

## ОБЗОР ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ЗА ПЕРИОД 2017–2023 ГГ.

К.А. Кокушкин<sup>1</sup>, М.В. Журавлева<sup>2,3</sup>, М.Ю. Бяхов<sup>4</sup>, Е.А. Лучинин<sup>5</sup>, Е.В. Лучинина<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>Центр амбулаторно-онкологической помощи, ГБУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутова», Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

При анализе фармакоэкономических исследований лечения меланомы кожи, проведенных в различных странах, наиболее приемлемыми вариантами терапии, с точки зрения увеличения продолжительности жизни с поправкой на качество, являются комбинации вемурафениб+кобиметиниб и энкорафениб+биниметиниб, но, согласно клиническим рекомендациям Национальной объединенной онкологической сети (NCCN), США, версия 2.2023 – «Меланома: Кожная», не для адьювантной терапии. При этом ценным инструментом для получения сведений о качестве жизни пациентов могут стать социальные сети. Комбинация атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб показала наибольшую клиническую эффективность в лечении у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF и может быть рекомендована для фармакотерапии при условии снижения цены на препараты. При сравнении комбинаций различных препаратов с монотерапией у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с положительной мутацией BRAF V600 было показано, что терапия ниволумаб+ипилимумаб экономически не эффективна по сравнению с монотерапией ниволумабом, а комбинация дабрафениб+траметиниб, наоборот, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента по сравнению с вемурафенибом и является более рентабельной. При сравнении различных вариантов монотерапии было показано, что пембролизумаб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни, но связан с увеличением затрат по сравнению с ипилимуабом. Предполагаемый дополнительный коэффициент экономической эффективности является приемлемым для большинства Европейских стран, так как не превышает порог готовности платить. В России для выявления наиболее экономически эффективного лечения различных вариантов течения меланомы необходимо провести масштабные фармакоэкономические исследования как различных комбинированных схем между собой, так и их сравнение с монотерапией. При этом важно учесть траты на коррекцию нежелательных побочных реакций лекарственных средств, так как они вносят значительный вклад в структуру прямых затрат. Разработка инновационных препаратов для лечения меланомы идет быстрыми темпами, однако доступ к этим лекарственным средствам ограничен из-за их высокой стоимости. Необходимо найти пути разработки лекарств, ориентированных на пациента, и варианты возмещения расходов.

**Ключевые слова:** меланома, обзор, фармакоэкономика, фармакоэкономические исследования меланомы, «затраты-эффективность», клинко-экономические исследования, оценка медицинских технологий.

**Для цитирования:** Кокушкин К.А., Журавлева М.В., Бяхов М.Ю., Лучинин Е.А., Лучинина Е.В. Обзор фармакоэкономических исследований лечения меланомы за период 2017–2023 гг. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):36-44. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44

**Контактное лицо:** Константин Александрович Кокушкин, kokushinka@gmail.com.

## REVIEW OF PHARMACOECONOMIC STUDIES OF MELANOMA TREATMENT FOR THE PERIOD 2018–2023

К.А. Kokushkin<sup>1</sup>, М.В. Zhuravleva<sup>2,3</sup>, М.Ю. Byakhov<sup>4</sup>, Е.А. Luchinin<sup>5</sup>, Е.В. Luchinina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia<sup>4</sup>Center for Outpatient Oncological Care, Central City Clinical Hospital, Moscow, Russia<sup>5</sup>Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

When analyzing pharmacoeconomic studies of the skin melanoma treatment conducted in various countries, the combinations of vemurafenib + cobimetinib and encorafenib + binimetinib are the most acceptable therapy options in terms of increasing life expectancy with adjustments for quality, but, according to the clinical guidelines of the National Joint Oncology Network (NCCN), USA, version 2.2023 – “Melanoma: Cutaneous”, not for adjuvant therapy. At the same time, social networks can be a valuable asset of information about patient's quality of the life. For the patients with advanced melanoma with a BRAF mutation, the combination of atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib indicated the highest clinical effectiveness and can be recommended for pharmacotherapy under condition of drug price reduction. Comparison various drugs combinations with monotherapy for patients with unresectable or metastatic melanoma with a positive BRAF V600 mutation indicated that nivolumab + ipilimumab therapy is not cost-effective in comparison with nivolumab monotherapy, but combination of dabrafenib + trametinib, on the contrary, increases the patient's life expectancy compared to vemurafenib and it's more cost-effective. It was shown that Pembrolizumab to increase life expectancy but it's associated with increased costs compared to ipilimumab when comparing different monotherapy options. The assumed additional cost-effectiveness factor is acceptable for most European countries, because it does not exceed the “willingness to pay” threshold. It is necessary to conduct large-scale pharma-economic studies in order to identify the most cost-effective treatment for Russia for various variants of the course of melanoma, both of various combined regimens with each other, and their comparison with monotherapy. It is important to take into account also the costs of correcting undesirable adverse drug reactions, since they have a significant impact to the structure of direct costs. The development of innovative drugs for the treatment of melanoma is proceeding rapidly, however, access to these drugs is limited due to their high cost. Patient-centred drug development and reimbursement options need to be found.

**Keywords:** melanoma, review, pharmacoeconomics, pharmacoeconomic studies of melanoma, cost-effectiveness analysis, clinical and economic studies, health technology assessment.

**For citation:** Kokushkin K.A., Zhuravleva M.V., Byakhov M.Y., Luchinin E.A., Luchinina E.V. Review of pharmacoeconomic studies of melanoma treatment for the period 2018–2023. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):36–44. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44

**Corresponding author:** Konstantin A. Kokushkin, kokushkinka@gmail.com.

## Введение

Меланома кожи (МК) — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из пигментных клеток кожи меланоцитов [1].

Данное заболевание представляет собой серьёзную проблему, так как является одной из наиболее агрессивных форм онкологических заболеваний и характеризуется высокой летальностью, а также химио- и радиорезистентностью [2].

Возможности лекарственной терапии до недавнего времени были весьма ограничены и не удовлетворяли клиницистов. Объективный ответ (ОО), как правило, был непродолжительным и регистрировался редко [3].

За последние 10 лет произошел существенный прорыв в лечении меланомы кожи, связанный с разработкой и применением таргетных препаратов. Относительно недавно (после 2011 г.) в клиническую практику вошли препараты иммунотерапии и таргетные препараты, которые привели к значительному увеличению общей выживаемости пациентов по сравнению с ранее применявшимися препаратами химиотерапии. Однако существенным недостатком данных препаратов является их высокая стоимость: среди высокочувствительных онкологических

заболеваний одним из самых дорогих является лечение пациентов с МК [4].

В настоящее время в России для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической МК с мутацией гена BRAFV600 зарегистрированы четыре препарата таргетной терапии (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб) и иммунотерапевтические препараты (ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб), которые показаны пациентам с метастатической или неоперабельной МК вне зависимости от наличия какой-либо мутации. Эффективность этих препаратов доказана в проведенных клинических исследованиях, однако при выборе препарата необходимо учитывать безопасность и экономическую выгоду [4].

Согласно клиническим рекомендациям NCCN (Национальная объединенная онкологическая сеть, США), версия 2.2023–«Меланома: Кожная», FDA утвердила показания для назначения иммунотерапии и таргетной терапии BRAF/MEK при меланоме кожи (табл. 1).

С учётом данных крупных клинических исследований наиболее эффективными препаратами для лечения метастатической и нерезектабельной МК являются современные препараты иммунотерапии (ингибиторы PD1 — ниволумаб, ипилиумаб и пембролизумаб), имеющие приемлемый профиль безопасности [15], а

Таблица 1

**Утвержденные FDA показания к применению иммунотерапии и таргетной терапии  
BRAF/MEK при меланоме кожи  
(NCCN Guidelines Version 2.2023 Melanoma: Cutaneo<sup>1</sup>)**

Препараты	Лечение метастатической или нерезектабельной меланомы	Адьювантная терапия
<i>Ингибиторы иммунных контрольных точек</i>		
Ипилимумаб <sup>2</sup>	Нерезектабельная или метастатическая меланома	Меланома кожи с патологическим вовлечением регионарных лимфатических узлов более 1 мм, у которых проведена полная резекция, в том числе тотальная лимфаденэктомия
Ниволумаб <sup>3,4</sup>	Нерезектабельная или метастатическая меланома	Меланома с поражением лимфатических узлов после полной резекции
Пембролизумаб <sup>5,6</sup> [5]	Нерезектабельная или метастатическая меланома	Меланома с поражением лимфатических узлов после полной резекции
Ниволумаб/Ипилимумаб <sup>7,8</sup> [6, 7, 8, 9]	Нерезектабельная или метастатическая меланома	Не одобрено FDA
<i>Таргетная BRAF-терапия</i>		
Дабрафениб <sup>9</sup> [10]	Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E-мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA	Не одобрено FDA
Вемурафениб <sup>10</sup>	Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E-мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA	Не одобрено FDA
<i>Комбинации BRAF/MEK</i>		
Дабрафениб/траметиниб <sup>11,12</sup> [11, 12]	Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA	Меланома с мутациями BRAF V600E или V600K, подтвержденная тестом, одобренным FDA, и вовлечением лимфатических узлов после полной резекции
Вемурафениб/кобиметиниб <sup>13,14</sup>	Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA	Не одобрено FDA
Энкорафениб/биниметиниб <sup>14,15</sup> [13, 14]	Нерезектабельная или метастатическая меланома с BRAF V600E мутацией, подтвержденная тестом, одобренным FDA	Не одобрено FDA

<sup>1</sup> The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 2.2023 © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2023. URL: <https://www.nccn.org/>. (Доступно на 24.06.2023).

<sup>2</sup> E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023).

<sup>3</sup> Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2019. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023).

<sup>4</sup> ClinicalTrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-IIIC Melanoma That Can Be Removed by Surgery. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155>. (Доступно на 24.06.2023).

<sup>5</sup> Merck & Co., Inc. Prescribing information: KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2019. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023).

<sup>6</sup> ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-

716/KEYNOTE-716). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836>. (Доступно на 24.06.2023)

<sup>7</sup> E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s096lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023).

<sup>8</sup> Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2019. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023).

<sup>9</sup> GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023)

<sup>10</sup> Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202429s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s016lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023).

<sup>11</sup> GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf). (Доступно на 24.06.2023)

также комбинация ингибиторов BRAF/MEK — дабрафениб/траметиниб. Данные препараты могут применяться у пациентов независимо от наличия мутации BRAF [12].

В доступных источниках был проведён поиск работ по оценке современных подходов к фармакоэкономическим исследованиям различных форм меланомы кожи в мире и в России.

### Материалы и методы

1. Электронная база данных “PubMed” ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)).
2. Кокрейновская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Database of Systematic Reviews и The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)).
3. <https://russia.cochrane.org/ru/home>.
4. Российская информационно-аналитическая система eLIBRARY.ru (<https://elibrary.ru/defaultx.asp>).
5. Поисковый ресурс “GoogleScholar” (<https://scholar.google.com/>).
6. Web of Science: <https://mjl.clarivate.com/search-results>.
7. Scopus: <https://www.scopus.com/home.uri>.
8. База данных “Science Direct”: <https://www.sciencedirect.com/>.

Даты выполнения поиска в источниках — 19 мая 2023 г., 24 июня 2023 г. Дата последнего поиска — 28.06.2023 г.

Поиск осуществлялся по следующим запросам: «меланома», «фармакоэкономика», «фармакоэкономические исследования меланомы», «затраты-эффективность», «клинико-экономические исследования», “Cost-Effectiveness Analysis”, “health technology assessment”, “melano-

ma”, “pharmacoeconomics”, “pharmacoeconomic studies of melanoma”, “clinical and economic studies”.

### Результаты

При анализе экономической эффективности лечения меланомы в различных странах выявлены схожие подходы к фармакотерапии и оценкам медицинских технологий. Французские исследователи Маргерит Кандель с соавт. [16] в 2022 г. провели анализ экономической эффективности вариантов терапии меланомы у пациентов с мутацией BRAF и с «диким» типом. Монотаргетная терапия (ТТ) анти-PD1 в популяции с мутацией BRAF была менее дорогой, в то время как комбинированная битаргетная терапия (ингибиторы BRAF/MEK: вемурафениб+кобиметиниб, дабрафениб+траметиниб и энкорафениб+биметиниб) имела прирост коэффициента эффективности затрат (ICER) 180 441 евро/QALY. Препараты, входящие в данные комбинации, отличаются высокой стоимостью и превышают цену цитотоксической химиотерапии иногда до 1000 раз.

Что касается популяции BRAF «дикого» типа, то комбинация ипилимумаб+ниволумаб для терапии 1-й линии оказалась слишком дорогой и неэффективной [8]. Предпочтение у таких больных следует отдавать анти-PD1 препаратам (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб).

Ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой (ММ), несмотря на клиническую эффективность в качестве монотерапии второй линии, не является экономически эффективным в реальных условиях, как это предполагалось с точки зрения оценки медицинских технологий (ОМТ) при обычных порогах готовности платить [17].

Низкая экономическая эффективность комбинации ниволумаба с ипилимумабом была показана в Американском исследовании Анна О., Данг М. Тран с соавт., в котором данная комбинация изучалась в сравнении с монотерапией для первой линии лечения метастатической меланомы в США. Комбинированная терапия ниволумаб+ипилимумаб требовала более высоких затрат по сравнению с монотерапией этими препаратами — 454 092 доллара США за год жизни с поправкой на качество [QALY] при пороге готовности платить 100 000 долларов США за QALY. Комбинированная терапия ниволумаб+ипилимумаб экономически неэффективна по сравнению с монотерапией ниволумабом, которая оказалась наиболее экономически выгодным вариантом [18].

<sup>12</sup> GlaxoSmithKline. Prescribing information: MEKINIST (trametinib) tablets, for oral use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/204114Orig1s009bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114Orig1s009bl.pdf). (Доступнона 24.06.2023).

<sup>13</sup> Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202429s016bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s016bl.pdf). (Доступнона 24.06.2023).

<sup>14</sup> Genentech, Inc. Prescribing information: COTELLIC (cobimetinib) tablets, for oral use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206192s002bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206192s002bl.pdf). (Доступнона 24.06.2023).

<sup>15</sup> Array BioPharma Inc. Prescribing information: MEKTOVI (binimetinib) tablets, for oral use. 2018. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210498bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210498bl.pdf). (Доступнона 24.06.2023).

<sup>16</sup> Array BioPharma Inc. Prescribing information: BRAFTOVI (encorafenib) capsules, for oral use. 2019. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/210496s001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210496s001bl.pdf). (Доступнона 24.06.2023).



Следующая проблема, которая заинтересовала исследователей, — сравнение экономической эффективности ниволумаба и пембролизумаба. Такое исследование было проведено в 2018 г. Бразильскими учеными Кассия Рита Перейра да Вейга с соавт. [19]. В целом несмотря на то, что клиническая эффективность ниволумаба и пембролизумаба подтверждена многими научными работами, в отношении экономической эффективности этих анти-PD-1 препаратов опубликованные исследования показывают противоречивые результаты. Выявленные различия говорят о том, что расходы на здравоохранение для больных МК сильно различаются от страны к стране и зависят от типа опухоли.

В исследовании Цай С., Юнуса И. и Тархини А. (2021 г.) изучали комбинацию атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб по сравнению с двойной схемой вемурафениб+кобиметиниб [20]. Прирост коэффициента экономической эффективности (ICER) составил 271 669 долларов за QALY и обеспечил дополнительные 3,267 QALY, что считается экономически неэффективным при пороге готовности платить в 150 000 долларов за QALY. Эти данные свидетельствуют о том, что схема атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб обеспечивает значительную выживаемость по сравнению с комбинацией вемурафениб+кобиметиниб. Однако для того, чтобы рекомендовать эту схему, необходимо снижение цены на препараты.

Эти данные были подтверждены в следующем Китайском исследовании Си Ни Ли, Сяо-мин Ван с соавт. 2023 г. [21], где сравнивались ингибиторы иммунных контрольных точек и таргетные методы лечения у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF. Стоимость курса лечения была выражена в долларах США в ценах 2021 г. с учётом ставки дисконтирования в 3%. Продолжительность курса лечения указана в графе «годы жизни» в таблице 2. Общие затраты сравниваемых схем были рассчитаны на основе доллара США за 2021 г., а

затем дисконтирована по ставке в 3% годовых. Из четырёх сравниваемых подходов к терапии комбинация атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб была наиболее клинически эффективна, а комбинация вемурафениб+кобиметиниб — наиболее дешевым вариантом. Прирост коэффициента эффективности затрат (ICER) составил 325 113 долларов США/QALY для комбинации дабрафениб+траметиниб по сравнению с вемурафенибом+кобиметинибом и 2 247 500 долларов США/QALY для атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб в сравнении с дабрафениб+траметиниб. Комбинация энкорафениб+биниметиниб также показала свою экономическую эффективность и доминировала над комбинацией атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб с дополнительными 0,10 QALY. Результаты исследования представлены в таблице 2.

При анализе экономической эффективности комбинации дабрафениб+траметиниб в сравнении с монотерапией вемурафенибом в качестве первой линии у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с положительной мутацией BRAF V600 в исследовании, проведенном в 2021 г. в Китае Тяньфу Гао, Цзя Лю, Цзин Ву, [22] было показано, что комбинация дабрафениб+траметиниб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента на 0,95 года по сравнению с вемурафенибом (3,03 против 2,08) и прирост QALY на 1,09 (2,48 против 1,39) при дополнительных затратах в размере 3833 долларов США. Дополнительный коэффициент эффективности затрат (ICER) составил 3511 долларов США за QALY при пороговом значении готовности платить 33 357 долларов США за QALY в Китае в 2020 г.

Всемирное общество меланомы и Европейская ассоциация дерматонкологов провели веб-опрос о доступности рекомендуемых методов лечения метастатической меланомы первой линии в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. Опрос был проведён среди

Таблица 2

**Экономическая эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек и таргетной терапии у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF [21]**

Препараты	Общая стоимость, USD	Годы жизни	QALY, годы жизни с поправкой на качество	ICER, дополнительный коэффициент экономической эффективности
Вемурафениб+кобиметиниб	353 457	2,34	1,96	Доминирует
Энкорафениб+биниметиниб	588 988	2,64	2,22	Доминирует
Дабрафениб+траметиниб	455 573	2,72	2,28	325 113
Атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб	683 381	2,83	2,38	2 247 500

экспертов по меланоме из 27 европейских стран, а также США, Китая, Австралии, Аргентины, Бразилии, Чили и Мексики в период с 1 сентября 2017 г. по 1 июля 2018 г. Согласно суммарным данным, полученным Л. Кандольф Секулович, Дж. Го и С. Агарвала [23], было показано, что большой процент пациентов имеет ограниченный доступ к инновационным лекарствам от метастатической меланомы. Расчётное количество таких пациентов из стран, включённых в исследование, составило 13768 человек.

На протяжении последних лет клинико-экономические исследования фармакотерапии меланомы проводятся и в Российской Федерации, что с учётом высокой стоимости препаратов, крайне важно для оптимизации лечения и экономии бюджетных средств [24]. Так, в 2017 г. Колбиным А.С. был проведён фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Было показано, что применение в терапии метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600 вемурафениба по эффективности было сопоставимо с дабрафенибом, но было менее затратным (ниже на 3,7%), что подтверждено меньшим коэффициентом эффективности затрат. Предпочтительной, с экономической точки зрения, является терапия вемурафенибом в сравнении с дабрафенибом [25].

В 2018 г. в исследовании Белоусова Д.Ю., Чеберды А.Е. с соавт. был проведён анализ «затраты-эффективность» (CEA) и влияния на бюджет (BIA) применения ингибитора PD-1 пембролизумаба в сравнении с ниволумабом и комбинацией ингибиторов BRAF/MEK первой линии терапии ММ. Было показано, что при увеличении доли пембролизумаба до 50% и уменьшении использования ингибиторов BRAF/MEK позволит сэкономить до 1 507,5 млн рублей бюджетных денег (26,4%) [26].

Клинико-экономический анализ включения рекомбинантного человеческого интерферона-гамма в комплексную терапию меланомы был проведён С.Л. Плавинским и П.И. Шабалкиным (2020). Количество дополнительных лет жизни с поправкой на качество (QALY) составило 0,402 при включении интерферона-гамма в химиотерапию и сопровождалось увеличением продолжительности жизни на 7,2 месяца при стоимости 52 528 рублей за добавленный месяц жизни. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 4,8 месяца. Это позволило сделать вывод о том, что включение рекомбинантного человеческого интерферона в комплексную терапию меланомы кожи сопровождается увеличением продолжительности качественной жизни и замедляет выход из состояния без про-

грессирования с незначительным увеличением расходов бюджета [27].

В исследовании 2022 г. И.С. Крысанова, Е.В. Макаровой и В.Ю. Ермаковой была проведена фармакоэкономическая оценка применения тройной комбинации препаратов атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб в сравнении с препаратами ниволумаб+ипилимумаб для терапии МК с мутацией BRAF с применением метода «затраты-эффективность» и анализа «влияние на бюджет».

По результатам исследования было показано, что общие затраты на курс лечения больного при выборе тройной комбинации были ниже в сравнении с комбинацией ниволумаб+ипилимумаб (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница составила 1 154 113,21 руб. Данные расчёты были подтверждены при анализе «затраты-эффективность», где в качестве единицы эффективности использовался показатель год жизни без прогрессирования. Расчётный коэффициент составил 5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб., разница — 3 242 200,09 руб. Анализ «влияние на бюджет» показал возможность снижения затрат на 8 655 849,11 руб. при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию ниволумаб+ипилимумаб, с 95 до 80% [28].

Ещё одно исследование было проведено в 2023 г. Шах-Пароньянц Ю.С., Чепоровым С.В. с соавт. и направлено на сравнительный анализ эффективности применения в монорежиме иммуноонкологических и таргетных препаратов в первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи при наличии BRAF мутации. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа (n = 18) получала иммунотерапию первой линии в монорежиме, во второй группе (n=43) пациентам проводилась таргетная терапия первой линии. В результате исследования было показано, что лечение иммунотерапевтическими препаратами не уступает по эффективности применению таргетных препаратов. Одновременно с этим в среднесрочной перспективе иммунотерапия является более эффективной, что отражается на увеличении общей выживаемости на 8,7 месяца [29]. Результаты данного исследования могут быть применены для дальнейших фармакоэкономических расчётов.

## Заключение

Таким образом, при анализе фармакоэкономических исследований лечения мелано-

мы кожи, проведённых в различных странах, наиболее приемлемыми вариантами терапии с точки зрения увеличения продолжительности жизни с поправкой на качество являются комбинации вемурафениб+кобиметиниб и энкорафениб+биниметиниб. Ценным инструментом для оценки качества жизни пациентов на фоне терапии могут стать социальные сети<sup>17</sup>. Однако, согласно клиническим рекомендациям Национальной объединённой онкологической сети (NCCN, США, версия 2.2023 – «Меланома: Кожная»), данные комбинации не одобрены FDA (Food and Drug Administration) в качестве адъювантной терапии<sup>18</sup>. Комбинация атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб показала наибольшую клиническую эффективность лечения у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF и может быть рекомендована при условии снижения цены на препараты. При сравнении комбинаций различных препаратов с монотерапией у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с положительной мутацией BRAF V600 было показано, что терапия ниволумаб+ипилимумаб экономически неэффективна по сравнению с монотерапией ниволумабом, а комбинация дабрафениб+траметиниб, наоборот, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента по сравнению с вемурафенибом и является более рентабельной. При сравнении различных вариантов монотерапии было показано, что пембролизумаб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни, но является связанным с увеличением затрат по сравнению с ипилимунабом. Предполагаемый дополнительный коэффициент экономической эффективности является приемлемым для большинства Евро-

пейских стран, так как не превышает порог готовности платить.

Несмотря на схожие подходы к фармакотерапии и оценкам медицинских технологий при анализе экономической эффективности лечения меланомы в различных странах, регуляторные, экономические и эпидемиологические различия означают, что расходы на здравоохранение для онкобольных сильно различаются от страны к стране и зависят от типа опухоли [19].

Согласование методологических требований к фармакоэкономическим исследованиям остается важным для облегчения совместной оценки медицинских технологий (ОМТ) в рамках регионального сотрудничества в Европе. Внедрение общих правил принятия решений может быть более важным, чем попытка согласования правил, касающихся методологических подходов к ОМТ [30]. Доступ к инновационным лекарственным средствам коррелирует как с фармакоэкономическими данными, так и с показателями работы системы здравоохранения. Существуют большие расхождения в лечении метастатической меланомы во всем мире.

В России для выявления наиболее экономически эффективного лечения различных вариантов течения меланомы необходимо провести масштабные фармакоэкономические исследования различных комбинированных схем между собой, а также сравнить их с монотерапией. При этом важно учесть траты на коррекцию нежелательных побочных реакций лекарственных средств, так как они вносят значительный вклад в структуру прямых затрат [31]. Разработка инновационных препаратов для лечения меланомы идёт быстрыми темпами, однако доступ к этим лекарственным средствам ограничен из-за их высокой стоимости. Необходимо найти пути разработки лекарств, ориентированных на пациента, и варианты возмещения расходов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации Меланома кожи и слизистых оболочек. 2020.
2. Жуковец А.Г. Современные принципы и перспективы лечения меланомы кожи. Онкологический журнал. 2015;9(4):69-76. eLIBRARY ID: 26153038
3. Корман Д.Б. Эволюция лекарственной терапии меланомы. Вопросы онкологии. 2017;63(3):358-367. eLIBRARY ID: 29435692
4. Полякова К.И., Холонья-Волоскова М.Э., Бяхов М.Ю., Ермолаева Т.Н., Фисун А.Г., Дубовцева В.А. и др. Сравнительный анализ стоимости лекарственной терапии самых высокозатратных онкологических заболеваний в городе
5. Москве. Злокачественные опухоли. 2018;8(2):12-20. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-12-20
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018;379(22):2185. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
7. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B,



- Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*. 2018;24(11):1655–1661. doi: 10.1038/s41591-018-0198-0.
8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480–1492. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e668. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018;19(11):e581. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
  9. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, Segal NH, Lesokhin A, Atkins MB, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):391–398. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2850.
  10. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):181–193. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30015-9.
  11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
  12. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):667–673. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1025.
  13. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603–615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
  14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315–1327. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2.
  15. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522–30. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015;16(6):e262. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e223. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
  16. Kandel M, Bardet A, Dalle S, Allayous C, Mortier L, Guillot B, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Sequential Treatment Strategies for Advanced Melanoma in Real Life in France. *Curr Oncol*. 2022;29:9255–9270. doi: 10.3390/curroncol29120725
  17. Lu B, Dai WF, Croxford R, Isaranuwachai W, Beca J, Menjak IB, et al. Cost-effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: A real-world population-based cohort study of resource utilization. *Cancer Med*. 2023;12(10):11451–11461. doi: 10.1002/cam4.5862.
  18. Oh A, Tran DM, McDowell LC, Keyvani D, Barcelon JA, Merino O, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):653–664. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.653
  19. da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;129:133–145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.002
  20. Cai C, Yunusa I, Tarhini A. Estimated Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib for Treatment of BRAF V600 Variation Metastatic Melanoma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2132262. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.32262
  21. Li SN, Wan X, Peng LB, Li YM, Li JH. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition and targeted treatment in combination as adjuvant treatment of patient with BRAF-mutant advanced melanoma. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):49. doi: 10.1186/s12913-023-09058-7.
  22. Gao T, Liu J, Wu J. Cost-Effectiveness Analysis of Dabrafenib Plus Trametinib and Vemurafenib as First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6194. doi: 10.3390/ijerph18126194
  23. Kandolf Sekulovic L, Guo J, Agarwala S, Hauschild A, McArthur G, Cinat G, et al. Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries. *Eur J Cancer*. 2018;104:201–209. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.013
  24. Грибкова И.В., Крысанова В.С., Завьялов А.А. Экономическое бремя меланомы кожи (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2020;6(3):233–238. Doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-233-238
  25. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAFV600. *Качественная клиническая практика*. 2017;1:11–19. eLIBRARY ID: 29712456
  26. 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 BRAFV600. *Качественная клиническая практика*. 2018;2:13–28. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041
  27. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Клинико-экономическая эффективность интерферона — гамма в комбинации с химиотерапией в лечении распространенной и метастатической меланомы кожи. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;(1):58–63. eLIBRARY ID: 42631745
  28. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб с комбинацией ниволумаб и ипилимумаб в терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):278–288. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-278-288
  29. Шах-Пароньянц Ю.С., Чепоров С.В., Ширяев Н.П., Ухарский А.В., Нестеров П.В., Корзина Н.С. Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF. *Исследования и практика в медицине*. 2023;10(1):27–35. Doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-2
  30. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Transferability of Economic Evaluations of Treatments for Advanced Melanoma. *Pharmacoconomics*. 2020;38(2):217–231. doi: 10.1007/s40273-019-00860-y
  31. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Крысанов И.С., Крысанова В.С., Егорова Е.А. Фармакоэкономический анализ нежелательных лекарственных реакций при проведении лекарственной терапии на примере отечественных клинико-экономических исследований. *Фармакоэкономика: Теория и практика*. 2018;6(3):18–29. DOI:10.30809/phe.3.2018.3



### Информация об авторах

**Кокушкин Константин Александрович**, научный руководитель ГБУМО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, [kokushkinka@gmail.com](mailto:kokushkinka@gmail.com).

**Журавлева Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, [mvzhuravleva@mail.ru](mailto:mvzhuravleva@mail.ru).

**Бяхов Михаил Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель Центра амбулаторно-онкологической помощи, ГБУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г.Реутов», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-2871-2345>, [byakhov@mail.ru](mailto:byakhov@mail.ru).

**Лучинин Евгений Алексеевич**, преподаватель кафедры пропатографии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>, eLIBRARY SPIN-код: 7302-3654, Scopus Author ID: 57220079650, [luchinin.gly10@gmail.com](mailto:luchinin.gly10@gmail.com).

**Лучинина Елена Валентиновна**, д.м.н., доцент кафедры пропатографии, гематологии и клинической фармакологии, начальник отдела контроля за обращением лекарственных средств и медицинских изделий клинического центра, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, ResearcherID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, [eluchinina16@mail.ru](mailto:eluchinina16@mail.ru).

### Information about the authors

**Kokushkin Konstantin A.**, Research supervisor, Clinical and Economic, Analysis Scientific-Practical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, [kokushkinka@gmail.com](mailto:kokushkinka@gmail.com).

**Zhuravleva Marina V.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, Moscow, Russia, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, [mvzhuravleva@mail.ru](mailto:mvzhuravleva@mail.ru).

**Byakhov Mikhail Y.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Outpatient Oncological Care, Central City Clinical Hospital, Reutov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-2871-2345>, [byakhov@mail.ru](mailto:byakhov@mail.ru).

**Luchinin Evgeny A.**, Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>, eLIBRARY SPIN: 7302-3654, Scopus Author ID: 57220079650, [luchinin.gly10@gmail.com](mailto:luchinin.gly10@gmail.com).

**Luchinina Elena V.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, ResearcherID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, [eluchinina16@mail.ru](mailto:eluchinina16@mail.ru).

Получено / Received: 29.07.2023

Принято к печати / Accepted: 16.08.2023