экономия бюджета позволит дополнительно пролечить препаратом пембролизумаб 409 пациентов в год.

Обсуждение

Настоящее клинико-экономическое исследование, выполненное на основе непрямого сравнения 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 ингибиторами рецептора PD-1 пембролизумабом и ниволумабом, а также комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK* дабрафенибом показало, что затраты на лекарственную терапию и общие прямые медицинские затраты для схемы терапии, включающей пембролизумаб, оказались ниже затрат, ассоциированных с применением ниволумаба и значительно ниже затрат для схем терапии, включающих комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Меньшие показатели затрат при использовании пембролизумаба привели к лучшему значению коэффициента «затраты–эффективность».

Таким образом, препарат пембролизумаб характеризуется сопоставимой эффективностью при существенно меньших затратах по сравнению с ниволумабом и комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*, что свидетельствует о клинико-экономической целесообразности применения данного препарата при терапии мМК у пациентов с мутацией гена *BRAF* V600 в условиях российского здравоохранения.

Анализ влияния на бюджет показал, что расширение практики применения препарата пембролизумаб за счёт уменьшения доли применения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK*, приведёт к экономии общего бюджета системы здравоохранения, выделяющегося на пациентов с мМК и мутацией гена *BRAF* V600, и позволит пролечить дополнительных больных на сэкономленные средства.

Заключение

Применение препарата пембролизумаб в 1-й линии терапии мМК с мутацией гена *BRAF* V600 позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является экономически целесообразным по сравнению с ниволумабом и комбинациями ингибиторов *BRAF* и *MEK*.

Таким образом, препарат пембролизумаб может быть рекомендован для включения в стандарты медицинской помощи пациентам с мМК и мутацией гена *BRAF* V600, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, программы лекарственного обеспечения населения, региональные перечни лекарственных препаратов и формуляры.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «МСД», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

Участие авторов. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Belousov Dmitry

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Чеберда Алексей Евгеньевич

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Cheberda Alexey

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN code: 6912-3783

Ph.D., MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Афанасьева Елена Владимировна

ORCID ID: 0000-0003-4188-6074

фармакоэкономист ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Afanasyeva Elena

ORCID ID: 0000-0003-4188-6074

Pharmacoeconomist, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Гладков Олег Александрович

ORCID ID: 0000-0003-1367-2079

медицинский центр «Эвимед», Россия, Челябинск д.м.н., директор медицинского центра «Эвимед», Заслуженный врач РФ, член правления RUSSCO

Gladkov Oleg

ORCID ID: 0000-0003-1367-2079

LLC «EVIMED», Russian Federation, Chelyabinsk MD, PhD, Director LLC «EVIMED», Honored Doctor of Russian Federation, Member of board RUSSCO

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2018. (In Russ).]
2. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи // Успехи молекулярной онкологии. 2014;2:26–35. [Mazurenko NN. Genetic alterations and markers of melanoma. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2014;2:26–35. (In Russ).]
3. Brady MS, et al. Melanoma and other skin cancers. *Cancer Manage*. 2011;14:1–32.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2017. (In Russ).] URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>.
5. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol*. 1999 Sep;17(9):2745–2751. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2745
6. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2000 Jan;18(1):158–166. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.158.
7. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol*. 2008;26(35):5748–5754. DOI:10.1200/JCO.2008.17.5448
8. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. 2003 Jan;33(1):19–20. DOI: 10.1038/ng1054
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949–54. DOI: 10.1038/nature00766
10. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRA(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):323–332. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9
11. Goodman V, Guckert M, Haney P, et al. BREAK-3, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma (Clinical Study Report). 2012.
12. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
13. Robert C, Karaszewska B, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):3301.
14. Amonkar M, Collins S, Dabrowski CE, et al. A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. March 30, 2015.
15. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. // Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). 2017; С. 190–202. [Stroyakovskij D.L., Abramov M.E., Demidov L.V., et al. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu melanomy kozhi. *Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu zlokachestvennykh opukholej (RUSSCO)*. 2017; С. 190–202. (In Russ).] DOI: 10.18027 / 2224–5057–2017–7–3s2–190–202
16. Рубрикатор клинических рекомендаций (протоколов лечения) Министерства здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Меланома кожи». 2016;КБ 10:С43. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij protokolov lecheniya Ministerstva zdravoohraneniya RF. *Klinicheskie rekomendacii Melanoma kozhi*. 2016;КБ 10:С43. (In Russ).] URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=766#/text>.
17. Wood K, Luke JJ. Optimal Use of BRAF Targeting Therapy in the Immunotherapy Era. *Curr Oncol Rerechbnd*. 2016;18:67. DOI: 10.1007/s11912-016-0554-5
18. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):45–56. DOI: 10.1038/nri3790
19. Ribas A, Tumei PC. The future of cancer therapy: selecting patients likely to respond to PD1/ L1 blockade. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2014;20(19): 4982–4984. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0933
20. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252–264. DOI: 10.1038/nrc3239
21. Материалы рабочего совещания по программе «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Москва, 28 февраля 2018. Российское общество клинической онкологии. [Materialy rabochoego soveshchaniya po programme «Sovershenstvovanie molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki v RF s cel'yu povysheniya ehffektivnosti protivopuholevogo lecheniya». Moskva, 28 fevralya 2018. Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii. (In Russ).] URL: <https://rosoncweb.ru/news/society/2018/03/12/>.
22. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1490–2. DOI: 10.1056/NEJMp1510079
23. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
24. Chadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889–1894. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
25. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
26. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521–2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
27. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853–1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X
28. Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. ASCO 2017. Abstract 9504.
29. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 6;2:CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2
30. Daud A, Gill J, Kamra S, et al. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*. 2017 Jan 4;10(1):3. DOI: 10.1186/s13045-016-0369-8
31. O'Reilly A, Larkin J. The safety of nivolumab for the treatment of metastatic melanoma. Expert Opinion on Drug Safety. 2017;16(8):955–961.
32. Martin-Liberal J, Kordbach T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(6): 957–964. DOI: 10.1517/14740338.2015.1021774
33. Постановление правительства № 871 от 28 августа 2014 г. «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Postanovlenie pravitel'stva № 871 ot 28 avgusta 2014 g. «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi» (In Russ).]
34. da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, et al. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med*. 2017 Jun;6(6):1143–1153. DOI: 10.1002/cam4.1001
35. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002. [Otraslevoj standart «Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 №163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002. (In Russ).]

36. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ehkonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «СЕНКМП» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. № 145-od. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

37. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од [Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzheth v ramkah realizacii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. Utverzhdeny prikazom FGBU «СЕНКМП» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. № 145-od. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

38. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 08.12.2017 № 1492 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov». (In Russ).]

39. Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2581–2587. DOI: 10.1093/annonc/mdx339

40. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014 Feb;32(2): 101–108. DOI: 10.1007/s40273-013-0123-9

41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мекинист, Регистрационный номер: ЛП-002945. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Mekinist, Registracionnyj nomer: LP-002945. (In Russ).] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a1238f4-f6f7-4be3-a2a0-6ec3ac431b5&t=5be84634-5e40-4f27-9803-545d0e92d12b

42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик, Регистрационный номер: ЛП-003464. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Kotellik, Registracionnyj

nomer: LP-003464. (In Russ)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e465149-3b2a-4cee-85f3-c7af4bf2af75&t=dd3b97eaca27-4813-a14e-efb700c07c0d

43. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво, Регистрационный номер: ЛП-004020. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Opdivo, Registracionnyj nomer: LP-004020. (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7560c36a-e8e8-4092-8c46-e85f14a121e4&t=bef8b968-d4be-4ecf-9fef-7367f2fc8bb8

44. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда, Регистрационный номер: ЛП-003972. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Kitruada, Registracionnyj nomer: LP-003972. (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t=fb0e3f6c-5e33-48e4-8bbe-d8a22865cf98

45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тафинлар, Регистрационный номер: ЛП-002274. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Tafinlar, Registracionnyj nomer: LP-002274. (In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d0ae6fe-e01a-4b54-a587-f24c68602031&t=925b4718-2c65-41f8-acfd-ca6790f6eeff

46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф, Регистрационный номер: ЛП-002271. [In Russ).] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=12139647-7ef4-45ae-ab50-ce5380b667d4&t=12e459af-b870-4697-9107-a0ab02b4b09c

47. База данных «Курсор» содержащая консолидированные данные о тендерах и аукционах лекарственных средств. [Baza dannyh «Kursor» soderzhashchaya konsolidirovannye dannye o tenderah i aukcionah lekarstvennyh sredstv. (In Russ).] URL: <http://cursor-is.ru/>

48. Максимова Т., Лукшина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники // *Демоскоп Weekly*. 2010;435-436. [Maksimova T., Lukshina N. Rossijskie pensionery i ih zarubezhnye sverstniki. *Demoskop Weekly*. 2010; 435–436. (In Russ).] URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema03.php>

49. Письмо Минздрава России № 11-8/10/2-8266, ФФОМС N 12578/26/и от 22.12.2016 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Pis'mo Minzdrava Rossii N 11-8/10/2-8266, FOMS N 12578/26/i ot 22.12.2016 «O metodicheskikh rekomendaciyah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya». (In Russ).]