

УДК 615.036.8



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

И.С. Крысанов^{1,2,3}, Е.В. Макарова^{3,4}, В.Ю. Ермакова^{2,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

² ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»
141008, Россия, г. Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»
105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Получена 25.01.2022

После рецензирования 18.04.2022

Принята к печати 16.05.2022

Цель. Провести фармакоэкономическую оценку применения комбинации препаратов атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб (ATZ+VM+COB) с препаратами ниволумаб и ипилимумаб (NIVO+IPI) для терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов.

Материалы и методы. С помощью методов математического моделирования был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность»; анализ «влияние на бюджет»; анализ чувствительности к изменениям исходных параметров модели.

Результаты. Проведенный анализ литературных источников позволил сделать вывод о большей клинической эффективности в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатической меланомой для комбинации ATZ+VM+COB по сравнению с комбинацией NIVO+IPI (15,1 и 11,2 мес. соответственно). Общие затраты на курс лечения одного взрослого пациента с метастатической меланомой при выборе комбинации ATZ+VM+COB были ниже в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.); разница составила 1 154 113,21 руб. При расчете коэффициента «затраты-эффективность» на год жизни без прогрессирования сохранялось преимущество комбинации ATZ+VM+COB в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб.); разница составила 3 242 200,09 руб. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса ATZ+VM+COB до +16%, снижению стоимости курса NIVO+IPI до -13%, сокращению ВБП на фоне курса ATZ+VM+COB до -37%. Анализ «влияние на бюджет» показал возможность снижения затрат на 8 655 849,11 руб. при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию ATZ+VM+COB, с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию NIVO+IPI, с 95 до 80%.

Для цитирования: И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова. 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

© И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова, 2022

For citation: I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova. Linical and economic evaluation of atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib combination and nivolumab + ipilimumab combination: administration in metastatic melanoma treatment with BRAF-confirmed mutation in adult patients. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):278-288. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-278-288

Заключение. Результаты проведенной нами работы показали, что тройная комбинация ATZ+VM+COB является клинически эффективным и экономически предпочтительным вариантом терапии пациентов с метастатической меланомой с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: метастатическая меланома; BRAF-мутации; лечение меланомы; анализ «затраты-эффективность»; анализ «влияния на бюджет»; атезолизумаб; вемурафениб; кобиметиниб

Список сокращений: ATZ – атезолизумаб; COB – Кобиметиниб; IPI – ипилимумаб; NIVO – ниволумаб; VM – вемурафениб; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОР – относительный риск; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НЯ – нежелательные явления; СЕА – анализ «затраты-эффективность»; ВИА – анализа «влияния на бюджет»; ОВ – общая выживаемость.

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF ATEZOLIZUMAB + VEMURAFENIB + COBIMETINIB COMBINATION AND NIVOLUMAB + IPILIMUMAB COMBINATION: ADMINISTRATION IN METASTATIC MELANOMA TREATMENT WITH BRAF-CONFIRMED MUTATION IN ADULT PATIENTS

I.S. Krysanov^{1,2,3}, E.V. Makarova^{3,4}, V.Yu. Ermakova^{2,5}

¹ Moscow State University of Food Production
11, Volokolamsk Hwy, Moscow, Russia, 125080

² LLC “Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics”
Bld. 6, 21, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, Moscow region, Russia 141008

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁴ National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko
Bld. 1, 12, Vorontsovo Pole Str., Moscow, Russia, 105064

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University
Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia, 119435

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Received 25 Jan 2022

After peer review 18 April 2022

Accepted 16 May 2022

The aim of the study was to conduct a pharmacoeconomic evaluation of the atezolizumab, vemurofenib and cobimetinib (ATZ+VM+COB) combination and the nivolumab and ipilimumab (NIVO+IPI) combination for the treatment of BRAF-confirmed metastatic melanoma in adult patients.

Materials and methods. With the help of mathematical modeling methods, a pharmacoeconomic “cost-effectiveness” analysis; a “budget impact” analysis; a sensitivity analysis to the changes in the initial parameters of the model, were carried out.

Results. The analysis of literature sources made it possible to conclude that the combination of ATZ+VM+COB compared with the combination of NIVO+IPI (15.1 and 11.2 months, respectively) has a greater clinical efficacy in terms of a progression-free survival (PFS) in patients with metastatic melanoma. When choosing the ATZ+VM+COB combination, the total cost of treatment for one adult patient with metastatic melanoma per course was lower, compared to the NIVO+IPI combination (RUB 8 326 864.89 vs RUB 7 172 751.68); the difference amounted to 1 154 113.21 rubles. When calculating the “cost-effectiveness” ratio for a year of a progression-free survival, the advantage of the ATZ + VM + COB combination in comparison with the NIVO + IPI combination, remained (5 700 200.01 rubles vs 8 942 400.10 rubles); the difference amounted to 3 242 200.09 rubles. The sensitivity analysis demonstrated the developed model stability to an increase in the cost of the ATZ + VM + COB course up to + 16%, a decrease in the cost of the NIVO + IPI course to –13%, and a reduction in the PFS to –37% against the background of the ATZ + VM + COB course. The “budget impact” analysis showed the possibility of reducing costs by 8 655 849.11 rubles with an increase from 5% to 20% in the proportion of the patients administrated with the ATZ+VM+COB combination, and with a decrease from 95% to 80% in the proportion of the patients administrated with the NIVO+IPI combination.

Conclusion. The results of the work have shown that within the healthcare system of the Russian Federation, the triple combination of ATZ+VM+COB is a clinically cost-effective option for the treatment of adult metastatic melanoma patients with a confirmed BRAF mutation.

Keywords: metastatic melanoma; BRAF mutations; melanoma treatment; “cost-effectiveness” analysis; “budget impact” analysis; atezolizumab; vemurafenib; cobimetinib

Abbreviations: ATZ – atezolizumab; COB – cobimetinib; IPI – ipilimumab; NIVO – nivolumab; VM – vemurafenib; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; RR – relative risk; RCT – randomized clinical trial; AE – adverse event; CEA – «cost-effectiveness» analysis; BIA – «budget impact» analysis; OS – overall survival.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов, пигментных клеток кожи, вырабатывающих меланин [1]. Лечение меланомы требует междисциплинарного подхода, который включает в себя хирургию, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию¹ [2]. Отмечается отчетливый рост заболеваемости меланомой – по данным МНИОИ им. П.А. Герцена с 2010 года показатель распространенности вырос с 46,6:100 000 населения до 69,1:100 000 населения (на начало 2021 года)².

Меланома относится к одним из самых агрессивных онкологических заболеваний, которое быстро и часто дает метастазы. Показатель запущенности на момент выявления заболевания при меланоме кожи достаточно высок и составляет 19,6% (т.е. выявление на поздних стадиях III–IV). Летальность в течение года после постановки на учет при этом заболевании составляет 8,2% [3, 4].

В некоторых случаях, выявить удается только отдаленные метастазы, а первичный очаг на коже (или в других органах) не может быть обнаружен (например, вследствие спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) [5, 6].

В то время как хирургическое вмешательство и адъювантная цитокиновая терапия являются основой лечения резектабельной меланомы, лечение неоперабельной или метастатической меланомы основывается на использовании лекарственной терапии [7–10]. Агенты, доступные для лечения неоперабельной/метастатической злокачественной меланомы, можно разделить на три класса: иммунотерапия (например, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, цитокины); ингибиторы BRAF/MEK (например, вемурафениб, дабрафениб, кобиметиниб, траметиниб); химиотерапия (темозоломид) [2, 11, 12].

Разработка иммунотерапевтических средств за последнее десятилетие резко изменила прогноз для пациентов с меланомой, значительно повысив выживаемость и улучшив качество жизни [13]. Однако ингибиторы BRAF/MEK, как и иммунотерапия, относятся к дорогостоящему лечению, несущему большую финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения, поэтому представляется важным проведение фармакоэкономической оценки терапии пациентов с меланомой с подтвержденной BRAF мутацией в условиях Российской Федерации [3].

¹ Ассоциация онкологов России. Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Российское общество клинической онкологии. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. – 2022. – 136 с.

² Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – илл. – 239 с.

На данный момент высокую эффективность в лечении меланомы показала комбинация иммунопрепаратов ниволумаб и ипилимумаб NIVO+IPI [1, 2]. Однако в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) показано, что данную схему терапии приходится отменять в 42% в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), связанных с препаратами [14].

Поиск новых терапевтических опций привел к разработке комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб (ATZ+VM+COB), единственной тройной схеме лечения, включенной в международные и российские клинические рекомендации по лечению меланомы [1, 2] и с 2020 года доступной на российском рынке. Тройная комбинация доказала свою высокую эффективность в РКИ, а также лучшую переносимость [15].

ЦЕЛЬ. Проведение фармакоэкономической оценки применения комбинации ATZ+VM+COB с NIVO+IPI для терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования состоял из фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (CEA), анализа «влияния на бюджет» (BIA), анализа чувствительности к изменениям исходных параметров модели. Была сформулирована гипотеза о том, что тройная комбинация ATZ+VM+COB является клинически эффективной и экономически оправданной для терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения РФ.

Исследуемая комбинация ATZ+VM+COB включает в себя: 1) Атезолизумаб – Тецентрик® (F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) концентрат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг/мл во флаконах 1200 мг/20 мл и 840 мг/14 мл; 2) Вемурафениб – Зелбораф® (F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 240 мг; 3) Кобиметиниб – Котеллик® (F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

Комбинация сравнения NIVO+IPI включает в себя 1) Ипилимумаб – Ервой® (Bristol-Myers Squibb, США) концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл, во флаконах 10,7 мл; 2) Ниволумаб – Опдиво® (Bristol-Myers Squibb, США) концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, во флаконах 4 мл и 10 мл.

Описание методики исследований

На предварительном этапе исследования был проведен информационный поиск исследований по эффективности и безопасности комбинаций ATZ+VM+COB и NIVO+IPI у взрослых лиц с метастатической меланомой согласно критериям PICOS и PRISMA в базах данных Cochrane, Pubmed и eLIBRARY [16, 17].

Таблица 1 – Модель лечения пациента, получающего лечение по протоколу ATZ+VM+COB

Препараты	Форма выпуска	Режим дозирования
Вводный период		
VM	240 мг, 56 таб. в упаковке	960 мг 2 раза в день, 21 день, затем – 7 дней по 720 мг 2 раза в день
COB	20 мг, 63 таб. в упаковке	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв
Поддерживающий период (с 29-го дня) на 9,2 мес.		
ATZ	60 мг/мл, 1200 мг/ 20мл или 850 мг/14 мл, 1 шт. в уп.	1200 мг, 1 раз в 21 день или 840 мг 1 раз в 14 дней
VM	240 мг, 56 таб. в упаковке	720 мг 2 раза в день
COB	20 мг, 63 таб. в упаковке	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв

Примечание: ATZ – атезолизумаб; COB – Кобиметиниб; IPI – ипилимумаб; NIVO – ниволумаб; VM – вемурафениб.

Таблица 2 – Модель лечения пациента, получающего лечение по протоколу NIVO+IPI

Препараты	Форма выпуска	Режим дозирования
Вводный период		
NIVO	10 мг/мл, 4 мл флаконы, 1 шт. в уп.	1 мг/кг – 80 мг 1 раз в 21 день
IPI	5 мг/мл, 10,7 мл, 1 шт. в уп.	3 мг/кг – 240 мг 1 раз в 21 день
Поддерживающий период (с 22-го дня) на 7,5 мес.		
NIVO	Опдиво® 10 мг/мл, 10 мл и 4 мл флаконы, 1 шт. в уп.	3 мг/кг – 240 мг 1 раз в 14 дней

Примечание: ATZ – атезолизумаб; COB – Кобиметиниб; IPI – ипилимумаб; NIVO – ниволумаб; VM – вемурафениб

Таблица 3 – Цены на отдельные препараты, входящие в исследуемые комбинации

ЛС (МНН)	Форма выпуска (мг)	Цена (руб.)	НДС + ТН (руб.)
Тецентрик® (ATZ)	1200 мг/20 мл флакон, № 1	215 930,09	265 657,71
Тецентрик® (ATZ)	840 мг/14 мл флакон, № 1	151 151,06	185 960,39
Зелбораф® (VM)	960 мг, 56 таб.	43 185,94	53 131,44
Котеллик® (COB)	20 мг, 63 таб.	141 335,82	173 884,75
Опдиво® (NIVO)	10 мг/1 мл, 4 мл, флакон, № 1	31 076,23	38 232,93
Опдиво® (NIVO)	10 мг/1 мл, 10 мл флакон, № 1	77 691,35	95 583,27
Ервой® (IPI)	5 мг/1 мл, 10,7 мл флакон, № 1	186 134,59	229 000,46

Таблица 4 – Расчёт стоимости лечения по протоколу ATZ+VM+COB на 1 пациента с метастатической меланомой

Препарат	Режим дозирования	Потребность (шт / уп)	Стоимость 1 уп. (руб)	Стоимость на курс (руб)
Вводный период 1–28 день				
Зелбораф®, 240 мг	960 мг 2 р /день, 21 день	168 / 3	53 131,4461	159 394,34
	затем 720 мг 2 р /день	42 / 1	53 131,4461	53 131,45
Котеллик®, 20 мг	60 мг/ день, 21 день, 7 дней перерыв	63 / 1	173 884,753	173 884,75
Поддерживающая фаза до 9,2 мес				
Тецентрик®, 1200 мг/20 мл	1200 мг, 1 раз в 21 дней	13 / 13	265 657,71	3 453 550,23
Зелбораф®, 240 мг	720 мг 2 раза в день	1656 / 30	53 131,4461	1 593 943,38
Котеллик®, 20 мг	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв	630 / 10	173 884,753	1 738 847,53
Стоимость курса		7 172 751,68		

Примечание: цены указаны в рублях с учетом НДС и ТН.

Таблица 5 – Расчёт стоимости лечения по протоколу NIVO+IPI на 1 пациента с метастатической меланомой

Препарат	Режим дозирования	Потребность (шт/уп)	Стоимость 1 уп (руб.)	Стоимость на курс (руб.)
Вводный период				
Опдиво®, 10 мг/мл – 4 мл	1 мг/кг – 80 мг 1 раз в 21 день	8	38 232,93	305 863,44
Ервой®, 5 мг/мл – 10,7 мл	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв	20	229 000,45	4 580 009,11
Поддерживающая фаза:				
Опдиво®, 10 мг/мл – 10 мл	3 мг/кг – 240 мг 1 раз в 14 дней	30 флаконов 10 мл	95 583,27	2 867 498,38
Опдиво®, 10 мг/мл – 4 мл		15 флаконов 4 мл	38 232,93	573 493,96
Стоимость курса		8 326 864,89		

Примечание: цены указаны в рублях с учетом НДС и ТН.

Таблица 6 – Коэффициенты «затраты-эффективность»

Показатель	ATZ+VM+COB	NIVO+IPI
Анализ затрат		
Затраты на курс лечения (руб.)	7 172 751,68	8 326 864,89
Затраты на месяц терапии (руб./пациента)	788 214,47	1 110 248,65
Анализ эффективности		
Выживаемость без прогрессирования (мес.)	15,1	11,2
Коэффициент «затраты-эффективность», руб./ год выживаемости без прогрессирования	5 700 200,01	8 942 400,10
Разница (руб.)	3 242 200,09	

Таблица 7 – Анализ чувствительности

Значение	ATZ+VM+COB (руб.)	NIVO+IPI (руб.)	Экономическая выгода (руб.)
Исходно	7 172 751,68	8 326 864,89	1 154 113,21
Чувствительность к увеличению цены на курс ATZ+VM+COB			
Значение +10%	7 890 026,84	8 326 864,89	436 838,05
Значение +15%	8 248 664,42	8 326 864,89	78 200,47
Значение +20%	8 607 302,01	8 326 864,89	-280 437,12
Чувствительность к снижению цены на курс NIVO+IPI			
Значение -5%	7 172 751,68	7 910 521,64	737 769,96
Значение -10%	7 172 751,68	7 494 178,40	321 426,72
Значение -15%	7 172 751,68	7 077 835,15	-94 916,53

Таблица 8 – Результаты анализа «влияния на бюджет»

Регион: РФ		Кол-во пациентов: 50 ч.	
Распределение	ATZ + VM + COB	NIVO + IPI	Итого
Доля 1 (%)	5,00%	95,00%	100,00%
Доля 2 (%)	20,00%	80,00%	100,00%
Затраты			
Бюджет 1 (руб.)	17 931 879,19	395 526 082,30	413 457 961,49
Бюджет 2 (руб.)	71 727 516,76	333 074 595,62	404 802 112,38
Экономия (руб.)			8 655 849,11

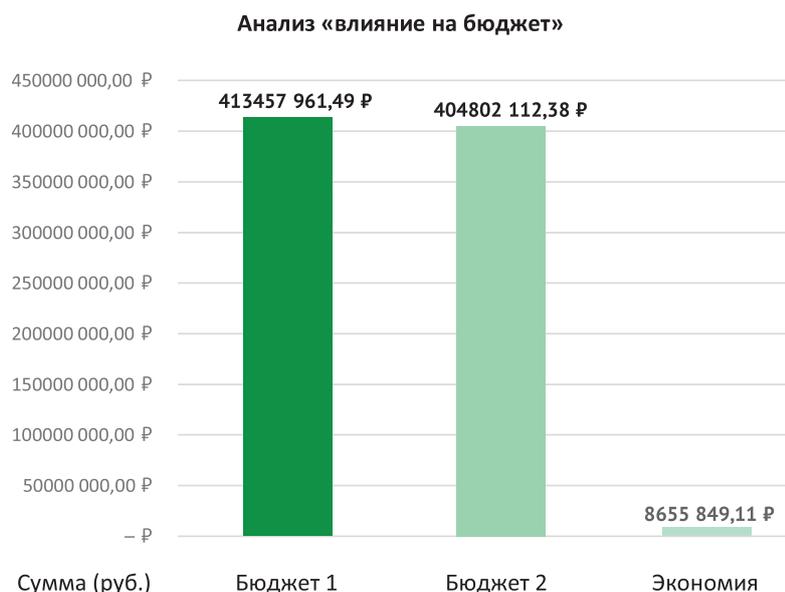


Рисунок 1 – Экономия при использовании комбинации ATZ+VM+COB

В анализ вошли 7 публикаций. Пять публикаций по клинической эффективности и безопасности комбинации NIVO+IPI, две – комбинации ATZ+VM+COB. В анализ были включены следующие работы: 1) РКИ IMspire150, Gutzmer R. и соавт., 2020 [15]; 2) РКИ CheckMate 067, Wolchok J.D. и соавт., 2017 [18]; 3) РКИ CheckMate 067, Hodi F.S. и соавт., 2018 [19]; 4) РКИ CheckMate 067, Larkin J. и соавт., 2019 [14]; 5) РКИ CheckMate 069, Hodi F.S. и соавт., 2016 [20]; 6) РКИ CheckMate 511, Lebbe C. и соавт., 2019 [21]; 7) Сетевой мета-анализ Lee J. и соавт., 2022 [22].

Далее была проведена выкопировка данных о предельных ценах на лекарственные препараты из Государственного реестра³, входящие в комбинации ATZ+VM+COB и NIVO+IPI.

На основании действующих клинических рекомендаций⁴ была построена модель лечения пациента с метастатической меланомой с подтвержденной BRAF-мутацией для тройной ATZ+VM+COB (табл. 1) и двойной комбинации NIVO+IPI (табл. 2). Длительность курса лечения была рассчитана на основании клинических исследований в реальной практике (IMspire 150 [16] и Checkmate 511 [21]), где средний период лечения тройной комбинацией составил – 9,2 мес., а двойной – 7,5 мес.

На последующем этапе исследования был проведён сравнительный анализ «затраты-эффективность»⁵ для применения тройной комбинации

ATZ+VM+COB и двойной комбинацией NIVO+IPI. В качестве критерия эффективности были выбраны показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), полученные из систематического мета-анализа. Коэффициент «затраты-эффективность» рассчитывался по формуле⁶:

$$CER = DC/Ef,$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность»; DC (direct costs) – прямые затраты; Ef (effectiveness) – показатель эффективности, по которому сравниваются препараты.

Далее был проведен анализ чувствительности, целью которого было определить чувствительность модели (коэффициента «затраты-эффективность») к изменению основных исходных параметров – стоимость курса терапии на одного пациента с метастатической меланомой и показателя ВБП⁷.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ «влияния на бюджет»⁸.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности по данным литературы

На первом этапе исследования был проведен информационный поиск исследований эффективности и безопасности применения комбинаций ATZ+VM+COB и NIVO+IPI у взрослых лиц с метастатической меланомой.

Эффективность атезолизумаба в сочетании с кобиметинибом и вемурафенибом оценивалась в двойном слепом рандомизированном (1:1) плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании

⁶ Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. – М.: Медицина, 2011. – 352 с.

⁷ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, 2018.

⁸ Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа, 2018.

³ Государственный реестр предельных отпускных цен РФ, 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁴ Ассоциация онкологов России, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Российское общество клинической онкологии. Клинические рекомендации Меланома кожи и слизистых оболочек (проект).

⁵ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од. – Москва, 2018. – 46 с.

фазы 3 (IMspire150) [15], в группе из 514 пациентов с неоперабельной меланомой стадии III–IV с положительной мутацией BRAF V600. Лечение проводилось 28-дневными циклами. После первого цикла COB+VM (назначено в обеих группах), участники исследования получали ATZ или плацебо на фоне продолжающейся терапии COB+VM. Длительность курса определялась на основании данных исследований IMspire 150 [15] и CheckMate 511 [21]. В обоих случаях лечение проводилось до прогрессирования, либо неприемлемой токсичности. Для тройной комбинации срок поддерживающей фазы составил 9,2 месяца, для двойной комбинации – 7,5 месяцев (медиана 15 введений).

Первичным критерием оценки эффективности в протоколе IMspire 150 была ВБП, измеренная как время от рандомизации до первого появления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Вторичные конечные точки включали: объективный ответ, продолжительность ответа, общая выживаемость (ОВ), время до ухудшения глобального состояния здоровья и время до ухудшения физических функций. В группе ATZ медиана ВБП составила 15,1 месяца (95% ДИ: 11,4, 18,4), а в группе плацебо – 10,6 месяцев (95% ДИ: 9,3, 12,7) (относительный риск (ОР) 0,78; 95% ДИ: 0,63, 0,97; $p=0,0249$). К моменту проведения данного промежуточного анализа ОВ умерли 205 пациентов: 93 (36%) из 256 пациентов в группе атезолизумаба и 112 (43%) из 258 пациентов в контрольной группе (отношение рисков 0,85; 95% ДИ: 0,64–1,11; $p = 0,23$ в логранковом тесте) [15].

Распространёнными нежелательными явлениями (НЯ), связанными с лечением (частота > 30%) в группе ATZ, были: повышение креатинфосфокиназы крови (51,3%), диарея (42,2%), сыпь (40,9%), артралгия (39,1%), пирексия (38,7%), повышение аланинаминотрансферазы (33,9%) и повышение липазы (32,2%). Отмена терапии в связи с НЯ отмечалась у 13% пациентов в группе ATZ и у 16% пациентов в группе плацебо [13]. Согласно результатам поиска, исследование IMspire150 на данный момент является единственным протоколом, где изучалась комбинация ATZ+VM+COB у пациентов с метастатической меланомой. Комбинация NIVO+IPI используется сравнительно дольше и соответственно имеет более широкую доказательную базу, основу которой составляет цикл исследований CheckMate.

CheckMate 067 – двойное слепое РКИ 3 фазы [14, 18, 19]. В протокол включались пациенты с ранее не леченной меланомой на поздних стадиях, с подтвержденной мутацией BRAF V600, в возрасте от 18-ти лет и старше. Первичные конечные точки были определены как ВБП и ОВ. Рандомизация происходила в три группы в соотношении 1:1:1, основная группа получала комбинацию NIVO+IPI (NIVO 1 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 дня, 4 инфузии + IPI 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии; затем NIVO 3 мг/кг

массы тела каждые 14 дней), группы сравнения либо NIVO (3 мг/кг массы тела каждый 14 дней) + плацебо, либо IPI (3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии) + плацебо. Лечение проводилось до прогрессирования, возникновения неприемлемых токсических эффектов или отзыва согласия.

В работе Larkin J. и соавт. (2019) представлены окончательные результаты исследования CheckMate 067 после пятилетнего наблюдения (60 мес.). Медиана ОВ не была достигнута в группе NIVO+IPI – 38,2 мес., в группе NIVO – 36,9 мес., в группе IPI – 19,9 мес. ОР смерти при применении NIVO+IPI по сравнению с IPI составило 0,52. Не наблюдалось стойкого ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем во время или после лечения NIVO+IPI или NIVO. Новых поздних токсических эффектов отмечено не было. Авторами был сделан вывод, что среди пациентов с прогрессирующей меланомой наблюдалась устойчивая долгосрочная выживаемость в течение 5-ти лет у большого процента пациентов, получавших комбинацию NIVO+IPI [14].

В многоцентровом двойном слепом РКИ фазы 2 CheckMate 069 (Hodi F.S. и соавт., 2016) [20], куда также включались взрослые пациенты с ранее нелеченной, нерезектабельной меланомой III или IV стадии, первичной конечной точкой стала доля пациентов с меланомой дикого типа BRAF V600, достигших объективного ответа, оцененного исследователем. Основная группа получала комбинацию NIVO+IPI (NIVO 1 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии + IPI 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии; затем NIVO 3 мг/кг массы тела 1 раз в 14 дней), группа сравнения IPI + плацебо (IPI 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии, затем плацебо 1 раз в 14 дней). В протокол включено 142 пациента (95 пациентов в NIVO+IPI и 47 пациентов в группу IPI). При медиане наблюдения 24,5 месяца (межквартильный интервал 9,1–25,7) 2-летняя ОВ составила 63,8% (95% ДИ 53,3–72,6) в группе NIVO+IPI и 53,6% (95% ДИ 38,1–66,8) в группе IPI.

Целью исследования CheckMate 511 (Lebbe C. и соавт., 2019) [21] IIIb/IV фазы было определить безопасность комбинации NIVO+IPI в разных дозировках. Полный ответ наблюдался у 15,0% и 13,5% пациентов соответственно. Медиана ВБП составила 9,9 мес. в группе NIVO3+IPI1 и 8,9 мес. в группе NIVO1+IPI3. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп [21].

В сетевом метаанализе с использованием байесовской модели, выполненном Lee J. и соавт., 2022 [22] сравнивалась эффективность и безопасность применения комбинации ATZ+VM+COB по сравнению с другими видами терапии с нерезектабельной или метастатической меланомой у взрослых. Конечные точки включали ВБП, объективный ответ, частоту и долю пациентов, прекративших лечение из-за НЯ.

В метаанализ были включены 11 исследований (не только комбинации ATZ+VM+COB и NIVO+IPI, но также другие одобренные схемы лечения). Был получен результат, что в общей популяции применение комбинации ATZ+VM+COB значительно увеличивает ВБП по сравнению со всеми препаратами сравнения. Этот результат был статистически значимым для большинства препаратов сравнения, включая NIVO+IPI [ОР 95% ДИ: 0,75 (0,58–0,97)]. При проведении непрямого сравнения данных исследования IMspire-150 и CheckMate 067 отмечена лучшая ВБП при использовании комбинации ATZ+VM+COB (15,1 мес.) в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (11,147 мес.). Комбинация ATZ+VM+COB была оценена как лучший вариант лечения с точки зрения ВПБ и объективного ответа на лечение.

Результаты анализа затрат

При выкопировке данных о предельных ценах на лекарственные препараты из ГРЛС в анализы были включены цены на ЛС, входящие в комбинации ATZ+VM+COB и NIVO+IPI, являющиеся предметом интереса данного исследования. Поскольку в ГРЛС фигурирует только одна цена для каждой формы выпуска и дозировки, медиана не рассчитывалась. В анализе учитывалась ТН и НДС (табл. 3).

На основании клинических рекомендаций были построены модели лечения одного пациента с метастатической меланомой с подтвержденной BRAF-мутацией для тройной комбинации ATZ+VM+COB и двойной комбинации NIVO+IPI. Результаты анализа затрат на курс лечения ATZ+VM+COB представлены в таблице 4. Результаты анализа затрат на курс лечения NIVO+IPI представлены в таблице 5.

В расчёте, приведенном в таблице 4, мы использовали режим дозирования препарата атезолизумаб 1200 мг 1 раз в три недели. Согласно клиническим рекомендациям⁹, в рамках протокола ATZ+VM+COB, атезолизумаб также можно вводить в дозе 840 мг 1 раз в две недели.

При таком режиме дозирования на одного пациента, проходящего протокол ATZ+VM+COB, требуется 19 упаковок на курс (атезолизумаб 840 мг/14 мл), что повышает стоимость ATZ (до 3 533 247,47 руб.) и всего курса (до 7 252 448, 92 руб.). Таким образом, применение атезолизумаб (840 мг каждые 14 дней) увеличивает затраты на терапию на 79 697,24 руб. в сравнении с использованием атезолизумаб (1200 мг 1 раз в 21 день).

Общие затраты на курс лечения одного взрослого пациента с метастатической меланомой при выборе комбинации ATZ+VM+COB были ниже в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница составила 1 154 113,21 руб.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ «затраты-эффективность» для применения тройной комбинации ATZ+VM+COB и двойной NIVO+IPI. В качестве критерия эффективности были выбраны показатели ВБП, полученные из непрямого сравнения.

При расчёте коэффициента «затраты-эффективность» на год жизни, без прогрессирования, сохранялось преимущество комбинации ATZ+VM+COB в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб.). Разница была значимой и составила 3 242 200,09 руб. (табл. 6). Таким образом, комбинация ATZ+VM+COB продемонстрировала экономическое преимущество.

Результаты анализа чувствительности

На следующем этапе исследования был проведен анализ чувствительности, целью которого было определить чувствительность модели (коэффициента «затраты-эффективность») к изменению основных исходных параметров – стоимость курса терапии на одного пациента с метастатической меланомой и показателя ВБП (табл. 7).

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса ATZ+VM+COB до +16%; снижению стоимости курса NIVO+IPI до -13%; сокращению ВБП на фоне курса ATZ+VM+COB до -37% (табл 7).

Анализ «влияния на бюджет»

На заключительном этапе исследования был проведен анализ «влияния на бюджет» при возможной когорте больных меланомой в 50 человек. Анализ показал потенциальную возможность снизить затраты бюджета на 8 655 849,11 руб., при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию ATZ+VM+COB, с 5% до 20% и снижении доли пациентов, получающих комбинацию NIVO+IPI, с 95% до 80% в государственных закупках. Данные представлены в таблице 8 и на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Российские эпидемиологические данные регистра¹⁰ онкологических заболеваний по распространенности метастатической меланомы вызывают определенные опасения – наблюдается рост заболеваемости, патология часто выявляется на поздних стадиях, так как связана с высокой летальностью.

Внедрение в практику новых схем терапии, в частности комбинации современных классов препаратов – ингибиторов BRAF/MEK и иммунного препарата anti-PD-L1 – позволяют значительно улучшить прогноз таких пациентов, увеличивая безрецидивный период по сравнению с существовавшими ранее схемами терапии.

⁹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году, 2021.

¹⁰ Государственный реестр предельных отпускных цен РФ, 2021.

При этом иммунологические препараты с высокой вероятностью вызывают развитие иммуноопосредованных НЯ и характеризуются высокой стоимостью, что подчеркивает огромное значение выявления наиболее клинически эффективных, безопасных и экономически выгодных комбинаций.

Сочетание NIVO+IPI по данным клинических исследований позволяет добиться хороших результатов у взрослых пациентов с метастатической меланомой, обеспечивая наиболее длительную общую выживаемость среди существующих схем терапии. Однако в недавнем исследовании выявлены преимущества комбинации ATZ+VM+COB в данной группе, что обусловлено меньшей частотой осложнений [22].

По результатам исследования CheckMate 067 [14], при назначении курса NIVO+IPI, в 42% случаев пациенты были вынуждены прервать терапию по причине НЯ, связанных с действием препаратов. Для сравнения, в исследовании соBRIM [10], на фоне курса VM+COB, лечение прервано только у 11% испытуемых, что сопоставимо с данными исследования IMspire150 (16% случаев) [15]. При добавлении к двойной комбинации VM+COB компонента ATZ, число случаев отмены не увеличилось, составляя при этом 13% [15]. Трудности в применении комбинации NIVO+IPI, кроме того, обуславливаются высокой стоимостью для системы здравоохранения, что отмечено зарубежными авторами [19, 25]. В период с 2017 по 2018 гг. затраты на курс NIVO+IPI на пациента в год достигали суммы, равной 226 тыс. фунтов стерлингов в Великобритании, 258 тыс. евро в Германии, 234 тыс. долларов в Америке [25].

На сегодняшний момент отсутствуют прямые сравнительные исследования преимуществ той или иной комбинации, в этой связи в исследовании были использованы данные непрямого сравнения и выполнен анализ затрат на данные схемы лечения. В ходе сопоставления конечных точек крупных клинических исследований со схожей методологией, было выявлено

преимущество комбинации ATZ+VM+COB над комбинацией NIVO+IPI в отношении медианы ВБП, отмечены меньшие затраты на курс терапии и, как следствие, меньший коэффициент «затраты-эффективность».

Результаты проведенной нами работы показали, что тройная комбинация ATZ+VM+COB является клинически эффективным и экономически предпочтительным вариантом терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных источников позволил сделать вывод о большей клинической эффективности комбинации ATZ+VM+COB по сравнению с комбинацией NIVO+IPI в отношении ВБП, которая составила 15,1 и 11,2 мес., соответственно, у пациентов с метастатической меланомой.

Общие затраты на курс лечения одного взрослого пациента с метастатической меланомой при выборе комбинации ATZ+VM+COB были ниже в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница составила 1 154 113,21 руб.

Расчет коэффициента «затраты-эффективность» на год жизни без прогрессирования показал преимущество комбинации ATZ+VM+COB в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб.), разница составила 3 242 200,09 руб.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели увеличению стоимости курса ATZ+VM+COB до +16%, снижению стоимости курса NIVO+IPI до -13%, сокращению ВБП на фоне курса ATZ+VM+COB до -37%.

Анализ «влияние на бюджет» показал возможность снижения затрат на 8 655 849,11 руб. при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию ATZ+VM+COB, с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию NIVO+IPI, с 95 до 80%.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проводилось при финансовой поддержке компании F. Hoffmann-La Roche. Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Крысанов – разработка концепции и дизайна исследования, проведение расчетов;
Е.В. Макарова – построение моделей, проведение расчетов, написание текста статьи;
В.Ю. Ермакова – поиск и анализ информации, редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., Dummer R., Keilholz U.; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30, No.12. – P. 1884–1901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411.
2. Игнатова А.В., Строганова А.М., Дранко С.Л., Сендерович А.И., Подвизников С.О. Особенности мутаций в генах KIT, NRAS и BRAF при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей (исследование с участием 21 пациента) // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, №1. – С. 69–74. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-69-74.
3. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Кутуко-

- ва С.И., Беляк Н.П., Попова Н.В., Эрдниев С.П. Современное лечение метастатической меланомы: от стандартов к индивидуализированному подходу в реальной клинической практике // *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2018. – Т. 5, №2. – С. 130–140. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14.
4. Рукша Т.Г., Земцов Д.С., Лаврентьев С.Н., Палкина Н.В., Есимбекова А.Р. Молекулярные механизмы развития резистентности при целевом воздействии на молекулярные мишени на примере меланомы кожи // *Молекулярная медицина*. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 11–18. DOI: 10.29296/24999490-2020-06-02.
 5. Боробова Е.А., Жеравин А.А. Иммуноterapia меланомы // *Сибирский онкологический журнал*. – 2017. – Т. 16, №4. – С. 65–75. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.
 6. Marconcini R., Pezzicoli G., Stucci L.S., Sergi M.C., Lospalluti L., Porta C., Tucci M. Combination of immunotherapy and other targeted therapies in advanced cutaneous melanoma // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, – 2021. DOI: 10.1080/21645515.2021.1980315.
 7. Luke J.J., Ghate S.R., Kish J., Lee C.H., McAllister L., Mehta S., Ndife B., Feinberg B.A. Targeted agents or immunooncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study // *Future Oncol*. – 2019. – Vol. 15, No.25. – P. 2933–2942. DOI: 10.2217/fon-2018-0964.
 8. Wu M., Wang Y., Xu Y., Zhu J., Lv C., Sun M., Guo R., Xia Y., Zhang W., Xue C. Indirect comparison between immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for the treatment of melanoma // *J. Cancer*. – 2019. – Vol.10, No.24. – P.6114-6123. DOI: 10.7150/jca.32638.
 9. Ascierto P.A., Dréno B., Larkin J., Ribas A., Liskay G., Maio M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Atkinson V., Dutriaux C., Garbe C., Hsu J., Jones S., Li H., McKenna E., Voulgari A., McArthur G.A. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAF^{V600} Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study // *Clin. Cancer Res*. – 2021. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809.
 10. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Di Giacomo A.M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Dutriaux C., Garbe C., Yan Y., Wongchenko M., Chang I., Hsu J.J., Koralek D.O., Rooney I., Ribas A., Larkin J. 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. – Vol. 17, No.9. – P. 1248–1260. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
 11. de Azevedo S.J., de Melo A.C., Roberts L., Caro I., Xue C., Wainstein A. First-line atezolizumab monotherapy in patients with advanced BRAF^{V600} wild-type melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2021. – Vol. 34, No.5. – P. 973–977. DOI: 10.1111/pcmr.12960.
 12. Lewis K.D., Larkin J., Ribas A., Flaherty K.T., McArthur G.A., Ascierto P.A., Dréno B., Yan Y., Wongchenko M., McKenna E., Zhu Q., Mun Y., Hauschild A. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM // *Br. J. Cancer*. – 2019. – Vol. 121, No.7. – P. 522–528. DOI: 10.1038/s41416-019-0546-y.
 13. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J.B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probstach V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann. Oncol*. – 2017. – Vol. 28, No.7. – P. 1631–1639. DOI: 10.1093/annonc/mdx176.
 14. Larkin J. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, No.5. – P. 851–934. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.
 15. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S., Pereira R.P., Eigentler T., Rutkowski P., Demidov L., Manikhas G.M., Yan Y., Huang K.C., Uyei A., McNally V., McArthur G.A., Ascierto P.A. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No.10240. – P. 1835–1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X.
 16. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews // *BMC Health. Serv. Res*. – 2014. – Vol. 14. – Art. No.579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0.
 17. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration // *PLoS Med*. – 2009. – Vol. 6, No.7. – Art. ID: e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
 18. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Wagstaff J., Schadendorf D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino M.S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur G., Lebbé C., Ascierto P.A., Long G.V., Cebon J., Sosman J., Postow M.A., Callahan M.K., Walker D., Rollin L., Bhoré R., Hodi F.S., Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N. Engl. J. Med*. – 2017. – Vol. 377, No.14. – P. 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
 19. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., Ferrucci P.F., Smylie M., Hill A., Hogg D., Marquez-Rodas I., Jiang J., Rizzo J., Larkin J., Wolchok J.D. 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. – Vol. 19, No.11. – P. 1480–1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
 20. Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K.F., McDermott D.F., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K.,

- Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D.R., Salama A.K., Taylor M.H., Ott P.A., Horak C., Gagnier P., Jiang J., Wolchok J.D., Postow M.A. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, No.11. – P. 1558–1568. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.
21. Lebbé C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P., Menzies A.M., Eigentler T., Ascierto P.A., Smylie M., Schadendorf D., Ajaz M., Svane I.M., Gonzalez R., Rollin L., Lord-Bessen J., Saci A., Grigoryeva E., Pigozzo J. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, No.11. – P. 867–875. DOI: 10.1200/JCO.18.01998.
 22. Franken M.G., Leeneman B., Gheorghie M., Uyl-de Groot C.A., Haanen J.B.A.G., van Baal P.H.M. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 123. – P. 58–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.032.
 23. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // *Фармакоэкономика.* – 2011. – №4. – С. 8–16.
 24. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2017. – Т. 5, №3. – С. 5–10. DOI: 10.30809/phe.3.2017.7
 25. Potluri R., Ranjan S., Bhandari H., Johnson H., Moshyk A., Kotapati S. Healthcare cost comparison analysis of nivolumab in combination with ipilimumab versus nivolumab monotherapy and ipilimumab monotherapy in advanced melanoma // *Exp. Hematol. Oncol.* – 2019. – Vol. 8. – Art. No.14. DOI: 10.1186/s40164-019-0138-9.

АВТОРЫ

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; начальник отдела клинико-экономического анализа ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-

исследовательской лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0003-3767-8475. E-mail: rue-royal@inbox.ru

Ермакова Виктория Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4822-7226. E-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru