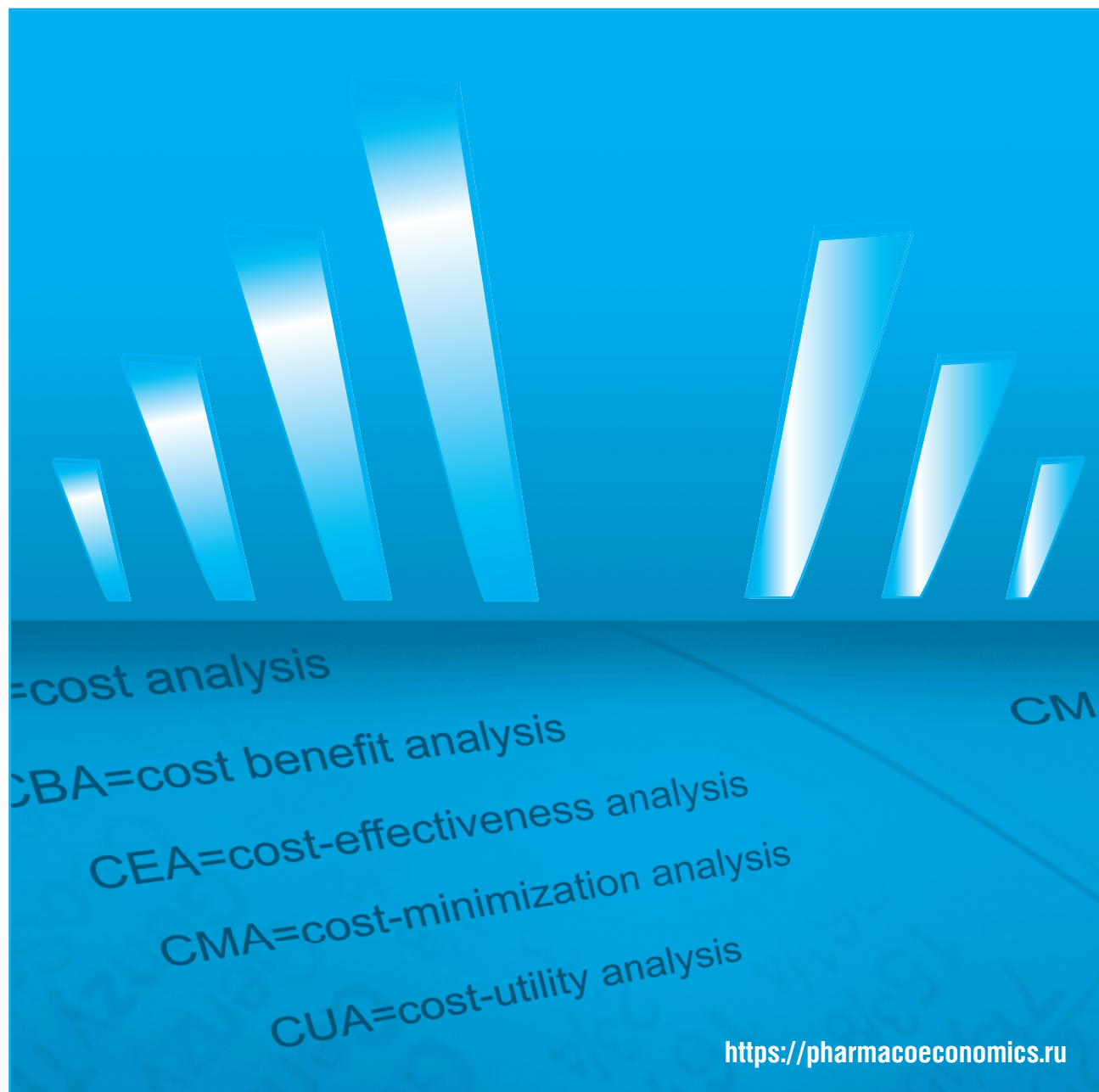


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 3

№3

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.202>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Клинико-экономическое исследование применения комбинации энкорафениба и биниметиниба в первой линии терапии метастатической или неоперабельной меланомы кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в Российской Федерации

Н.А. Авксентьев^{1,2,3}, Ю.В. Макарова^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва 119571, Россия)

³ Общество с ограниченной ответственностью «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг» (Волгоградский пр-т, д. 157, корп. 1, Москва 109378, Россия)

Для контактов: Николай Александрович Авксентьев, e-mail: na@nifi.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: провести клинико-экономическую оценку применения комбинации «энкорафениб + биниметиниб» в первой линии терапии метастатической или неоперабельной меланомы кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Материал и методы. В качестве вариантов сравнения выбраны комбинация «дабрафениб + траметиниб» и вемурафениб – терапевтические опции, применяемые в одной и той же клинической ситуации согласно клиническим рекомендациям и включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Поскольку комбинация «энкорафениб + биниметиниб» статистически значимо эффективнее комбинации «дабрафениб + траметиниб» и монотерапии вемурафенибом по критерию общей частоты ответа, для фармакоэкономического анализа использован метод «затраты–эффективность». На основании данных рандомизированного контролируемого испытания COLUMBUS, а также опубликованного сетевого метаанализа, в котором проводилось прямое сравнение рассматриваемых альтернатив, разработана математическая модель прогрессирования заболевания. Модель применяли для расчета прямых медицинских затрат при использовании рассматриваемых альтернатив на горизонте моделирования 3 года. Полученное на ее основе соотношение затрат и эффективности для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» сравнивали с аналогичным соотношением, рассчитанным на тот же клинический эффект, для комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом.

Результаты. С учетом постепенной отмены терапии по мере прогрессирования заболевания средние расходы за 3 года при использовании комбинации «энкорафениб + биниметиниб» составляют 6 547 693,07 руб., комбинации «дабрафениб + траметиниб» – 5 962 742,52 руб., вемурафениба – 2 581 781,45 руб. Инкрементальное соотношение затрат и эффективности для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» составляет 3 846 818,71 руб. на 1 пациента с ответом на терапию, что на 85,14% ниже аналогичного соотношения, рассчитанного на тот же клинический эффект, в случае применения комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом (25 890 022,64 руб. на 1 пациента с ответом на терапию).

Заключение. Комбинация «энкорафениб + биниметиниб» представляет собой затратно-эффективный метод первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Меланома кожи, энкорафениб, биниметиниб, мутация V600 в гене *BRAF*, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты–эффективность».

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 14.08.2023. В доработанном виде: 19.09.2023. Принята к печати: 25.09.2023. Опубликовано: 30.09.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке компании «Пьер Фабр».

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В. Клинико-экономическое исследование применения комбинации энкорафениба и биниметиниба в первой линии терапии метастатической или неоперабельной меланомы кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (3): 375–385. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.202>.

Cost-effectiveness analysis of encorafenib and binimetinib combination as first-line treatment for metastatic or unresectable *BRAF* V600-mutated metastatic melanoma in Russia

N.A. Avxentyev^{1,2,3}, Yu.V. Makarova^{1,3}

¹ Financial Research Institute (3 bldg 2 Nastasyinskiy Passage, Moscow 127006, Russia)

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (82 bldg 1 Vernadskiy Ave., Moscow 119571, Russia)

³ Health and Market Access Consulting LLC (157 corp. 1 Volgogradskiy Ave., Moscow 109378, Russia)

Corresponding author: Nikolay A. Avxentyev, e-mail: na@nifi.ru

SUMMARY

Objective: to perform a cost-effectiveness analysis of using encorafenib and binimetinib combination in the first-line therapy for metastatic or unresectable *BRAF* V600-mutated melanoma in the Russian Federation.

Material and methods. The comparators included “dabrafenib + trametinib” combination and vemurafenib monotherapy, which are listed in the Russian clinical guidelines and the Vital and Essential Drugs List. Since “encorafenib and binimetinib” combination demonstrated superior overall response rate compared to “dabrafenib + trametinib” and vemurafenib monotherapy, the method of cost-effectiveness analysis was used. We developed a disease progression model based on data from the COLUMBUS randomized control trial and published network meta-analysis. The model was used to calculate the direct medical costs associated with the considered alternatives over a 3-year modeling horizon. We compared the incremental cost-effectiveness ratio for “encorafenib + binimetinib” vs. “dabrafenib + trametinib” to the same ratio calculated for “dabrafenib + trametinib” vs. vemurafenib monotherapy.

Results. Mean costs of using “encorafenib + binimetinib” combination over a 3-year period, considering the discontinuation of treatment as the disease progresses, was 6,547,693.07 rubles. Meanwhile, it was 5,962,742.52 rubles for “dabrafenib + trametinib” and 2,581,781.45 rubles for vemurafenib monotherapy. The incremental cost-effectiveness ratio of “encorafenib + binimetinib” vs. “dabrafenib + trametinib” was 3,846,818.71 rubles per 1 patient with a response to therapy. This was 85.14% lower than the same ratio estimated for “dabrafenib + trametinib” vs. vemurafenib monotherapy (25,890,022.64 rubles per 1 patient with a response to therapy).

Conclusion. The “encorafenib + binimetinib” combination is a cost-effective treatment method for patients with unresectable or metastatic *BRAF* V600-mutated melanoma in the Russian Federation.

KEYWORDS

Melanoma, encorafenib, binimetinib, *BRAF* V600 mutation, pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 14.08.2023. **Revision received:** 19.09.2023. **Accepted:** 25.09.2023. **Published:** 30.09.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The study was conducted with the support of the Pierre Fabre company.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Avxentyev N.A., Makarova Yu.V. Cost-effectiveness analysis of encorafenib and binimetinib combination as first-line treatment for metastatic or unresectable *BRAF* V600-mutated metastatic melanoma in Russia. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2023; 16 (3): 375–385 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.202>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи
- ▶ У пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в первой линии терапии рекомендуется использование комбинации ингибиторов протеинкиназы (ИПК) *BRAF* и *MEK*
- ▶ Сочетание энкорафениба и биниметиниба представляет собой новую комбинацию ИПК *BRAF* и *MEK*

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что комбинация «энкорафениб + биниметиниб» – затратно-эффективный метод первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в условиях системы здравоохранения России

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Комбинация «энкорафениб + биниметиниб» обеспечивает большую частоту общего ответа на терапию, при этом ее стоимость на 1 пациента с ответом на терапию ниже, чем у альтернатив, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Melanoma is a malignant neoplasm of neuroectodermal origin that begins in melanocytes (pigment-producing cells)
- ▶ Combined *BRAF*-*MEK* protein kinase inhibitors therapy is the standard of first line treatment for *BRAF* V600-mutated inoperable or metastatic melanoma
- ▶ Encorafenib in combination with binimetinib is a new combined *BRAF*-*MEK* therapy option

What are the new findings?

- ▶ It was shown that the combination of encorafenib and binimetinib was a cost-effective treatment method for patients with unresectable or metastatic *BRAF* V600-mutated melanoma in the Russian healthcare system

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The combination of encorafenib and binimetinib provides higher overall response while the price per 1 patient with a response to therapy is lower than in case of other therapy options currently included in the Vital and Essential Drugs List

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи [1]. В 2021 г. зафиксировано 11 283 новых случая (в 99,1% случаев диагноз был подтвержден морфологически), чаще всего заболевание выявлялось на I и II стадиях – 36% и 43,5% соответственно. Всего на конец 2021 г. на учете состояло 103 129 больных с меланомой кожи (70,4 случая на 100 тыс. чел.). Показатель смертности населения от меланомы кожи составлял в 2021 г. 2,21 случая на 100 тыс. чел. (всего 3217 случаев) [2, 3]. Меланома относится к опухолям с высокой мутационной нагрузкой [4]. Согласно литературным данным в 40–60% наблюдений меланома кожи ассоциирована с мутациями в онкогене *BRAF* [5].

Основным стандартом лечения меланомы кожи является хирургическое вмешательство, однако стойкое излечение может быть достигнуто только у 70–80% пациентов [6]. Кроме того, в ряде случаев заболевание является неоперабельным – на IV стадии и примерно в 5% случаев на III стадии [1, 7]. У больных с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в первой линии терапии рекомендуется либо использование комбинации ингибиторов протеинкиназ (ИПК) *BRAF* и *MEK*, либо комбинированное лечение моноклональными антителами (МКА), блокирующими белок запрограммированной клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD1), и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA4, либо монотерапия МКА – блокаторами PD1, либо монотерапия ИПК *BRAF* [1].

Энкорафениб – киназный ингибитор, таргетированный на мутацию V600 в гене *BRAF*, а также *BRAF* и *CRAF* дикого типа. Биниметиниб – обратимый ингибитор киназы митоген-активируемой протеинкиназы типа 1 (MEK1) и типа 2 (MEK2) [8]. Таким образом, комбинация ИПК *BRAF* и *MEK* показана в качестве первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*. Эффективность этой комбинации в рассматриваемой клинической ситуации изучалась в ходе открытого рандомизированного контролируемого испытан-

ия (РКИ) III фазы COLUMBUS по сравнению с монотерапией вемурафенибом [8]. В исследовании продемонстрировано наличие статистически значимых различий по критерию выживаемости без прогрессирования (ВБП): отношение угроз (ОУ) прогрессирования или смерти у пациентов в группе терапии комбинацией «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с группой монотерапии вемурафенибом составило 0,54 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,71), общая частота ответа в группе терапии комбинацией «энкорафениб + биниметиниб» – 63% (95% ДИ 56–70).

В настоящий момент энкорафениб и биниметиниб зарегистрированы в Российской Федерации, и целесообразным представляется их включение в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для расширения доступности препаратов для больных с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией V600 в гене *BRAF*.

Цель – провести клинико-экономическую оценку применения комбинации энкорафениба и биниметиниба в первой линии терапии метастатической или неоперабельной меланомы кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Целевая популяция, препараты сравнения и метод клинико-экономического исследования / Target population, comparators, and method of clinical and economic research

Целевой популяцией пациентов являются взрослые больные с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией V600 в гене *BRAF*, ранее не получавшие лечения по поводу поздних стадий болезни. В соответствии с клиническими рекомендациями [1] для таких пациентов предусмотрены следующие опции:

- комбинация ИПК *BRAF* (вемурафениб, дабрафениб) и *MEK* (кобиметиниб, траметиниб);
- комбинированное лечение МКА, блокирующими PD1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA4 (ипилимумаб);

- монотерапия МКА – блокаторами PD1;
- монотерапия ИПК BRAF.

Поскольку применение ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, пролголимаба возможно независимо от мутации в гене *BRAF* (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению), указанные препараты не рассматривались в исследовании.

В материалах сетевого метаанализа [9] представлены результаты сравнения эффективности различных комбинаций ИПК BRAF и MEK, вариантов монотерапии ИПК BRAF между собой по критерию общей частоты ответа. Данные показывают, что комбинация «энкорафениб + биниметиниб» оказывается статистически значимо эффективнее вемурафениба, дабрафениба, комбинации «дабрафениб + траметиниб» (табл. 1).

Принимая во внимание, что стоимость годового курса терапии комбинацией «дабрафениб + траметиниб» оказывается ниже аналогичного показателя для комбинации «вемурафениб + кобиметиниб»¹ (равноэффективные варианты терапии по критерию общей частоты ответа по данным таблицы 1), в качестве компаратора для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» была выбрана комбинация «дабрафениб + траметиниб». В силу наличия статистически значимых различий в эффективности между комбинациями «энкорафениб + биниметиниб» и «дабрафениб + траметиниб» клинико-экономическое исследование проводилось с использованием метода «затраты–эффективность». В свою очередь, в качестве компаратора для комбинации «дабрафениб + траметиниб» был выбран вемурафениб (на основании данных реестра предельных отпускных цен стоимость годового курса терапии вемурафенибом оказывается ниже стоимости годового курса дабрафенибом²).

Таким образом, исследование проводилось с использованием следующих вариантов сравнения:

- энкорафениб (450 мг 1 раз в день перорально длительно) + биниметиниб (45 мг 2 раза в день перорально длительно);
- дабрафениб (150 мг 2 раза в день перорально длительно) + траметиниб (2 мг 1 раз в день перорально длительно);
- вемурафениб (960 мг 2 раза в день перорально длительно).

Режимы применения энкорафениба, биниметиниба, дабрафениба, траметиниба и вемурафениба соответствовали использованному в сетевом метаанализе [9], РКИ COLUMBUS [8], РКИ COMBI-v [14] и инструкциям по медицинскому применению препаратов [10–12, 15, 16].

Математическая модель исследования / Mathematical model

В качестве базового значения общей частоты ответа использовано значение для группы комбинации «энкорафениб + биниметиниб» из РКИ COLUMBUS [8]: 0,63. Значение для комбинации «дабрафениб + траметиниб» получено расчетным способом на основании отношения шансов (ОШ) для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» из таблицы 1 (в соответствии с методикой расчета показателя ОШ [17]):

$$ORR_{ДТ} = \frac{ORR_{ЭБ}}{OR_{ЭБ \text{ vs. ДТ}} \times (1 - ORR_{ЭБ}) + ORR_{ЭБ}},$$

где $ORR_{ДТ}$, $ORR_{ЭБ}$ – показатели общей частоты ответа для вариантов терапии комбинациями «дабрафениб + траметиниб» и «энкорафениб + биниметиниб» соответственно, $OR_{ЭБ \text{ vs. ДТ}}$ – ОШ для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» для критерия «общая частота ответа» (1,86 в соответствии с данными таблицы 1).

По аналогичной формуле на основании данных таблицы 1 определено расчетное значение показателя общей частоты ответа для группы вемурафениба (по ОШ для комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом, равному 1,72). Полученное таким образом расчетное значение для комбинации «дабрафениб + траметиниб» составило 0,48, для вемурафениба – 0,35.

Для моделирования длительности терапии на горизонте исследования 3 года была предложена неоднородная марковская модель прогрессирования метастатической или неоперабельной

Таблица 1. Результаты сравнения вариантов терапии по критерию эффективности «общая частота ответа» (на основании данных сетевого метаанализа [9])

Table 1. Comparison of the overall response rate of the therapy options (based on the network meta-analysis [9] data)

	Энкорафениб + биниметиниб / Encorafenib + binimetinib	Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib	Вемурафениб / Vemurafenib	Вемурафениб + кобиметиниб / Vemurafenib + cobimetinib	Дабрафениб / Dabrafenib
Энкорафениб + биниметиниб / Encorafenib + binimetinib		1,86 (1,10–3,17)	3,19 (2,07–4,98)	1,39 (0,79–2,48)	4,46 (2,43–8,21)
Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib	0,54 (0,32–0,91)		1,72 (1,28–2,30)	0,75 (0,47–1,19)	2,39 (1,70–3,37)
Вемурафениб / Vemurafenib	0,31 (0,20–0,48)	0,58 (0,43–0,78)		0,44 (0,30–0,63)	1,40 (0,91–2,12)
Вемурафениб + кобиметиниб / Vemurafenib + cobimetinib	0,72 (0,40–1,27)	1,34 (0,84–2,14)	2,30 (1,59–3,32)		3,20 (1,83–5,61)
Дабрафениб / Dabrafenib	0,22 (0,12–0,41)	0,42 (0,30–0,59)	0,72 (0,47–1,09)	0,31 (0,18–0,55)	

Примечание. Результаты представлены в виде отношения шансов (95% доверительного интервала). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Results are presented as odds ratio (95% confidence interval). Statistically significant differences are highlighted in bold.

¹ С учетом режимов дозирования препаратов, указанных в инструкциях по медицинскому применению [10–13], стоимость 1 года терапии с применением комбинации «вемурафениб + кобиметиниб» составляет 4 491 338,00 руб. (с налогом на добавленную стоимость (НДС)), стоимость 1 года терапии с применением комбинации «дабрафениб + траметиниб» – 4 191 922,00 руб. (с НДС).

² С учетом режимов дозирования препаратов, указанных в инструкциях по медицинскому применению [10, 11], стоимость 1 года терапии с применением дабрафениба составляет 3 016 876,00 руб. (с НДС), стоимость года терапии с применением вемурафениба – 2 470 236,00 руб. (с НДС).

меланомы кожи с мутацией V600 в гене *BRAF*. Длительность терапии предполагалась равной ВБП.

Поскольку между вариантами сравнения «энкорафениб + биниметиниб» и «дабрафениб + траметиниб» отсутствуют статистически значимые различия в эффективности по критерию ВБП (ОУ прогрессирования или смерти составляет 0,84; 95% ДИ 0,61–1,14 [9]), в качестве оценки ВБП для обоих вариантов была использована экстраполированная кривая ВБП на терапии комбинацией «энкорафениб + биниметиниб» из РКИ COLUMBUS [8] (с применением логнормального распределения, выбранного на основании критерия Акаике).

В свою очередь, в силу наличия статистически значимых различий в эффективности по критерию ВБП между комбинацией «дабрафениб + траметиниб» и вемурафенибом (ОУ прогрессирования или смерти пациентов 0,62; 95% ДИ 0,53–0,73 [9]) оценка ВБП для вемурафениба получена путем возведения в ОУ прогрессирования или смерти (1,61 [9]) кривой ВБП для группы терапии комбинацией «дабрафениб + траметиниб». Поскольку для рассматриваемых вариантов терапии соблюдается предпосылка о пропорциональности рисков, подобный способ построения кривой ВБП можно полагать корректным.

В качестве прямых медицинских затрат учитывались только расходы на основную лекарственную терапию вариантами сравнения. Все затраты оценивались в расчете на 1 пациента с позиции российского здравоохранения в 2022 г. и дисконтировались по ставке 5% годовых в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России [18].

Затраты на лекарственную терапию определены на основании данных государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС). Цены на лекарственные препараты, использованные для расчетов, представлены в **таблице 2**. Цены корректировались с учетом налога на добавленную стоимость (НДС) 10%.

Фармакоэкономический анализ / Pharmacoeconomic analysis

В ходе проведения анализа рассчитывали значение показателя «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER) для каждого из вариантов сравнения по следующей формуле:

$$CER_i = \frac{Cost_i}{Ef_i},$$

где CER_i – соотношение затрат и эффективности при применении варианта терапии i ; $Cost_i$ – средние прямые медицинские расходы, связанные с применением варианта терапии i , в расчете на 1 па-

циента за период моделирования; Ef_i – показатель, отражающий эффективность варианта терапии i за период моделирования (по критерию общей частоты ответа).

Далее был рассчитан инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) при применении комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» по формуле:

$$ICER = \frac{Icost_3}{Ief_{i,3}},$$

где $Icost_3$ – инкрементальные прямые медицинские расходы, связанные с применением комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» за 3 года, $Ief_{i,3}$ – показатель, отражающий инкрементальную эффективность комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» за период 3 года по рассматриваемому критерию эффективности (общая частота ответа).

В свою очередь, рассчитанное для случая применения комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» значение ICER сравнивали с соответствующим показателем, полученным для комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Для проверки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности показателя ICER для случая применения комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» и комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом с использованием критерия эффективности (общая частота ответа) к изменению основных предпосылок модели. Параметры модели, изменение которых осуществлялось в ходе проведения анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний, представлены в **таблице 3**.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Стоимость 1 года терапии с использованием препаратов сравнения / The cost of 1 year of therapy using drugs of comparison

Стоимость 1 года терапии в варианте «энкорафениб + биниметиниб» составила 4 603 152,84 руб., в варианте «дабрафениб + траметиниб» – 4 191 921,47 руб. В первом случае терапия оказывается дороже на 411 231,37 руб. (9,8%) (**табл. 4**). В свою

Таблица 2. Цены на лекарственные препараты

Table 2. Prices for medicines

МНН / INN	Цена, руб. / Price, rub.		Упаковка / Package
	Без НДС / Without VAT	С НДС / With VAT	
Энкорафениб / Encorafenib	76 714,20	84 385,62	75 мг № 42 / 75 mg N42
Биниметиниб / Binimetinib	7521,00	8273,10	15 мг № 84 / 15 mg N84
Дабрафениб / Dabrafenib	150 693,10	165 762,41	50 мг № 120 / 50 mg N120
Траметиниб / Trametinib	88 040,38	96 844,42	2 мг № 30 / 2 mg N30
Вемурафениб / Vemurafenib	43 185,94	47 504,53	240 мг № 56 / 240 mg N56

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость. Цены дабрафениба и траметиниба рассчитаны как медиана зарегистрированных цен в Государственном реестре лекарственных средств (с учетом удаления дублирующих записей). Цена вемурафениба рассчитана на основании данных реестра предельных отпускных цен для указанной упаковки. Цены энкорафениба и биниметиниба предоставлены производителем.

Note. INN – international nonproprietary name; VAT – value added tax. Dabrafenib and trametinib prices were calculated as median of the registered prices in the State Register of Medicinal Products (duplicates were dropped). Vemurafenib price was calculated based on data of the register of maximum selling prices for the indicated package. Encorafenib and binimetinib prices were provided by the manufacturer.

Таблица 3. Параметры, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности

Table 3. Parameters included in the sensitivity analysis

Параметр / Parameter	Значение изменяемого параметра / Value of the parameter to be changed		
	Базовое значение / Base value	Нижний предел / Lower limit	Верхний предел / Upper limit
Цена на препарат $\pm 15\%$ от базового уровня, % / Drug price $\pm 15\%$ of baseline, %			
энкорафениб / encorafenib	100	85	115
биниметиниб / binimetinib	100	85	115
дабрафениб / dabrafenib	100	85	115
траметиниб / trametinib	100	85	115
вемурафениб / vemurafenib	100	85	115
Эффективность по общей частоте ответа / Effectiveness by overall response rate			
«энкорафениб + биниметиниб» / «encorafenib + binimetinib»	0,63	0,56	0,70
«энкорафениб + биниметиниб» против «дабрафениб + траметиниб» / «encorafenib + binimetinib» vs. «dabrafenib + trametinib»	1,86	1,10	3,17
«дабрафениб + траметиниб» против вемурафениба / «dabrafenib + trametinib» vs. vemurafenib	1,72	1,28	2,31

Таблица 4. Стоимость 1 года терапии вариантами сравнения (расчеты авторов)

Table 4. Cost of 1 year of therapy by comparators (authors' calculations)

МНН / INN	Режим приема / Dosing	Потребность на 1 нед, мг / Requirements per 1 week, mg	Количество упаковок в неделю, шт. / Number of packs per week, pcs	Стоимость 1 года терапии, руб. (с НДС) / Cost of 1 year of therapy, rub. (including VAT)
Энкорафениб + биниметиниб / Encorafenib + binimetinib				4 603 152,84
Энкорафениб / Encorafenib	450 мг 1 раз в день длительно / 450 mg once a day, continuous	3150,0	1,00	4 388 052,24
Биниметиниб / Binimetinib	45 мг 2 раза в день длительно / 45 mg twice a day, continuous	630,0	0,50	215 100,60
Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib				4 191 921,47
Дабрафениб / Dabrafenib	150 мг 2 раза в день длительно / 150 mg twice a day, continuous	2100,0	0,35	3 016 875,86
Траметиниб / Trametinib	2 мг 1 раз в день длительно / 2 mg once a day, continuous	14,0	0,20	1 175 045,61
Вемурафениб / Vemurafenib	960 мг 2 раза в день длительно / 960 mg twice a day, continuous	13 440,0	1,00	2 470 235,77

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

очередь, стоимость 1 года терапии вемурафенибом составила 2 479 235,77 руб. Таким образом, стоимость 1 года терапии с использованием комбинации «дабрафениб + траметиниб» дороже, чем монотерапия вемурафенибом, на 1 721 685,7 руб. (69,7%).

Расходы на 1 пациента за период моделирования / Costs per 1 patient during the simulation period

В таблице 5 представлена оценка расходов на 1 пациента за период моделирования для рассматриваемых вариантов сравнения. В случае терапии комбинацией «энкорафениб + биниметиниб» средние расходы за 3 года составляют 6 547 693,07 руб., в случае терапии комбинацией «дабрафениб + траметиниб» –

5 962 742,52 руб. Разница между этими вариантами составляет 584 950,56 руб. – терапия комбинацией «энкорафениб + биниметиниб» оказывается на 9,8% дороже. Средние расходы на терапию вемурафенибом за период моделирования составляют 2 581 781,45,45 руб. Таким образом, терапия комбинацией «дабрафениб + траметиниб» на 3 380 961,06 руб. (131%) дороже терапии вемурафенибом.

Фармакоэкономический анализ / Pharmacoeconomic analysis

По сравнению с вариантом «дабрафениб + траметиниб» применение комбинации «энкорафениб + биниметиниб» позволяет повысить показатель общей частоты ответа на 15 пунктов при уве-

Таблица 5. Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 3 года с учетом дисконтирования, руб/чел (расчеты авторов)

Table 5. Results of evaluating direct medical costs per 1 patient for 3 years considering discounting, rub/person (authors' calculations)

Категория затрат / Cost category	Вариант / Option			Разница / Difference	
	1	2	3	1 – 2	2 – 3
Основная ЛТ / Main PT	6 547 693,07	5 962 742,52	2 581 781,45	584 950,56	3 380 961,06
Итого / Total	6 547 693,07	5 962 742,52	2 581 781,45	584 950,56	3 380 961,06

Примечание. ЛТ – лекарственная терапия. Вариант 1 – «энкорафениб + биниметиниб»; вариант 2 – «дабрафениб + траметиниб»; вариант 3 – вемурафениб.**Note.** PT – pharmacotherapy. Option 1 – “encorafenib + binimetinib”; Option 2 – “dabrafenib + trametinib”; Option 3 – vemurafenib.

личении затрат на 584 950,56 руб. (**табл. 6**). Показатель ICER для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с вариантом «дабрафениб + траметиниб» составляет 3 846 818,71 руб. на 1 пациента с ответом на терапию.

В свою очередь, по сравнению с вемурафенибом применение комбинации «дабрафениб + траметиниб» позволяет повысить показатель общей частоты ответа на 13 пунктов при увеличении затрат на 3 380 961,06 руб. (**табл. 7**). ICER комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом составляет 25 890 022,64 руб. на 1 пациента с ответом на терапию.

Таким образом, ICER для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» против варианта «дабрафениб + траметиниб» (3 846 818,71 руб. на 1 пациента с ответом на терапию) на 85,14%

ниже, чем ICER комбинации «дабрафениб + траметиниб» против вемурафениба, рассчитанный на тот же клинический эффект (25 890 022,64 руб. на 1 пациента с ответом на терапию).

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Результаты однофакторного анализа чувствительности ICER при применении комбинации «энкорафениб + биниметиниб» против варианта «дабрафениб + траметиниб» по критерию эффективности «общая частота ответа» приведены на **рисунке 1**. Из визуального анализа графика видно, что наибольшее влияние на результат оказывают колебания предпосылок относительно показателя сравнительной эффективности рассматриваемых терапевтических опций (комбинаций «энкорафениб + биниметиниб» и «дабрафе-

Таблица 6. Результаты анализа «затраты–эффективность» для применения комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб», критерий эффективности – общая частота ответа (расчеты авторов)

Table 6. Results of cost-effectiveness analysis for the use of “encorafenib + binimetinib” versus “dabrafenib + trametinib” combinations, effectiveness criterion – overall response rate (authors' calculations)

Показатель / Indicator	Энкорафениб + биниметиниб / Encorafenib + binimetinib	Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib
Дисконтированные затраты, руб/чел // Discounted costs, rub/person	6 547 693,07	5 962 742,52
Общая частота ответа / Overall response rate	0,63	0,48
CER, руб. (на 1 пациента с ответом на терапию) / CER, rub. (per 1 patient with response to therapy)	10 389 727,85	12 470 509,27
Инкрементальные затраты, руб/чел // Incremental costs, rub/person	584 950,56	–
Разница в общей частоте ответа / Difference in overall response rate	0,15	–
ICER, руб. (на 1 пациента с ответом на терапию) / ICER, rub. (per 1 patient with response to therapy)	3 846 818,71	–

Примечание. CER (англ. cost-effectiveness ratio) – показатель «затраты–эффективность»; ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio) – инкрементальный показатель «затраты–эффективность».**Note.** CER – cost-effectiveness ratio; ICER – incremental cost-effectiveness ratio.**Таблица 7.** Результаты анализа «затраты–эффективность» для применения комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом, критерий эффективности – общая частота ответа (расчеты авторов)

Table 7. Results of cost-effectiveness analysis for “dabrafenib + trametinib” versus vemurafenib, effectiveness criterion – overall response rate (authors' calculations)

Показатель / Indicator	Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib	Вемурафениб / Vemurafenib
Дисконтированные затраты, руб/чел // Discounted costs, rub/person	5 962 742,52	2 581 781,45
Общая частота ответа / Overall response rate	0,48	0,35
CER, руб. (на 1 пациента с ответом на терапию) / CER, rub. (per 1 patient with response to therapy)	12 470 509,27	7 428 344,27
Инкрементальные затраты, руб/чел // Incremental costs, rub/person	3 380 961,06	–
Разница в общей частоте ответа / Difference in overall response rate	0,13	–
ICER, руб. (на 1 пациента с ответом на терапию) / ICER, rub. (per 1 patient with response to therapy)	25 890 022,64	–

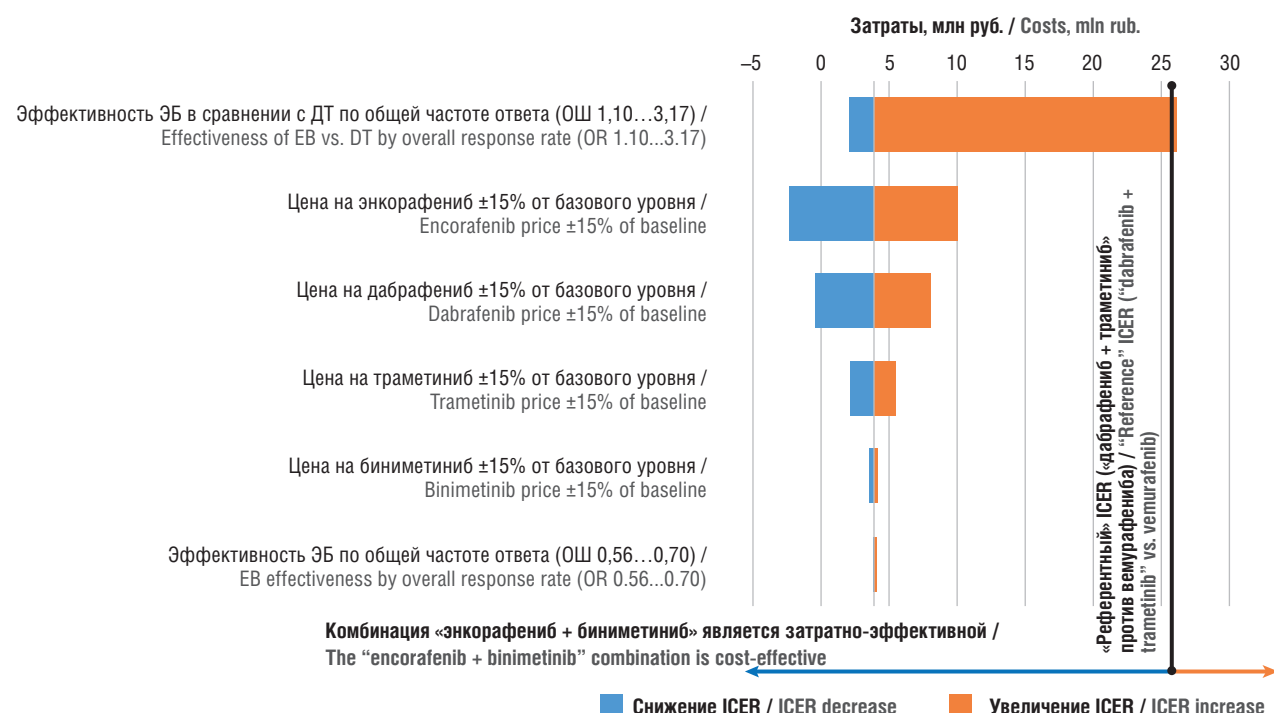


Рисунок 1. Результаты однофакторного анализа чувствительности инкрементального показателя «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) при применении комбинации «энкорафениб + биниметиниб» против комбинации «дабрафениб + траметиниб» (расчеты авторов).

ЭБ – «энкорафениб + биниметиниб»; ДТ – «дабрафениб + траметиниб»; ОШ – отношение шансов

Figure 1. Results of one way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for "encorafenib + binimetinib" versus "dabrafenib + trametinib" combinations (authors' calculations).

EB – "encorafenib + binimetinib"; DT – "dabrafenib + trametinib"; OR – odds ratio.

ниб + траметиниб») по критерию «общая частота ответа», а также стоимости энкорафениба.

Аналогичный вывод получен и при однофакторном анализе чувствительности ICER при применении комбинации «дабрафениб + траметиниб» против вемурафениба по критерию эффективности

«общая частота ответа»: наибольшее влияние на результат оказывают колебания предпосылок относительно показателя сравнительной эффективности рассматриваемых терапевтических опций (комбинации «дабрафениб + траметиниб» и вемурафениба) по критерию «общая частота ответа», а также стоимости дабрафениба (рис. 2).

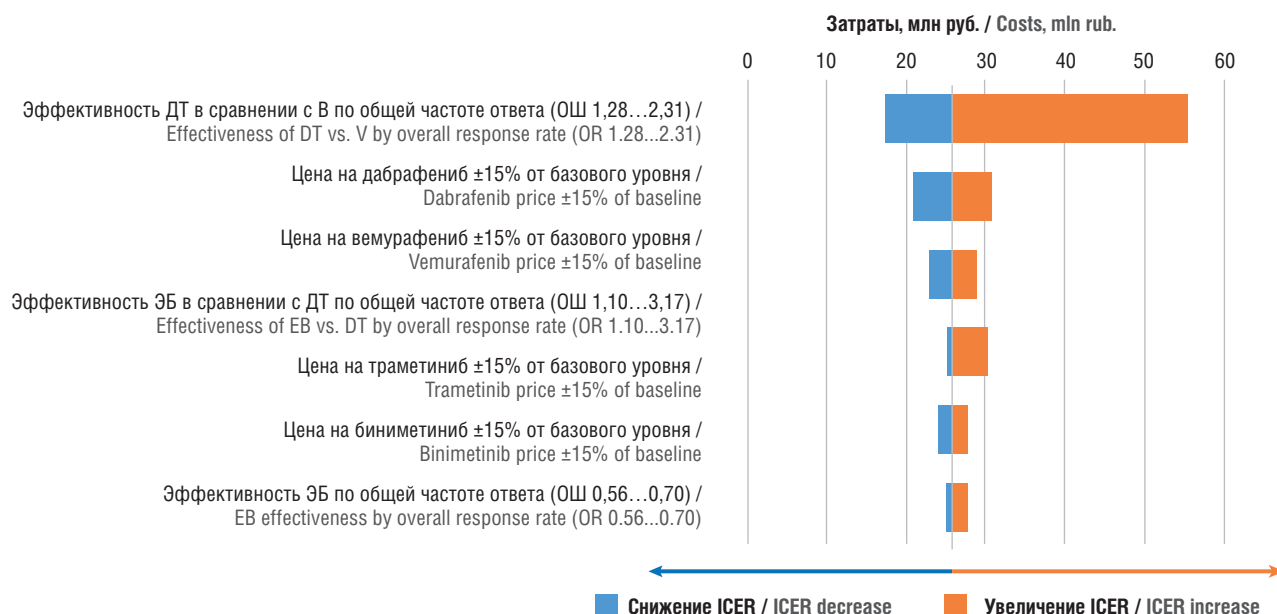


Рисунок 2. Результаты однофакторного анализа чувствительности инкрементального показателя «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) для комбинации «дабрафениб + траметиниб» против вемурафениба при использовании критерия эффективности «общая частота ответа» (расчеты авторов).

ДТ – «дабрафениб + траметиниб»; В – вемурафениб; ОШ – отношение шансов; ЭБ – «энкорафениб + биниметиниб»

Figure 2. Results of one way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for "dabrafenib + trametinib" combination versus vemurafenib using the effectiveness criterion "overall response rate" (authors' calculations).

DT – "dabrafenib + trametinib"; V – vemurafenib; OR – odds ratio; EB – "encorafenib + binimetinib"

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Комбинация «энкорафениб + биниметиниб» представляет собой новую опцию терапии больных с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*, что увеличивает перечень доступных терапевтических альтернатив и расширяет возможности формирования индивидуальной стратегии лечения для различных пациентов. В настоящем исследовании показано, что характерные для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» более высокие показатели общей частоты ответа по сравнению с другими комбинациями ИПК *BRAF* и *MEK*, продемонстрированные в рамках сетевого метаанализа [9], наряду с сопоставимыми общей выживаемостью и ВБП, позволяют повысить эффективность лечения при сохранении его затратной эффективности.

Выводы о затратной эффективности терапии комбинацией «энкорафениб + биниметиниб» в рассматриваемой клинической ситуации были также получены в рамках зарубежных фармакоэкономических исследований с позиций системы здравоохранения Франции [19] и Канады [20]: применение комбинации «энкорафениб + биниметиниб» приводило к снижению расходов и увеличению числа прожитых лет с поправкой на качество по сравнению с комбинациями «дабрафениб + траметиниб» и «вемурафениб + кобиметиниб».

Следует отметить, что для лечения пациентов в рассматриваемой клинической ситуации существуют терапевтические опции с применением препаратов иного класса: МКА – блокаторы PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), показанные, в частности, и пациентам без мутаций в гене *BRAF*. Согласно результатам РКИ KEYNOTE-006 [21] (пембролизумаб) и CheckMate 067 [22] (ниволумаб) применение таких препаратов характеризуется сопоставимыми показателями общей выживаемости, но более низкой ВБП по сравнению с комбинациями *BRAF* + *MEK* «дабрафениб + траметиниб» (по данным РКИ COMBI-v [10]) и «вемурафениб + кобиметиниб» (по данным РКИ coBRIM [23]): медиана ВБП для ниволумаба и пембролизумаба в исследованиях составляла 6,9 и 5,5 мес соответственно, а для комбинаций «дабрафениб + траметиниб» и «вемурафениб + кобиметиниб» – 11,4 и 12,3 мес соответственно. Такие различия ставят вопрос о сравнительной затратной эффективности терапевтических опций разных классов.

Существует ряд российских фармакоэкономических исследований, в которых проводилось сравнение МКА – блокаторов PD1 и комбинаций *BRAF* + *MEK* в первой линии терапии неоперабельной или метастатической меланомы кожи. Так, в одном из них показано, что ниволумаб характеризуется более низким показателем «затраты–эффективность» по критерию ВБП в сравнении с комбинациями «вемурафениб + биниметиниб» и «дабрафениб + траметиниб» [24]: 547 436 руб., 1 108 926 руб. и 830 557 руб. за 1 мес сохраненной жизни без прогрессирования соответственно. При этом, если воспроизвести расчеты с учетом новых цен на лекарственные препараты³, то результаты меняются в пользу комбинации *BRAF* + *MEK*: 456 106 руб. для ниволумаба, 364 279 руб. для комбинации «вемурафениб + кобиметиниб», 352 541 руб. для комбинации «дабрафениб + траметиниб» за 1 мес сохраненной жизни без прогрессирования соответственно.

В другой работе проведено сравнение применения ингибиторов рецептора PD1 (пембролизумаб и ниволумаб) и комбинаций

ингибиторов *BRAF* и *MEK* («дабрафениб + траметиниб», «вемурафениб + кобиметиниб») в целевой популяции пациентов, аналогичной рассматриваемой в нашем исследовании [25]. Согласно полученным результатам общие расходы за 3 года (затраты на лекарственную терапию, купирование нежелательных явлений и наблюдение за пациентом) для комбинаций «дабрафениб + траметиниб», «вемурафениб + кобиметиниб», ниволумаба и пембролизумаба составили 6 765 476 руб., 11 932 804 руб., 3 866 217 руб. и 3 796 614 руб. соответственно. С учетом актуализации цен на данные препараты размеры общих затрат составляют 4 557 252 руб., 4 875 380 руб., 3 469 703 руб. и 3 244 833 руб. соответственно. При этом показатель «затраты–эффективность» с использованием новых значений общих затрат и полученных в исследовании данных о медиане ВБП (1,06 года для комбинаций *BRAF* + *MEK* и 0,61 года для ингибиторов рецептора PD1) также позволяет сделать вывод о затратной эффективности комбинаций *BRAF* + *MEK*: 4 299 294 руб. за 1 год сохраненной жизни без прогрессирования для комбинации «дабрафениб + траметиниб», 4 599 415 руб. для комбинации «вемурафениб + кобиметиниб», 5 688 039 руб. для ниволумаба, 5 319 399 руб. для пембролизумаба.

Следовательно, сегодня имеются данные о затратной эффективности комбинаций *BRAF* + *MEK* для лечения больных с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в России по сравнению с МКА – блокаторами PD1.

В настоящем исследовании показано, что «энкорафениб + биниметиниб» является затратно-эффективным вариантом терапии по сравнению с наименее дорогостоящей из наиболее эффективных альтернатив того же класса комбинации *BRAF* + *MEK*. В итоге можно сделать вывод, что с учетом литературных данных (скорректированных на изменения в ценах препаратов) имеются косвенные свидетельства затратной эффективности комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с препаратами других классов, в частности МКА – блокаторами PD1.

Ограничения исследования / Study limitations

При интерпретации результатов проведенного исследования необходимо учитывать следующие ограничения.

Во-первых, моделирование эффективности терапии в каждом из рассматриваемых вариантов сравнения осуществлялось на основании данных сетевого метаанализа [9], а также РКИ [8, 14]. Они могут не в полной мере отражать клиническую эффективность и практику в российской действительности (в связи с различиями в характеристиках пациентов, подходах к ведению больных), что в итоге может оказать влияние как на показатели эффективности лечения, так и на затраты.

Во-вторых, для моделирования длительности терапии использовались данные о ВБП. В действительности решение о прекращении терапии может быть принято при развитии нежелательных явлений, в результате чего средние расходы на лечение 1 пациента снизятся. С другой стороны, в ряде случаев врач может принять решение о продолжении терапии даже при наличии признаков прогрессии заболевания, если посчитает, что это может быть полезно для пациента. В таком случае расходы увеличатся.

В-третьих, мы не учитывали иные прямые медицинские затраты, связанные с применением вариантов сравнения (например, на купирование нежелательных явлений, на мониторинг терапии, паллиативное лечение). В реальности разница в затратах на 1 пациента может оказаться иной.

³ С момента проведения данного исследования дабрафениб, траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб были включены в перечень ЖНВЛП, что привело к снижению их стоимости на 41–76%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Энкорафениб и биниметиниб представляют собой комбинацию ИПК BRAF и MEK, показанную в качестве первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*. Согласно результатам сетевого метаанализа данная комбинация препаратов продемонстрировала наличие статистически значимых преимуществ по критерию общей частоты ответа по сравнению с комбинацией «дабрафениб + траметиниб» (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,10–3,17).

С учетом постепенной отмены терапии по мере прогрессирования заболевания средние расходы за 3 года при использовании варианта «энкорафениб + биниметиниб» составляют

6 547 693,07 руб., варианта «дабрафениб + траметиниб» – 5 962 742,52 руб., вемурафениба – 2 581 781,45 руб.

ICER для комбинации «энкорафениб + биниметиниб» по сравнению с вариантом «дабрафениб + траметиниб» составляет 3 846 818,71 руб. на 1 пациента с ответом на терапию, что на 85,14% ниже аналогичного соотношения, рассчитанного на тот же клинический эффект, в случае применения комбинации «дабрафениб + траметиниб» по сравнению с вемурафенибом – 25 890 022,64 руб. на 1 пациента с ответом на терапию.

Таким образом, комбинация «энкорафениб + биниметиниб» представляет собой затратно-эффективный метод первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек», 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546> (дата обращения 10.08.2022).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022: 239 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022: 252 с.
4. Еремина Е.Н., Гаврилюк Д.В., Зуков Р.А. Длительная комбинированная таргетная терапия метастатической меланомы кожи. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (2): 74–8.
5. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Engl J Med*. 2011; 364 (26): 2507–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.
6. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Вагнер Р.И. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 4: 71–7.
7. Blankenstein S.A., Rohaan M.W., Klop W.M.C., et al. Neoadjuvant cytoreductive treatment with BRAF/MEK inhibition of prior unresectable regionally advanced melanoma to allow complete surgical resection, REDUCTOR: a prospective, single-arm, open-label phase II trial. *Ann Surg*. 2021; 274 (2): 383–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004893>.
8. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, Randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (5): 603–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6).
9. Corrie P., Meyer N., Berardi R., et al. Comparative efficacy and safety of targeted therapies for BRAF-mutant unresectable or metastatic melanoma: results from a systematic literature review and a network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2022; 110: 102463. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102463>.
10. Общая характеристика лекарственного препарата Зелбораф®. URL: https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche-russia/ru_RU/Instructions/zelboraf-2020-06-08.pdf (дата обращения 02.02.2023).
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тафинлар®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5f3dd9f-4844-4d08-867a-4c8ffa907d58 (дата обращения 10.08.2022).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мекинист®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92dda963-2229-4958-9aef-66faa8c02356 (дата обращения 10.08.2022).
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=20684286-008f-431e-a61c-e0f36829e323 (дата обращения 10.08.2022).
14. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New Engl J Med*. 2015; 372 (1): 30–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>.
15. Общая характеристика лекарственного препарата Брафтови®. URL: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1448810081> (дата обращения 10.08.2022).
16. Общая характеристика лекарственного препарата Мектови®. URL: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1488787991> (дата обращения 10.08.2022).
17. Kim H.Y. Statistical notes for clinical researchers: risk difference, risk ratio, and odds ratio. *Restor Dent Endod*. 2017; 42 (1): 72–6. <https://doi.org/10.5395/rde.2017.42.1.72>.
18. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинко-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; 2019: 59 с.
19. Trouiller J.B., Nikolaidis G.F., Macabeo B., et al. Cost-effectiveness of encorafenib with binimetinib in unresectable or metastatic BRAF-mutant melanoma. *Eur J Health Econ*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s10198-023-01614-6>.
20. Reimbursement Team. Encorafenib in combination with binimetinib (Braftovi and Mektovi). *Can J Health Tech*. 2021; 1 (9). <https://doi.org/10.51731/cjht.2021.150>.
21. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med*. 2015; 372 (26): 2521–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
22. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med*. 2017; 377 (14): 1345–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
23. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (9): 1248–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X).
24. Куликов А.Ю., Бабий В.В. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства ниволумаб у ранее не получавших лечения больных с неоперабельной меланомой III–IV стадии и мутацией BRAF на территории Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017; 5 (2): 41–6. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2017.4>.
25. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков О.А. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF V600. *Качественная клиническая практика*. 2018; 2: 13–28. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10041>.

REFERENCES:

1. Clinical guidelines "Skin melanoma and mucous membranes", 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546> (in Russ.) (accessed 10.08.2022).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2022: 239 pp. (in Russ.).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2022: 252 pp. (in Russ.).
4. Yeremina Ye.N., Gavriluk D.V., Zukov R.A. Long-term combination targeted therapy for metastatic skin melanoma. *Effective Pharmacotherapy*. 2021; 17 (2): 74–8 (in Russ.).
5. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Engl J Med*. 2011; 364 (26): 2507–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.
6. Semiletova Yu.V., Anisimov V.V., Vagner R.I. Treatment of patients with primary skin melanoma. Current problems. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; 4: 71–7 (in Russ.).
7. Blankenstein S.A., Rohaan M.W., Klop W.M.C., et al. Neoadjuvant cytoreductive treatment with BRAF/MEK inhibition of prior unresectable regionally advanced melanoma to allow complete surgical resection, REDUCTOR: a prospective, single-arm, open-label phase II trial. *Ann Surg*. 2021; 274 (2): 383–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004893>.
8. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., 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): 603–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6).
9. Corrie P., Meyer N., Berardi R., et al. Comparative efficacy and safety of targeted therapies for BRAF-mutant unresectable or metastatic melanoma: results from a systematic literature review and a network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2022; 110: 102463. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102463>.
10. General characteristics of the drug Zelboraf®. Available at: https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/zelboraf-2020-06-08.pdf (in Russ.) (accessed 02.02.2023).
11. Instructions for the medical use of the drug Tafenlar®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5f3dd9f-4844-4d08-867a-4c8ffa907d58 (in Russ.) (accessed 10.08.2022).
12. Instructions for the medical use of the drug Mekinist®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92dda963-2229-4958-9aef-66faa8c02356 (in Russ.) (accessed 10.08.2022).
13. Instructions for the medical use of the drug Cotellic®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=20684286-008f-431e-a61c-e0f36829e323 (in Russ.) (accessed 10.08.2022).
14. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New Engl J Med*. 2015; 372 (1): 30–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>.
15. General characteristics of the drug Braftovi®. Available at: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1448810081> (in Russ.) (accessed 10.08.2022).
16. General characteristics of the drug Mektovi®. Available at: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1488787991> (in Russ.) (accessed 10.08.2022).
17. Kim H.Y. Statistical notes for clinical researchers: risk difference, risk ratio, and odds ratio. *Restor Dent Endod*. 2017; 42 (1): 72–6. <https://doi.org/10.5395/rde.2017.42.1.72>.
18. Omelyanovskiy V.V., Avxentyeva M.V., Khachatryan G.R. Methodological recommendations on the use of mathematical modeling in clinical and economic research and research using budget impact analysis. Moscow: Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 2019: 59 pp. (in Russ.).
19. Trouiller J.B., Nikolaidis G.F., Macabeo B., et al. Cost-effectiveness of encorafenib with binimetinib in unresectable or metastatic BRAF-mutant melanoma. *Eur J Health Econ*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s10198-023-01614-6>.
20. Reimbursement Team. Encorafenib in combination with binimetinib (Braftovi and Mektovi). *Can J Health Tech*. 2021; 1 (9). <https://doi.org/10.51731/cjht.2021.150>.
21. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Eng J Med*. 2015; 372 (26): 2521–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
22. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med*. 2017; 377 (14): 1345–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
23. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (9): 1248–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X).
24. Kulikov A.Yu., Babiy V.V. Pharmacoeconomic analysis of nivolumab in treatment of nonresectable stage III–IV melanoma among treatment-naïve BRAF-mutated patients in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017; 5 (2): 41–6 (in Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.2.2017.4>.
25. Belousov D.Yu., Cheberda A.E., Afanasyeva E.V., Gladkov O.A. Clinico-economic analysis of pd-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a BRAF V600 gene mutation. *Good Clinical Practice*. 2018; 2: 13–28 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10041>.

Сведения об авторах

Авксентьев Николай Александрович – советник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, научный сотрудник Института прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», сотрудник ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>; РИНЦ SPIN-код: 8649-2773. E-mail: na@nifi.ru.

Макарова Юлия Викторовна – к.э.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, сотрудник ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг» (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-8175>; РИНЦ SPIN-код: 9826-4864.

About the authors

Nikolay N. Avxentyev – Advisor, Financial Research Institute; Researcher, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Health and Market Access Consulting LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>; RSCI SPIN-code: 8649-2773. E-mail: na@nifi.ru.

Yulia V. Makarova – PhD (Econ.), Senior Researcher, Financial Research Institute; Health and Market Access Consulting LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-8175>; RSCI SPIN-code: 9826-4864.