

# Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Курылев А.А.<sup>2</sup>, Балькина Ю.Е.<sup>2</sup>, Проскурин М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт Петербург

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт Петербург

**Резюме.** *Цель.* Определить фармакоэкономическую целесообразность применения вемурафениба в сравнении с дабрафенибом в лечении неоперабельной или метастатической меланомы кожи (МК) у пациентов с BRAF V600 мутацией в условиях РФ с позиции государственной системы здравоохранения и долгосрочной перспективы использования. *Материалы и методы.* Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). При превышении затрат и эффективности одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводили инкрементальный анализ с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratio — ICER). Анализ затрат включал в себя расчёт следующих прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (МК) — затраты на ЛС; стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения; стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме; стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания. Оценивали две медицинские технологии — противоопухолевые схемы в зависимости от выбранного метода: вемурафениб по 960 мг 2 раза в день; дабрафениб по 150 мг 2 раза в день. В основе исследования — математическое моделирование. *Результаты.* Было показано, что применение в терапии метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600 стратегии с использованием вемурафениба было сопоставимо с дабрафенибом по эффективности, однако характеризовалось меньшей стоимостью (на 3,7% ниже), что выражается меньшим коэффициентом эффективности затрат для вемурафениба в сравнении с дабрафенибом: на 7% и 18% по показателям эффективности — медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и средняя продолжительность периода ВБП. *Выводы.* На момент выполнения исследования наиболее целесообразной с экономической точки зрения является стратегия терапии вемурафенибом в сравнении с дабрафенибом. Наибольшее влияние на результаты анализа эффективности затрат оказывает цена препаратов.

**Ключевые слова:** вемурафениб, дабрафениб, меланома, фармакоэкономика

## Health economic analysis of vemurafenib and dabrafenib in patients with metastatic or unresectable melanoma with BRAF V600 mutation.

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Kurylev A.A.<sup>1</sup>, Balykina Y.E.<sup>2</sup>, Poskurin M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — First Pavlov State Medical University of St.Peterburg, St.Peterburg

<sup>2</sup> — St. Petersburg State University, St.Peterburg

**Abstract.** *Aim.* To perform health-economic evaluation of vemurafenib in comparison to dabrafenib in patients with metastatic or unresectable melanoma with BRAF V600 mutation in Russia from the healthcare system perspective. *Materials and methods.* Mathematical modelling and cost effectiveness analysis with cost-effectiveness ratio (CER) calculation were used. If costs and effectiveness of one drug are higher comparing to another incremental cost-effectiveness ration is calculated. We accounted for following direct medical costs: vemurafenib and dabrafenib, diagnostic procedures, hospital stay, outpatient visits, BRAF mutation test, adverse events correction. Two heath technologies were evaluated: vemurafenib 960 mg BID, dabrafenib 150 mg BID. *Results.* In patients with metastatic or unresectable melanoma vemurafenib and dabrafenib have comparative effectiveness,

but vemurafenib total costs were by 3,7% lower. Vemurafenib CER was by 7% and 18% lower comparing to dabrafenib when median and mean PFS, respectively, are used as effectiveness criteria. *Conclusions.* The study shows vemurafenib to be a cost-effective strategy. The cost of drug has the maximum influence on the study results.

**Keywords:** vemurafenib, dabrafenib, melanoma, health economics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

## Введение

Меланома кожи (МК) — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Помимо кожной формы меланомы, составляющей более 90%, существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), оболочек головного и спинного мозга, глазную меланому. В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы кожной формы последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения [1].

Данные современных эпидемиологических исследований показывают стремительный рост заболеваемости МК в разных странах, в том числе и в Российской Федерации (РФ), что позволяет рассматривать этот факт, как общемировую тенденцию. На её долю в мире приходится около 4% всех случаев рака кожи, но до 80% смертельных исходов. Причём, заболевание характерно для людей работоспособного возраста [2—4]. При относительно небольшой заболеваемости в России — 8 639 больных в год, рост МК за последние 10 лет является одним из наиболее высоких. В России заболеваемость МК составляет 6,09 на 100 000 населения, что уступает аналогичному показателю в США, Австралии, Германии, Великобритании, Франции, Италии [5]. В 2012 г. смертность в России от МК составила 3 419 человек. Стандартизованный показатель смертности оказался равным 1,5 на 100 000 населения. Прирост смертности за период 2002—2012 гг. составил 14,7% [1].

В 40—60% случаев меланома кожи ассоциирована с мутациями онкогена BRAF (локализация в геноме клетки 7q34), следствием которых является конститутивная активация серин/треониновой киназы BRAF и, соответственно, митогенного сигнала по пути MAPK/ERK [6, 7]. Около 90% таких мутаций приводят к замене глутамата на валин в кодоне 600 (BRAF V600E); известны и другие активирующие BRAF мутации (например, BRAF V600K, BRAF V600R) [8, 9]. Необходимо отметить, что, согласно результатам первого Всероссийского многоцентрового молекулярно-эпидемиологического исследова-

ния меланомы, в российской популяции пациентов мутации гена BRAF выявлены в 61% опухолей. В исследовании были использованы патоморфологические образцы 1 035 пациентов из всех Федеральных округов РФ [10].

Вемурафениб включён в ряд международных и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению МК в терапии первой линии, в частности в рекомендации NCCN (National comprehensive cancer network — Национальная всесторонняя онкологическая сеть) [11], ESMO — Европейское общество медицинской онкологии [12] и RUSSCO (Russian society of clinical oncology — Российское общество онкологов химиотерапевтов) [1].

## Цель

Определить фармакоэкономическую целесообразность применения вемурафениба в сравнении с дабрафенибом в лечении неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов с BRAF V600 мутацией в условиях РФ с позиции государственной системы здравоохранения и долгосрочной перспективы использования.

## Методология

При методологии клинико-экономического анализа были использованы российские и международные рекомендации [13—18] с расчётом следующих показателей: CER (cost-effectiveness ratio — коэффициент эффективности затрат); ICERs (incremental cost-effectiveness ratios — инкрементальный коэффициент эффективности затрат); BIA (budget impact analysis — анализ влияния на бюджет). Исследование было проведено для анализа эффективности затрат (CEA) с учётом особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации с перспективы системы здравоохранения.

**Стоимость лечения.** Был составлен перечень затрат:

- 1) стоимость лечения основного заболевания (МК) — затраты на ЛС;
- 2) стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения;

- 3) стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме;
- 4) стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию НЯ, вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания.

Затраты на лечение были оценены на основании данных портала [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com) [19], Государственного реестра предельных отпускных цен [20], на основании Постановления Правительства РФ от 28 ноября г. № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016 и 2017 гг.» [21], Генерального тарифного соглашения на 2017 г. (ГТС) [22], официального сайта единой информационной системы в сфере закупок [23].

**Эффективность лечения.** В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам РКИ и мета-анализов.

Основываясь на данных клинических исследований применения указанных медицинских технологий, основным критерием эффективности терапии была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) в месяц.

Для выявления данных для построения модели был проведён систематический анализ литературы.

**Критерии включения в анализ.** В анализ вошли клинические исследования по применению ЛС, используемых в терапии метастатической или неоперабельной МК: вемурафениб (Зелбораф) и дабрафениб (Тафинлар).

**Критерии исключения из анализа.** В анализ не вошли клинические исследования, в которых указанные ЛС использовались в режимах, не подходящих

для терапии метастатической и неоперабельной МК, а также в комбинированной терапии.

**Структура моделей.** Для клинико-экономической оценки ЛС в терапии метастатической или неоперабельной МК была использована модель «дерева принятия решений». При построении модели «дерева принятия решений» опирались на рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [24]. Модель «дерева принятия решений» основана на данных клинических исследований по применению ЛС в режимах, используемых в терапии метастатической или неоперабельной МК у пациентов с мутацией BRAFV600.

На первом этапе фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи пациенту с метастатической или неоперабельной МК. В основу модели были положены крупные РКИ вемурафениба и дабрафениба — BRIM3 [25] и BREAK-3 [26], в которых определяли демографические показатели оцениваемой когорты пациентов и соотношение между стратегиями оказания медицинской помощи. Прямых сравнительных исследований вемурафениба и дабрафениба нами обнаружено не было, по этой причине применяли непрямой метод сравнения. Схематическое представление исследований приведено на рис. 1.

Базовые характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Учитывая идентичные популяции пациентов в исследованиях BRIM3 [25] и BREAK-3 [26] в качестве моделируемой популяции была принята объединённая популяция из двух вышеперечисленных исследований по группе дакарбазина. Расчёт ВБП был произведён непрямой метод по коэффициентам отношения шансов.

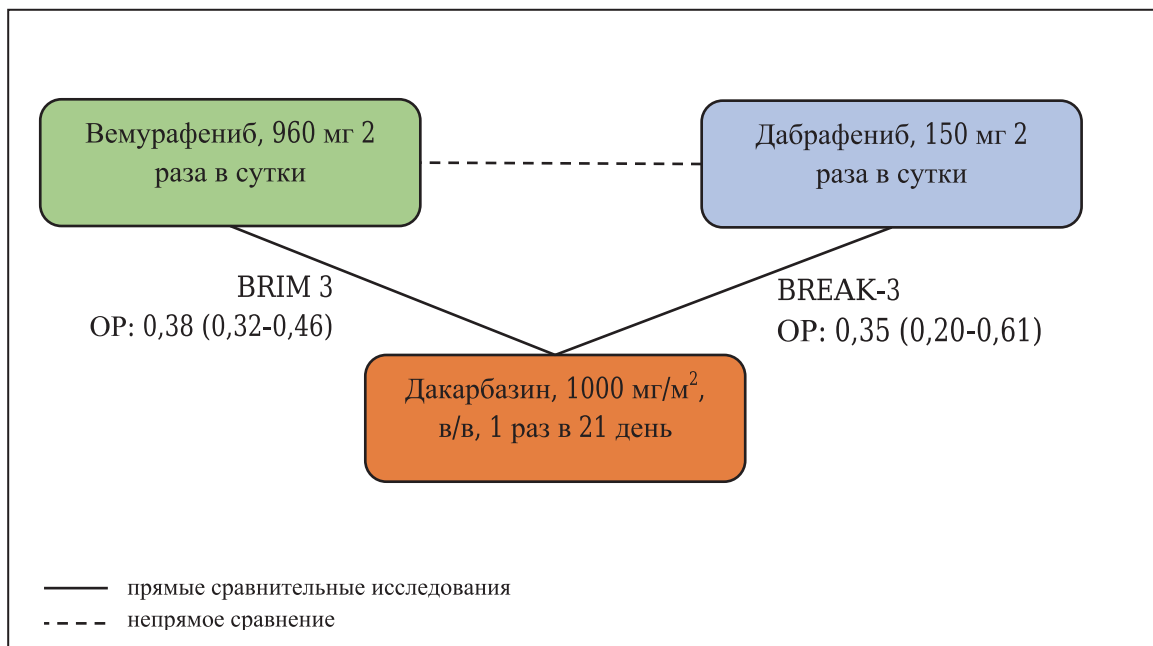


Рис. 1. Схема непрямого сравнительного дизайна

Базовые характеристики пациентов модели в зависимости от режима терапии (по данным исследования BRIM3 [25] и BREAK-3 [26])

Характеристики	Вемурафениб [25]	Дабрафениб [26]
Число пациентов, n	337	187
Средний возраст, лет	56 (47–65)	55,0 (22–93)
Пол, % Мужчины	200 (59%)	112 (60%)
Соматический статус по ECOG, %		
0	229 (68%)	124 (66%)
1	108 (32 %)	62 (33%)
Стадия		
M1a	34 (10%)	23 (12%)
M1b	62 (18%)	34 (18%)
M1c	221 (66%)	124 (66%)
Повышенный уровень лактатдегидрогеназы, n (%)	142 (42 %)	67 (36%)

Примечание: Вемурафениб: вемурафениб по 960 мг 2 раза в день; дабрафениб 150 мг 2 раза в день; ECOG — международная шкала общего состояния онкологического больного

Фармакоэкономическая модель «дерева принятия решений» была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента (рис. 2).

Модель начинали с выбора ЛС терапии метастатической или неоперабельной МК:

- вемурафениб по 960 мг 2 раза в день;
- дабрафениб по 150 мг 2 раза в день.

Далее пациенты входили в цикл Маркова. При этом допускалось, что пациенты получали медицинскую помощь в соответствии с Приказом Минздрава России от 07.11.2012 №604н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)» [27]. Пациенты проходили диагностические процедуры с периодичностью 8 нед, по критериям частоты оценки прогрессирования опухолевого процесса RECIST.

При прогрессировании заболевания терапию первой линии прекращали. Конечным состоянием цикла Маркова считали прогрессирование заболевания. Длительность цикла составила 1 мес, максимальный горизонт моделирования — 12 мес.

Схематическое представление модели «дерева принятия решений» и цикла Маркова для модели пациентов с МК приведены на рис. 2 и 3.

Дополнительно оценивали вероятность развития тех или иных НЯ оцениваемых стратегий терапии с учетом стоимости оказания медицинской помощи, направленной на их купирование.

**Источники данных для математического моделирования.** С помощью оценочной модели определяли стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий при использовании различных стратегий терапии больных с метастатической и неопера-

бельной МК, таких как частота эффективного лечения и частота развития осложнений. В табл. 2 суммированы показатели эффективности терапии первой линии МК у пациентов с мутацией BRAF V600.

В процессе моделирования выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, основываясь на кривых выживаемости Каплан—Мейера для каждой схемы химиотерапии, представленных в РКИ [25, 26, 28], были построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

**Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям.** В основу расчётов стоимости оказания медицинской помощи были положены данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи (Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов») [21] и Генерального тарифного соглашения на 2017 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [22].

1). *Стоимость лечения основного заболевания (МК).*

Расчёт стоимости лечения основного заболевания (неоперабельной и метастатической МК) включал в себя затраты на терапию первой линии химиотерапевтическими ЛС из оцениваемых стратегий.

Расчёт стоимости ЛС сравниваемых стратегий первой линии терапии неоперабельной или метастатической МК проводился исходя из предположения о том, что длительность терапии составляет период от начала терапии до прогрессирования опухолевого процесса и соответствует медиане выживаемости без прогрессирования для каждой из стратегий (табл. 3).

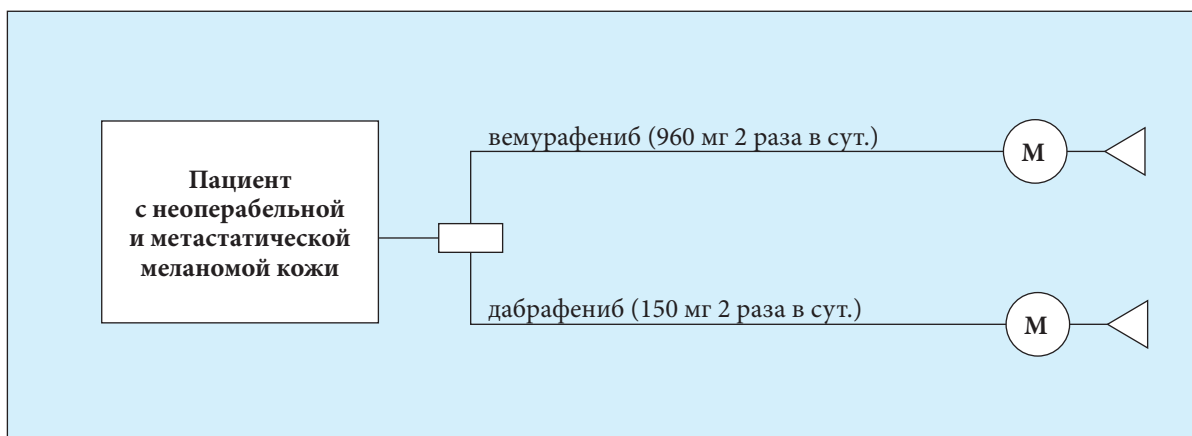


Рис. 2. Модель «дерева принятия решений» для оценки фармакоэкономической эффективности терапии первой линии метастатической или неоперабельной МК

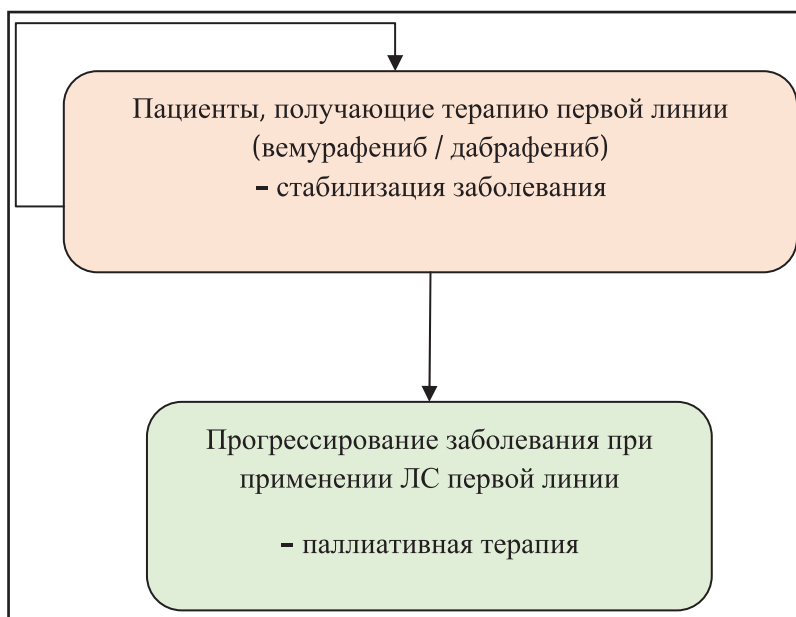


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий химиотерапии первой линии у пациентов с метастатической или неоперабельной МК и мутацией BRAF V600

Таблица 2

Показатели эффективности сравниваемых стратегий [25, 26, 28]

Показатели эффективности	Вемурафениб, n = 337 [25]	Дабрафениб, n = 187 [28]
Медиана общей выживаемости, мес	13,6 [95% ДИ 12,0—15,2]	18,2
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	6,9 [95% ДИ 6,1—7,0]	6,9

Примечание: Вемурафениб: вемурафениб по 960 мг 2 раза в день; дабрафениб 150 мг 2 раза в день; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Стоимость проведения химиотерапии лекарственными средствами

Стратегия терапии	Лекарственное средство (МНН)	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена, руб.*	Доза на 1 месяц терапии, мг	Стоимость 1 месяца терапии, руб.
Вемурафениб	Вемурафениб	Зелбораф	таб. 240 мг № 56	89 974,64	57 600	359 898,56
Дабрафениб	Дабрафениб	Тафинлар	таб. 75 мг № 120	387 626,00	9000	387 626,00

Примечание: МНН — международное непатентованное название.

2). *Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, сопроводительной терапии и диагностических ЛС.*

Стоимость оказания медицинской помощи сформирована на основе перечня услуг для диагностики ответа на терапию из стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение), Приказ Минздрава РФ от 7.11.2012 года №604н.

Для оценки стоимости услуг применялись тарифы на медицинские услуги из ГТС СПб [22]. Общая стоимость услуг составила 872,26 руб. Периодичность проведения диагностических обследований для оценки ответа на терапию, согласно рекомендациям RECIST, была равна 8 нед. Таким образом, за период до прогрессирования для стратегии с использованием вемурафениба, пациенты пройдут обследование 3 раза, и общие затраты на оказание медицинской помощи составят 2 616,78 руб. или 436,13 руб./мес.

3). *Стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме.*

Стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме включала в себя затраты на оборудование, реактивы и другие расходные материалы и составила 16 500 руб. С учётом охвата всей популяции больных с неоперабельной или метастатической меланомой при проведении диагностики стоимость теста, приходящегося на одного пациента с выявленной BRAF-мутацией, составит 27 227 руб. [33]. Доля больных с мутацией BRAF V600 — 60%. При расчётах стоимости диагностики мутации BRAF учитывали тот факт, что компания ЗАО «Рош-Москва» проводит бесплатную диагностику мутации BRAF у пациентов с меланомой кожи, располагая при этом собственным оборудованием и необходимыми расходными материалами.

4). *Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ.*

Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения ЛС первой линии терапии неоперабельной и метастатической МК складывали из стоимости ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ. При расчёте стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени тяжести (1—2-й степени) необходимо амбулаторное лечение, предусмотренное в ГТС [22] по соответствующей нозологии или клиническому состоянию. НЯ тяжёлой степени (3-й или 4-й степени) сопровождалась госпитализацией пациента. При отсутствии достоверных данных о порядке оказания медицинской помощи и длительности госпитализации при ос-

ложнениях химиотерапевтического лечения указана средняя длительность госпитализации по сходным КСГ (клинико-статистическая группа) [22].

**Анализ затраты-эффективность.** Стоимость болезни был оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она являлась «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводили инкрементальный анализ.

**Анализ чувствительности.** Многосторонний анализ чувствительности был проведён, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям таких ключевых параметров, как эффективность ЛС и затраты. Изменение каждого параметра проводили в интервале  $\pm 25\%$  от полученного результата.

## Результаты

**Основной сценарий.** В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий.

По результатам моделирования определяли эффективность. В качестве критерия эффективности выступала выживаемость без прогрессирования (ВБП), мес.

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 мес. На рис. 4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 4, при горизонте моделирования 1 год наибольшие ПЗ были при применении стратегии дабрафениба — 2 904 461 руб. Суммарные затраты при использовании вемурафениба были на 3,7% меньше и составили 2 799 298 руб. в расчёте на одного пациента. При этом разница возникла вследствие различной стоимости курса ЛС.

Исходя из представленных на рис. 4 данных, при рассмотрении стратегий в целом процентные соотношения составляющих ПЗ на терапию в группах, рассматриваемых ЛС вемурафениба и дабрафениба, были схожи: доля затрат на ЛС в случае применения стратегии вемурафениба составляла 97%, аналогичная доля затрат при использовании дабрафениба была 96%. В обеих группах сравнения около 2% от затрат на терапию приходилось на коррекцию НЯ.

Стратегии применения вемурафениба и дабрафениба обладали одинаковыми значениями медианы ВБП — 6,9 мес ВБП (табл. 3), однако средняя продолжительности периода ВБП составила для вемурафениба и дабрафениба 8,3 мес и 7,3 мес, соответственно.

Итоги анализа эффективности затрат для терапии различных стратегий представлены на рис. 5 и в табл. 4.

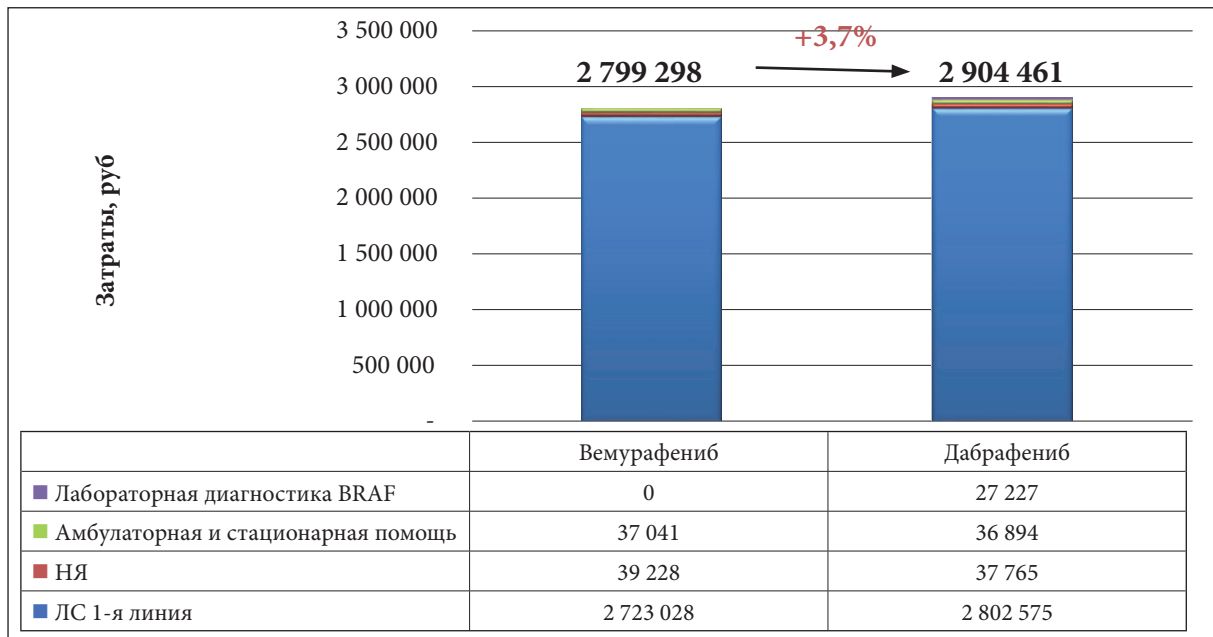


Рис. 4. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год

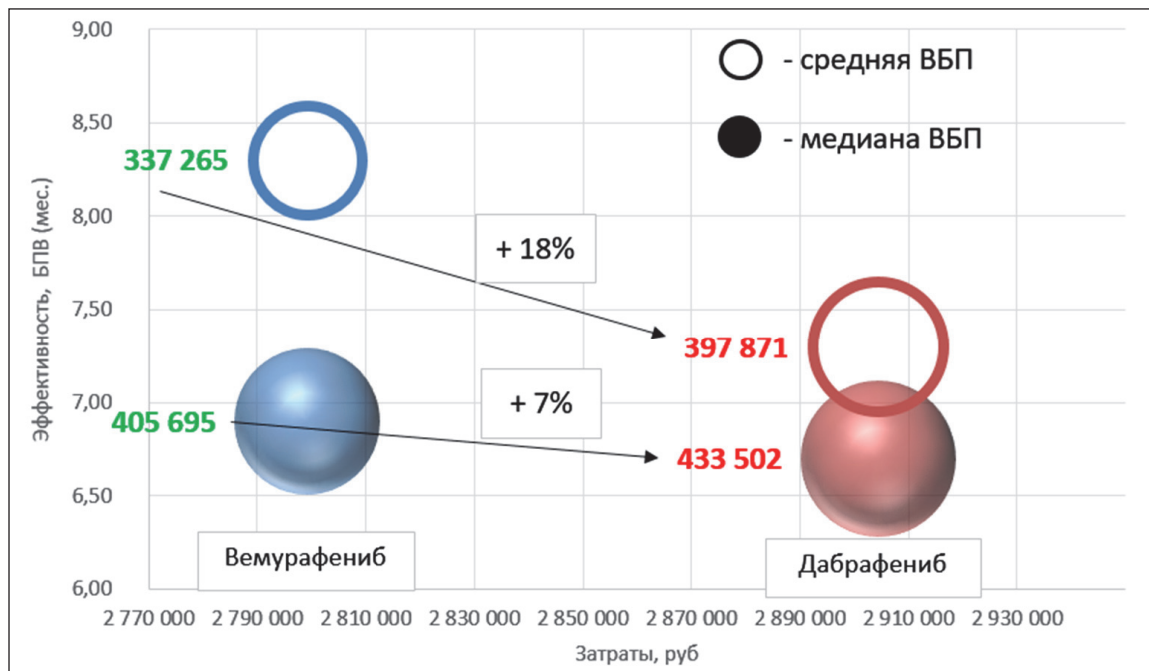


Рис. 5. Результаты анализа эффективности затрат

Таблица 4

Результаты анализа эффективности затрат

Стратегия терапии	Медиана БПВ, мес	CER, руб.	Средняя ВБП, мес	CER, руб.
Вемурафениб	6,90	405 695	8,30	337 265
Дабрафениб	6,70	433 502	7,30	397 871

Примечание: БПВ — выживаемость без прогрессирования; CER — cost-effectiveness ratio.

Как видно исходя из данных рис. 5 и табл. 4 коэффициенты эффективности затрат, отражающие стоимость терапии одного месяца до момента прогрессирования, ниже для стратегии вемурафениб в сравнении с дабрафенибом: на 7% и 18% по показателям эффективности — медиана ВВП и средняя продолжительность периода ВВП.

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛП. В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛП было показано, что результаты анализа эффективности затрат наиболее зависимы от цены вемурафениба и дабрафениба.

### Обсуждение полученных данных

В Российской Федерации фармакоэкономический анализ применения таргетных препаратов при метастатической или неоперабельной меланоме проводится не впервые. Ранее *Колбиным А.С. и соавт.* было проведено фармакоэкономическое сравнительное исследование препаратов вемурафениб и дакарбазин [29], которое продемонстрировало большую эффективность и большую стоимость вемурафениба в сравнении с дакарбазином. Прирост затрат составил 2 876 716 руб. при приросте эффективности 5,3 по показателю «ВВП, мес». Соответствующий коэффициент ICER для стратегии вемурафениб составил 542 777 руб./мес. Позднее сравнительное фармакоэкономическое исследование вемурафениба и дабрафениба было проведено *Куликовым А.Ю. и соавт.* [30], которые показали меньшие затраты на терапию дабрафенибом в сравнении с вемурафенибом при сопоставимых значениях показателей эффективности.

В настоящем исследовании мы рассчитали стоимость 1 мес терапии дабрафенибом на уровне 287 626,00 руб./мес, что ниже по сравнению с данными, полученными *Куликовым А.Ю. и соавт.* [30] — 353 920,00 руб./мес. Однако наибольшие различия в оценке стоимости 1 мес терапии были характерны для стратегии вемурафениб: так, в настоящем исследовании стоимость одного месяца терапии вемурафенибом составила 359 898,56 руб./мес, в ранее проведённом исследовании *Колбина А.С. и соавт.* [29] — 375 701,53 руб./мес, тогда как в работе *Куликова А.Ю. и соавт.* — 490 055,00 руб./мес, что на 36% выше наших оценок. Разница в стоимости терапии 1 мес в первую очередь определяется существенным влиянием на результаты фармакоэкономических иссле-

дований цены препаратов, что подчёркивается всеми авторами [29, 30].

### Выводы

1. На момент выполнения исследования наиболее целесообразной с экономической точки зрения является стратегия терапии вемурафенибом в сравнении с дабрафенибом, т.к. для неё характерны меньшие суммарные прямые медицинские затраты (на 3,7% ниже) при сопоставимой эффективности.
2. Для терапии вемурафенибом характерны наименьшие показатели эффективности затрат в сравнении с дабрафенибом: на 7 и 18% по показателям эффективности — медиана ВВП и средняя продолжительность периода ВВП.
3. Наибольшее влияние на результаты анализа эффективности затрат оказывает цена препаратов.
4. Для наиболее точной клинико-экономической оценки лекарственных средств, применяемых для терапии метастатической меланомы необходимо построение максимально полной модели заболевания с учётом общей выживаемости и последних данных по безопасности применяемых препаратов.

### Ограничения исследования

На момент выполнения анализа в международных [11] и российских [1, 31] рекомендациях по лечению метастатической меланомы наиболее эффективной при наличии мутации BRAF V600 признаётся комбинированная терапия: вемурафениб+кобиметиниб или дабрафениб+траметиниб. Для терапии при отсутствии мутации BRAF V600 рекомендованы иммунопрепараты: ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб. В настоящем исследовании мы не проводили сравнительной оценки комбинированной таргетной терапии и иммунотерапии метастатической меланомы, что может рассматриваться как ограничение исследования, тем не менее, по данным Европейского общества медицинской онкологии, в странах Восточной Европы любую таргетную терапию получает 26% пациентов [32] с метастатической меланомой, что связано с невозможностью возмещения затрат на терапию бюджетами здравоохранения. Таким образом, ввиду нерешённых проблем возмещения затрат на таргетную терапию больных метастатической меланомой кожи, сравнительный анализ таргетных препаратов в монотерапии не теряет своей актуальности.



Литература

1. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи. Злокачественные опухоли. 2016; 4. Спецвыпуск 2: 176—185
2. Patel P.M., Suciu S., Mortier L. et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18302). *European Journal of Cancer*. 2011;47:1476148.
3. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics. 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:220—41.
4. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:10—29.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016; 236.
6. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 (6892): 949—54.
7. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2135—47.
8. El Osta H., Falchook G., Tsimberidou A. et al. BRAF mutations in advanced cancers: clinical characteristics and outcomes. *PLoS One*. 2011; 6: e25806.
9. Amanuel B., Grieu F., Kular J. et al. Incidence of BRAF p.Val600Glu and p.Val600Lys mutations in a consecutive series of 183 metastatic melanoma patients from a high incidence region. *Pathology*. 2012; 44:357—9.
10. Франк Г.А., Имянитов Е.Н., Завалишина Л.Э. и соавт. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии*. 2014; 3.
11. NCCN Practical guidelines. Электронный ресурс. URL: <http://www.nccn.org>
12. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23: Suppl 7: vii86—91.
13. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
14. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). М: Ньюдиамед, 2004; 404.
15. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. / Под. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013; 42.
16. Walley T., Hauxoh A., Boland A. *Pharmacoeconomics* — Elsevier Health Sciences. 2004; 216.
17. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. *Cost-effectiveness in Health and Medicine* — New York: Oxford University Press, 1996; 425.
18. Mauskopf J.A. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis, *Value in Health*. 22007;10(5):336-347.
19. Электронный ресурс URL: [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com).
20. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
21. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 г. и на плановый период 2018 и 2019 годов»
22. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
23. Официального сайта единой информационной системы в сфере закупок. Электронный ресурс. URL:<http://zakupki.gov.ru>
24. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003; 6 (1): 9—17.
25. McArthur G.A. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15 (3): 323—332.
26. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9839): 358—65.
27. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 604н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)».
28. Larkin J. et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicenter, safety study. *Lancet, Oncol*. 2014; Published online in February 27.
29. Колбин А.С., Курылев А.А., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600. *Фармакоэкономика теория и практика*. 2015; 3: 4: 15—27.
30. Куликов А.Ю., Почуприна А.А. / Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата дабрафениб у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой кожи с мутацией гена BRAF V600. *Фармакоэкономика теория и практика*. 2016; 4: 1: 102—108.
31. Алиев М.Д., Боян Б.Ю., Демидов Л.В., Иванов С.М., Самойленко И.В., Трофимова О.П., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи. Ассоциация онкологов России. Электронный ресурс. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/21vz-rek.pdf>
32. ESMO 2016 Press Release: Thousands of Melanoma Patients in Europe Have no Access to New Life Saving Drugs. Электронный ресурс. URL:<http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Thousands-of-Melanoma-Patients-in-Europe-Have-no-Access-to-New-Life-Saving-Drugs>
33. По внутренним данным ЗАО «Рош-Москва»