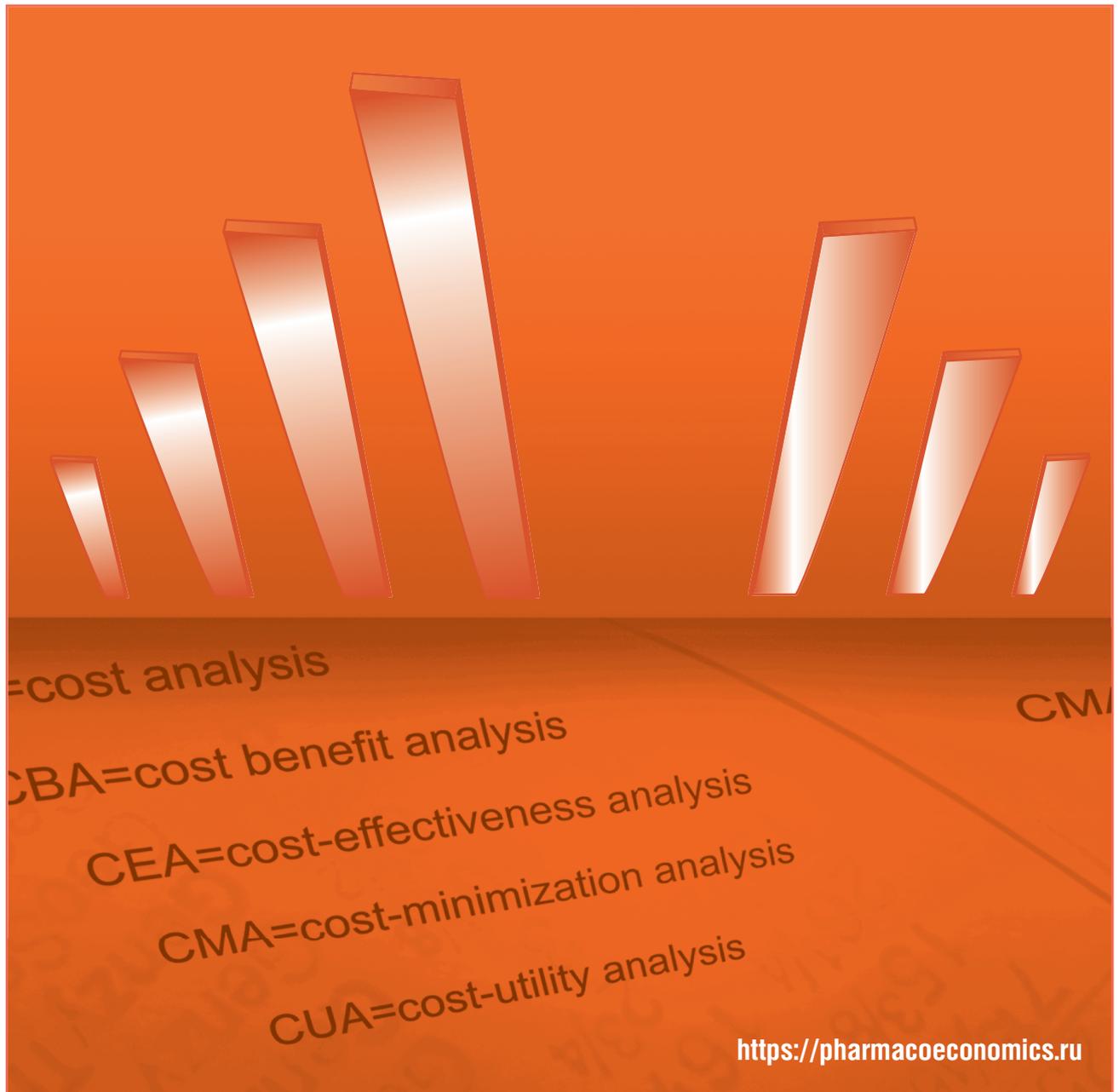


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 4

№4 **Том 16**
2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.221>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Клинико-экономический анализ последовательностей терапии пролголимабом и ингибиторами BRAF/MEK у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи

С.К. Зырянов¹, К.В. Орлова²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 3, Москва 117198, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Каширское ш., д. 23, Москва 115478, Россия)

Для контактов: Сергей Кенсаринович Зырянов, e-mail: sergey.k.zuryanov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить сравнительную фармакоэкономическую эффективность применения схемы терапии пролголимабом в первой линии и комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK во второй линии против схемы терапии ингибиторами BRAF/MEK в первой линии и пролголимабом во второй линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи.

Материал и методы. Разработана комплексная модель Маркова и дерева решений, в рамках которой пациентам с метастатической меланомой кожи (мМК), имеющим мутацию в гене *BRAF* (*BRAF+*), назначалась либо терапия пролголимабом, либо таргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK (комбинацией «дабрафениб + траметиниб» или «вемурафениб + кобиметиниб»). Расчет затрат на терапию *BRAF+* мМК, а также количество сохраненных лет жизни (англ. life year gained, LYG) в зависимости от схемы терапии проводился на основании аппроксимированных кривых общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), взятых из соответствующих исследований.

Результаты. Последовательность опций терапии *BRAF+* мМК оказывает существенное влияние на результаты лечения: медиана ОВ при схеме терапии «пролголимаб → ингибиторы BRAF/MEK» составила 41 мес, в то время как при схеме «ингибиторы BRAF/MEK → пролголимаб» – 26 мес, медиана ВБП составила 11,5 мес для последовательности, начинающейся с пролголимаба, и 12,2 мес для стратегии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб». Количество LYG для схемы, начинающейся с пролголимаба, и схемы, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб», при моделировании на 1-м году терапии составило 0,92 и 0,94 года, а на 5-летнем горизонте – 3,19 и 2,75 года соответственно. При этом стоимость 1 LYG при стратегии, начинающейся с пролголимаба, на 156 тыс. руб. (5%) ниже, чем при стратегии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб».

Заключение. Разработанная модель фармакоэкономического исследования позволила провести клинико-экономический анализ применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK сразу в четырех линиях терапии, максимально близко повторяя реальную клиническую практику лечения пациентов с *BRAF+* мМК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Меланома кожи, метастатическая меланома, пролголимаб, ингибиторы BRAF/MEK, ингибиторы анти-PD-1, общая выживаемость, беспрогрессивная выживаемость, клинико-экономический анализ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 13.11.2023. В доработанном виде: 19.12.2023. Принята к печати: 28.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Статья подготовлена с использованием материалов научно-исследовательской работы, выполненной при финансовой поддержке АО «Биокад» (Россия), что не повлияло на результаты исследования, анализ и интерпретацию полученных данных, а также на принятие решения о публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Зырянов С.К., Орлова К.В. Клинико-экономический анализ последовательностей терапии пролголимабом и ингибиторами BRAF/MEK у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): 550–568. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.221>.

Clinical and economic analysis of treatment sequences with prolgolimab and BRAF/MEK inhibitors in adult patients with metastatic or unresectable cutaneous melanoma

S.K. Zyryanov¹, K.V. Orlova^{2,3}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (10 corp. 3 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology (23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia)

Corresponding author: Sergey K. Zyryanov, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

SUMMARY

Objective: evaluation of the comparative pharmacoeconomic effectiveness of treatment sequences with prolgolimab as the first line and combination therapy with BRAF/MEK inhibitors as the second line versus a regimen with BRAF/MEK inhibitors as the first line and prolgolimab as the second line in adult patients with metastatic or unresectable cutaneous melanoma.

Material and methods. A detailed Markov and decision tree model was developed to allocate patients with metastatic cutaneous melanoma (mCM) with *BRAF* gene mutation (*BRAF*+) to treatment with prolgolimab or to targeted therapy with BRAF/MEK inhibitors (“dabrafenib + trametinib”, or “vemurafenib + cobimetinib” combinations). The costs of *BRAF*+ mCM therapy and the number of life years gained (LYGs) depending on the treatment regimen were calculated using approximated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) curves taken from relevant publications.

Results. The treatment sequence for *BRAF*+ mCM had a significant impact on patient treatment outcomes: the median OS for the “prolgolimab → BRAF/MEK inhibitors” regimen was 41 months, while for the “BRAF/MEK inhibitors → prolgolimab” regimen it was 26 months; the median PFS was 11.5 months for the sequence starting with prolgolimab and 12.2 months for the strategy starting with “dabrafenib + trametinib” combination. The number of LYGs for a therapy regimen starting with prolgolimab and a regimen starting with “dabrafenib + trametinib” combination when modeling in the 1st year of therapy was 0.92 and 0.94 years, and at a 5-year horizon it was 3.19 and 2.75 years, respectively. At the same time, the cost of 1 LYG with a strategy starting with prolgolimab was 156 thousand rubles (5%) lower than the strategy starting with “dabrafenib + trametinib” combination.

Conclusion. The developed pharmacoeconomic research model facilitated a clinical and economic analysis of using prolgolimab compared to targeted therapy with BRAF/MEK inhibitors across four lines of therapy, closely reflecting real clinical practice in the treatment of *BRAF*+ mCM patients.

KEYWORDS

Cutaneous melanoma, metastatic melanoma, prolgolimab, BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 inhibitors, overall survival, progression-free survival, clinical and economic analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 13.11.2023. **Revision received:** 19.12.2023. **Accepted:** 28.12.2023. **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 article was prepared using materials from research work carried out with the financial support of Biocad company (Russia), which did not affect the results of the study, the analysis and interpretation of the data obtained, as well as the decision to publish the results.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Zyryanov S.K., Orlova K.V. Clinical and economic analysis of treatment sequences with prolgolimab and BRAF/MEK inhibitors in adult patients with metastatic or unresectable cutaneous melanoma. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (4): 550–568 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.221>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ До недавнего времени комбинации ингибиторов BRAF (вемурафениба или дабрафениба) с ингибиторами MEK (кобиметинибом или траметинибом) были терапией выбора в качестве первой линии лечения взрослых пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* (*BRAF*+ мМК)
- ▶ В рамках недавно проведенного непрямого сравнения клинической эффективности иммунотерапии пролголимабом и комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK (дабрафениб и траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб) не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по показателям 1-летней и 2-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с *BRAF*+ мМК
- ▶ Исследования, в которых изучали применение иммунотерапии и таргетной терапии в разных последовательностях у взрослых с *BRAF*+ мМК, показали, что иммунотерапия в первой линии с последующим применением комбинации ингибиторов BRAF/MEK характеризуется более длительной ОВ

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что применение схемы терапии «пролголимаб → ингибиторы BRAF/MEK» у пациентов с *BRAF*+ мМК позволяет увеличить медиану ОВ относительно схемы «ингибиторы BRAF/MEK → пролголимаб» с 26 до 41 мес
- ▶ Клинико-экономический анализ продемонстрировал, что схема терапии «пролголимаб → ингибиторы BRAF/MEK» обеспечивает аналогичный уровень 1-летней летальности при затратах на 132,3 тыс. руб. (4%) ниже в расчете на 1 пациента по сравнению со схемой терапии «ингибиторы BRAF/MEK → пролголимаб»
- ▶ Рассчитано, что на 5-летнем горизонте затраты на 1 год сохраненной жизни при стратегии, начинающейся с пролголимаба, на 156 тыс. руб. (5%) ниже, чем при стратегии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб»

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Применение пролголимаба в первой линии терапии взрослых пациентов с *BRAF*+ мМК способствует улучшению ключевых показателей онкослужбы регионов за счет снижения 1-летней летальности и повышения 5-летней выживаемости
- ▶ Использование схемы терапии пролголимабом в первой линии у взрослых с *BRAF*+ мМК улучшает показатели здоровья отдельных пациентов за счет увеличения ОВ

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Until recently, combination of BRAF inhibitors (vemurafenib or dabrafenib) and MEK inhibitors (cobimetinib or trametinib) were preferred as first-line treatment for adult patients with unresectable and metastatic cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation (*BRAF*+ mCM)
- ▶ In a recent indirect comparison of the clinical efficacy of immunotherapy with prolgolimab and BRAF/MEK inhibitors combination therapy (dabrafenib and trametinib, vemurafenib and cobimetinib), no statistically significant differences ($p > 0.05$) were observed for 1-year and 2-year overall survival (OS) rates in patients with *BRAF*+ mCM
- ▶ Studies analyzing immunotherapy and targeted therapy in different sequences in adults with *BRAF*+ mCM showed that first-line immunotherapy followed by a combination of BRAF/MEK inhibitors led to better OS rates

What are the new findings?

- ▶ It was shown that “prolgolimab → BRAF/MEK inhibitors” regimen increased median OS from 26 to 41 months compared to “BRAF/MEK inhibitors → prolgolimab” regimen in patients with *BRAF*+ mCM
- ▶ The clinical and economic analysis demonstrated that “prolgolimab → BRAF/MEK inhibitors” regimen resulted in an equivalent 1-year mortality rate and saved 132,2 thousand rubles (4%) per patient compared to “BRAF/MEK inhibitors → prolgolimab” regimen
- ▶ Over a 5-year period the cost per year of life saved for the strategy starting with prolgolimab was calculated to be 156 thousand rubles (5%) lower than for the strategy starting with “dabrafenib + trametinib”

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

- ▶ Prolgolimab administration as a first-line therapy for adults with *BRAF*+ mCM contributes to improving key indicators of regional cancer service metrics through reducing 1-year mortality rates and increasing 5-year survival rates
- ▶ Prolgolimab given as a first-line treatment for *BRAF*+ mCM improves the health indicators of individual patients by increasing OS rates

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Меланома – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых, оболочек головного и спинного мозга, увеальную меланому. Несмотря на то что меланома может развиваться в любой ткани, где в норме присутствуют меланоциты, кожная локализация остается наиболее распространенной – до 90% всех случаев заболевания [1].

На сегодняшний день распространенность меланомы составляет 2,2% от общего числа всех злокачественных новообразований, выявленных на 100 тыс. населения Российской Федерации [2]. В 2021 г. в России заболеваемость составила 11 412 случая, летальность больных в течение 1 года после установления диагноза достигла 8,3% в общей структуре смертности от злокачественных новообразований [3]. Меланома характеризуется агрессивным течением и резистентностью к цитостатической терапии, поэтому

5-летняя выживаемость больных с метастатическим процессом до появления препаратов иммуно- и таргетной терапии находилась в пределах 10–15% [4]. Нередко меланома поражает активное трудоспособное население, причем распространенность заболевания с каждым годом неуклонно увеличивается и характеризуется одним из самых высоких среднегодовых темпов прироста. По данным на 2020 г. в Российской Федерации 55,2% случаев впервые диагностированной меланомы среди мужчин и 38,9% среди женщин выявляется в трудоспособном возрасте [5].

Метастатическая меланома кожи (мМК) является одной из наиболее устойчивых к стандартным методам терапии опухолей. Это обусловлено ее биологическими особенностями: слабой чувствительностью к химиотерапевтическому и лучевому воздействию. Современные успехи в области изучения биологии новообразований определили молекулярно-генетические особенности меланомы, которые влияют на прогноз, течение заболевания и предсказывают ответ на определенные виды терапии. С практической точки зрения для выбора наиболее подходящей схемы терапии целесообразно выделять мМК с мутацией V600 в гене *BRAF*, а также мутациями

в генах *NRAS* и *c-KIT*. Наиболее часто встречаются мутации в гене *BRAF*. Во всероссийском молекулярно-эпидемиологическом исследовании меланомы соматические мутации гена *BRAF* выявлены примерно в 64% первичных опухолей с наибольшей распространенностью среди пациентов молодого и среднего возраста [6].

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии выделяют следующие подходы к терапии меланомы [1].

Для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы монотерапия анти-PD-1¹ (пролголимаб, пембролизумаб, ниволумаб) или комбинированная терапия анти-PD-1/анти-CTLA-4² (ниволумаб, ипилимумаб) являются предпочтительными в качестве терапии первой линии независимо от наличия мутаций в генах *BRAF*, *NRAS* и *c-KIT*.

Препарат моноклонального анти-PD-1 антитела пролголимаб (АО «Биокад», Россия) доказал свою эффективность в терапии нерезектабельной и метастатической меланомы в исследовании II/III фазы MIRACULUM [7]. Исследование эффективности и безопасности двух дозовых режимов пролголимаба продемонстрировало в 1-й группе (1 мг/кг каждые 2 нед) общую частоту ответов 38,0% и выживаемость без прогрессирования (ВБП) через 12 мес 33,3%. Во 2-й группе (3 мг/кг каждые 3 нед) общая частота ответов составила 29%, ВБП через 12 мес – 41,3%. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 57,1% в 1-й группе и 46,0% во 2-й [7].

Для терапии нерезектабельной и метастатической меланомы с мутациями в гене *BRAF* (*BRAF*+ мМК) в качестве первой линии терапии показаны таргетные препараты – рекомендуется назначение комбинации ингибитора BRAF (вемурафениба или дабрафениба) с ингибитором MEK (кобиметинибом или траметинибом). Эффективность комбинации ингибиторов BRAF/MEK была доказана в исследованиях III фазы *coBRIM* [8] и *COMBI-V* [9]. Лечение комбинацией «кобиметиниб + вемурафениб» в сравнении с монотерапией вемурафенибом увеличивало ВБП (12,3 и 7,2 мес соответственно) и ОВ (22,3 и 17,4 мес соответственно) [8]. Аналогично, комбинация «дабрафениб + траметиниб» в сравнении с вемурафенибом в терапии первой линии у пациентов с *BRAF*+ мМК показало статистически значимое увеличение ОВ (25,6 и 18 мес соответственно) и ВБП (12,6 и 7,3 мес соответственно) [9].

До недавнего времени ингибиторы BRAF/MEK были терапией выбора в первой линии у пациентов с *BRAF*+ мМК. Прямых сравнительных клинических исследований пролголимаба и ингибиторов BRAF/MEK для терапии первой линии на сегодняшний день не проводилось. Однако имеются опубликованные данные прямых ретроспективных исследований и непрямых сравнений двух возможных линий терапии, которые доказывают превалирующую эффективность применения препаратов моноклонального анти-PD-1 антитела в первой линии у пациентов с *BRAF*+ мМК. На основании непрямого сравнения клинической эффективности монотерапии пролголимабом по сравнению с комбинированной терапией ингибиторами BRAF/MEK не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) в эффективности пролголимаба и комбинаций «дабрафениб + траметиниб», «вемурафениб + кобиметиниб» по показателям 1-летней ОВ и 2-летней выживаемости у больных с мМК [10]. При проведении ретроспективного анализа данных с использованием псевдорандомизации в сопоставимой когорте пациенты, получавшие анти-PD-1 антитела в качестве терапии первой линии, имели более высокие показатели выживаемости

по сравнению с больными, принимавшими ингибиторы BRAF/MEK в первой линии: медиану ОВ (42,3 и 19,8 мес соответственно) и 2-летнюю ОВ (65,4% и 41,7% соответственно) [11].

Последовательность применения анти-PD-1 антитела или ингибиторов BRAF/MEK у пациентов с *BRAF*+ мМК также влияет на показатели ОВ и исход лечения в целом. В исследовании DREAMseq для определения выбора начальной терапии и последовательности с наилучшей эффективностью доказано, что комбинация ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) с последующей терапией ингибиторами BRAF/MEK по медицинским показаниям является предпочтительной при *BRAF*+ мМК [12]. В ретроспективном когортном исследовании начальная терапия ИКТИ у пациентов с *BRAF*+ мМК и последующий переход на терапию ингибиторами BRAF/MEK показали тенденцию к увеличению ОВ в сравнении с начальной терапией ингибиторами BRAF/MEK (медиана ОВ 35,0 и 18,0 мес соответственно, $p=0,070$). Более того, больные, получавшие начальную терапию ИКТИ, имели лучший ответ на терапию второй линии ингибиторами BRAF/MEK: показатели объективного ответа 18,4% и 37,8% соответственно ($p=0,024$) [13].

Цель – оценить сравнительную фармакоэкономическую эффективность применения схемы терапии пролголимабом в первой линии и комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK во второй линии против схемы терапии ингибиторами BRAF/MEK в первой линии и пролголимабом во второй линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Дизайн исследования / Study design

Проведен клинико-экономический анализ применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK у пациентов с *BRAF*+ мМК. Использовался метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность». Сравнивалась текущая практика лечения пациентов с *BRAF*+ мМК комбинацией «дабрафениб + траметиниб» с моделируемой практикой.

Исследование выполнено с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации с учетом прямых медицинских затрат, таких как затраты на лекарственную терапию *BRAF*+ мМК пролголимабом и препаратами сравнения в четырех последовательных линиях терапии, затраты на амбулаторно-поликлинические услуги по наблюдению за пациентами, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Моделирование результатов проводилось на временном горизонте 5 лет.

Методология исследования / Research methodology

Согласно клиническим рекомендациям [1,14] у пациентов с *BRAF*+ мМК в первой линии терапии рекомендуется использовать либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK, либо комбинацию моноклональных антител – блокаторов PD-1 (анти-PD-1 и анти-CTLA-4), либо монотерапию анти-PD-1. После прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии (анти-PD-1, ингибиторы BRAF/MEK) рекомендуется использование препарата ипилимумаб или комбинированной иммунотерапии ингибиторами анти-PD-1 и анти-CTLA-4.

В настоящем исследовании использовалась комплексная модель Маркова и дерева решений, в рамках которой пациентам с *BRAF*+ мМК назначалась либо терапия пролголимабом, либо таргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK (комбинацией «дабрафениб + траметиниб» или комбинацией «вемурафениб + кобиметиниб»).

¹ PD-1 (англ. programmed cell death protein 1) – белок запрограммированной гибели клеток 1.

² CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами 4.

Методология исследования для схемы терапии с применением комбинации «вемурафениб + кобиметиниб» не отличалась от схемы с использованием комбинации «дабрафениб + траметиниб», поэтому в дальнейшем описана только последняя, а результаты моделирования для схемы терапии с применением комбинации «вемурафениб + кобиметиниб» представлены в разделе «Результаты и обсуждение» и **Приложениях 1, 2**. Так, при прогрессировании на терапии пролголимабом в первой линии предполагалось назначение таргетной терапии во второй линии, а пациентам, получавшим терапию комбинацией «дабрафениб + траметиниб» в первой линии, при прогрессировании назначалась терапия пролголимабом. При прогрессировании на второй линии терапии в качестве третьей линии назначалась терапия комбинацией «ипилимуаб + ниволумаб», после прогрессирования на которой оказывалась паллиативная медицинская помощь.

Таким образом, сравниваются схемы терапии при лечении пациентов с *BRAF*+ мМК: «пролголимаб → таргетная терапия ингибиторами *BRAF*/*MEK* → ипилимуаб + ниволумаб» (схема «пролголимаб → ингибиторы *BRAF*/*MEK*») и схема терапии в первой линии «ингибиторы *BRAF*/*MEK* → пролголимаб → ипилимуаб + ниволумаб» (схема «ингибиторы *BRAF*/*MEK* → пролголимаб»). Разработанная для расчета затрат и исходов при терапии *BRAF*+ мМК комплексная модель Маркова и дерева решений приведена на **рисунке 1**. Горизонт моделирования составил 5 лет, цикл модели Маркова – 1 нед.

Систематический обзор литературы / Systematic review of publications

Для оценки эффективности и безопасности сравниваемых схем терапии у пациентов с *BRAF*+ мМК был проведен поиск соответствующих научных публикаций в Кокрейновской библиотеке и библиографической базе данных PubMed/MEDLINE. Прямых сравнений эффективности и безопасности пролголимаба и таргетной терапии не обнаружено, однако в результате поиска найдено одно не прямое сравнение эффективности пролголимаба и таргетной терапии комбинациями «дабрафениб + траметиниб», «вемурафе-

ниб + кобиметиниб» [10]. Результаты данного исследования легли в основу моделирования результатов терапии в первой линии.

Эффективность пролголимаба при терапии меланомы была доказана в исследовании MIRACULUM [7]. Результаты непрямого сравнения показывают, что частота объективных ответов на терапию у пациентов с мМК при первой линии терапии составляет 38% [7] по сравнению с 40% у пембролизумаба [15] и 45% у ниволумаба [16]. Подобные показатели получены и для 2-летних ОВ и ВБП, составивших 33% и 57% соответственно на терапии пролголимабом [7] по сравнению с 37% и 58% на терапии пембролизумабом [15] и 37% и 59% на терапии ниволумабом [16], несмотря на то что популяция пациентов в исследовании пролголимаба была более отягощена, в первую очередь, долей пациентов с метастазами в центральную нервную систему, долей пациентов с тремя и более сайтами метастазирования, а также исходным размером опухоли (**табл. 1**).

Эффективность пролголимаба объясняется в первую очередь тем же классом препаратов, а также способностью пролголимаба связывать рецептор PD-1 в тех же областях, где связывается человеческий лиганд запрограммированной гибели клеток 1 (англ. programmed death ligand 1, PD-L1). Молекулы пембролизумаба и ниволумаба связывают только один из эпитопов, тогда как молекула пролголимаба связывается с обоими эпитопами, перекрывая обе области связывания, так же как природный лиганд PD-L1.

В рамках систематического поиска не было найдено ни одного исследования пролголимаба во второй линии после прогрессирования на таргетной терапии, так же как и не обнаружено публикаций по таргетной терапии после прогрессирования на терапии пролголимабом. Однако существует исследование M. Haist et al. [13], в рамках которого сравнивались последовательности терапии: пациентам с *BRAF*+ мМК, получавшим в первой линии ингибиторы анти-PD-1, в качестве второй линии назначались ингибиторы *BRAF*/*MEK*, в то время как больным, получавшим в первой линии ингибиторы *BRAF*/*MEK*, после прогрессирования назначалась терапия анти-PD-1. Поэтому в настоящей работе сделано допущение о сопоставимости результатов лечения пролголимабом после про-

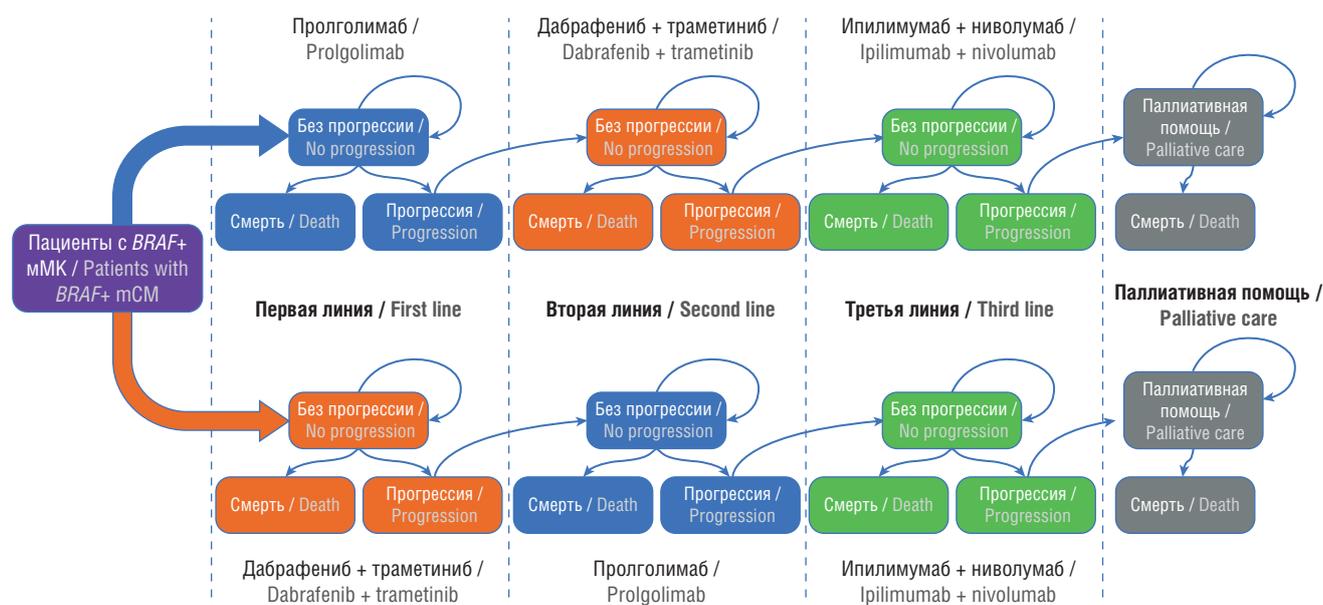


Рисунок 1. Комплексная модель Маркова и дерева решений.
BRAF+ мМК – метастатическая меланوما кожи с мутацией в гене *BRAF*

Figure 1. Integrated Markov and decision tree model
BRAF+ mCM – metastatic cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation

Таблица 1. Краткая характеристика популяции пациентов в исследованиях пролголимаба, пембролизумаба и ниволумаба (составлено авторами)

Table 1. Summary of patient populations in prolololimab, pembrolizumab, and nivolumab trials (compiled by authors)

Параметр / Parameter	Исследование (препарат) // Trial (drug)		
	MIRACULUM [7] (пролголимаб / prolololimab)	KEYNOTE-006 [15] (пембролизумаб / pembrolizumab)	CheckMate 067 [16] (ниволумаб / nivolumab)
Метаастазы в ЦНС, % / CNS metastases, %	27,0	10,0	2,5
≥3 сайтов метастазирования, % / ≥3 sites of metastasis, %	52,3	–	18,7
Исходный размер опухоли, мм / Baseline tumor size, mm / Baseline tumor size, mm	Медиана 71 (у 28% > 100) / Median 71 (in 28% > 100)	Медиана 61 / Median 61	У 25% > 97 / In 25% > 97
ECOG>0, %	46,0	31,0	24,7
>2 линий предшествующей системной терапии, % / >2 lines of prior systemic therapy, %	3,2	<1,0	0,0

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; ECOG (англ. Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки функционального состояния пациентов с онкологическими заболеваниями, разработана Восточной кооперативной группой исследования рака.

Note. CNS – central nervous system; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group scale for assessing functional state of oncological patients.

грессирования на терапии ингибиторами BRAF/MEK и результатов, описанных в работе M. Haist et al. [13], а именно эффективности и безопасности терапии анти-PD-1 после прогрессирования на таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK. Аналогичное допущение сделано и в отношении терапии ингибиторами BRAF/MEK после прогрессирования на терапии пролголимабом. Таким образом, результаты исследования M. Haist et al. [13] для второй линии терапии легли в основу моделирования результатов терапии во второй линии в настоящем исследовании.

Также проведенный систематический поиск не выявил исследований, оценивающих результаты терапии пациентов с мМК комбинацией ипилиумаба и ниволумаба в третьей линии. Однако в работе R. Mason et al. [17] оценивались показатели ОБ и ВБП для смешанной популяции больных: 39% пациентов *de novo*, 34% получали ранее таргетную терапию, 38% – терапию ингибиторами анти-PD-1, при этом 24% больных получали две или более предшествующих линий терапии. Согласно данным R. Mason et al. медианы ОБ для *de novo* пациентов, для больных с предшествующей терапией ингибиторами анти-PD-1 и таргетной терапией, составили 14,2 мес, 9,6 мес и 3,6 мес соответственно, а медианы ВБП для тех же групп пациентов – 11,0 мес, 4,0 мес и 2,0 мес соответственно. Поскольку развитие рефрактерности к терапии ингибиторами BRAF/MEK оказывает наибольшее влияние на показатели ОБ и ВБП, а в настоящем исследовании все пациенты в третьей линии ранее получали таргетную терапию, для моделирования результатов вне зависимости от последовательности первых двух линий терапии в третьей линии использовались данные об ОБ и ВБП для пациентов, ранее предлеченных таргетной терапией, из исследования R. Mason et al. [17].

Моделирование кривых ОБ и ВБП / OS and PFS curves modeling

В настоящей работе наряду с моделированием кривых ОБ проводилось также моделирование кривых ВБП, т.к. на их основе рассчитывалась длительность приема лекарственных препаратов. Считалось, что пациенты принимают препараты для лечения BRAF+ мМК до наступления прогрессирования или смерти, если она наступила до прогрессирования, и длительность этого приема определялась длительностью ВБП.

Оценка ОБ и ВБП в первой линии терапии для пролголимаба и ингибиторов BRAF/MEK получена путем построения соответ-

ствующих кривых выживаемости Каплана–Мейера на основании данных скорректированного непрямого сравнения (СНС) К.В. Сапожникова и др. [10]. Аппроксимация кривых ОБ и ВБП проводилась согласно методу, описанному и валидированному в исследовании V. Diaby et al. [18]. Поиск подходящей параметрической функции выживаемости осуществлялся из экспоненциального, лог-логистического, логнормального распределений, распределений Вейбулла и Гомпертца, а также гибкой параметрической модели выживаемости со сплайнами по методу P. Royston и M. Parmar [19]. В соответствии с критериями выбора оптимальной модели (информационный критерий Акаике, неперевышение экстраполированных значений ВБП по сравнению с ОБ, визуальный анализ) для дальнейшего фармакоэкономического моделирования была выбрана гибкая параметрическая модель выживаемости со сплайнами, за исключением аппроксимации ОБ для терапии пролголимабом в первой линии, для которой наилучшим оказалось распределение Гомпертца.

Функция логнормального распределения со сплайнами описывалась следующей формулой:

$$S = 1 - \Phi(X), \quad (1)$$

где Φ – функция стандартного нормального распределения; $X = \gamma^0 + \gamma_1 \times (\ln(t) + \gamma_2 \times (\ln(t) - \ln(k_{\min}))_+^3 - \lambda \times (\ln(t) - \ln(k_{\min}))_+^3 - (1 - \lambda) \times (\ln(t) - \ln(k_{\max}))_+^3, f_+ = \max(f, 0)$.

Функция распределения Гомпертца описывается формулой:

$$S = \exp\left(-\frac{b}{a} \times (\exp(at) - 1)\right). \quad (2)$$

В обеих функциях t – время (мес), остальные значения – константы.

Кривые Каплана–Мейера для ОБ и ВБП в первой линии терапии BRAF+ мМК с применением пролголимаба, комбинации «дабрафениб + траметиниб» из работы К.В. Сапожникова и др. [10], аппроксимации кривых ОБ и ВБП, выполненные согласно описанному выше методу, а также значения констант для приведенных выше функций аппроксимации приведены на рисунке 2.

Аналогичным образом проведена аппроксимация кривых выживаемости для терапии во второй линии на основании данных по второй линии терапии мМК из исследования M. Haist et al. [13].

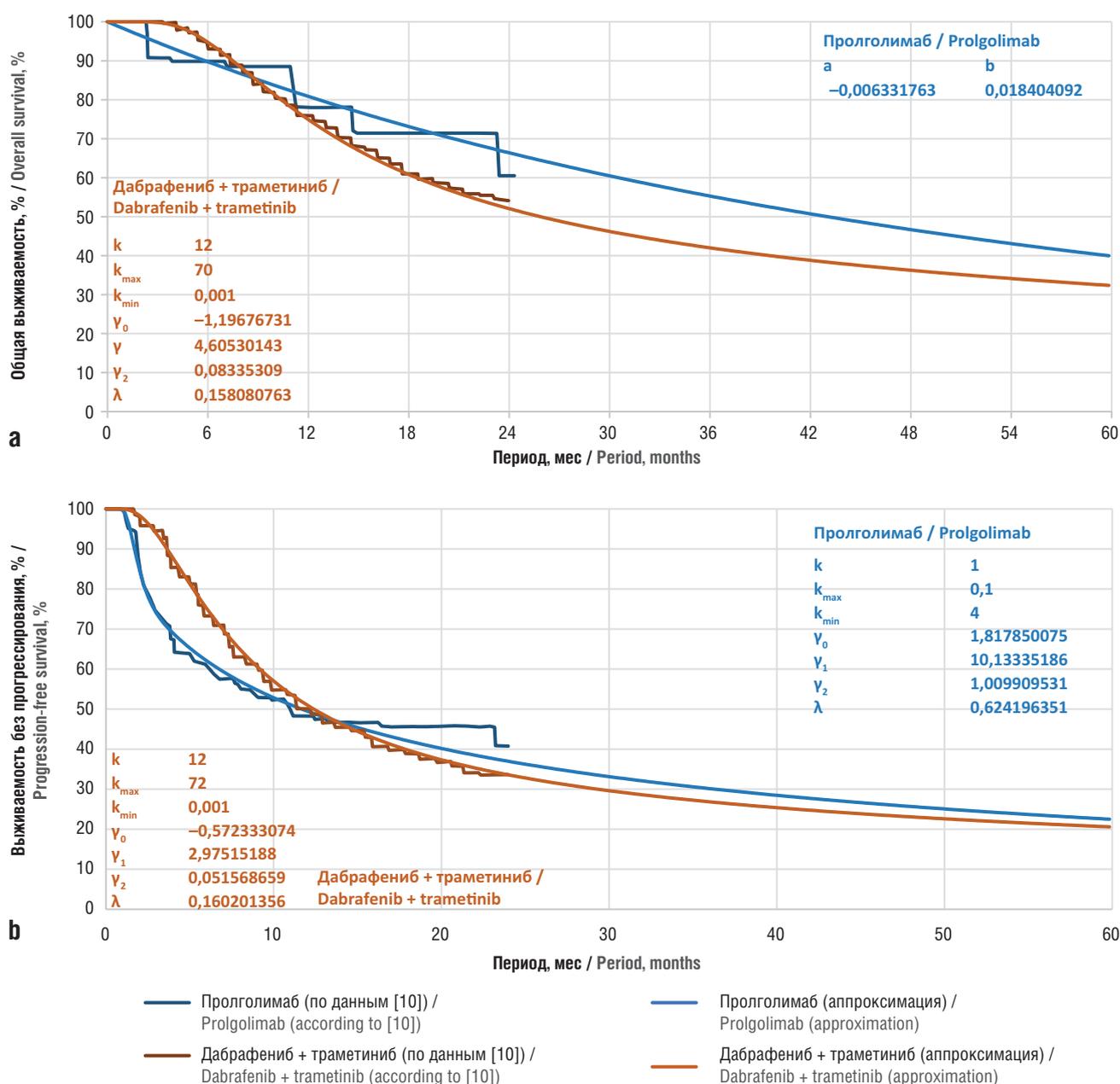


Рисунок 2. Кривые Каплана–Мейера (по данным [10]) и их аппроксимация для первой линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, имеющих мутацию в гене *BRAF*, с применением пролголимаба и комбинации «дабрафениб + траметиниб»:

а – для общей выживаемости; **б** – для выживаемости без прогрессирования

Figure 2. Kaplan–Meier curves (according to [10]) and their approximation for first-line therapy of patients with metastatic cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation using prolgolimab and “dabrafenib + trametinib” combination:

a – for overall survival; **b** – for progression-free survival

Параметры распределения, наиболее корректно описывающие исходные кривые и использованные для дальнейшего моделирования, были получены для распределения Гомпертца. Кривые Каплана–Мейера ОВ и ВБП для пролголимаба и комбинации «дабрафениб + траметиниб» во второй линии согласно результатам M. Haist et al. [13], а также аппроксимации данных кривых, выполненные по описанному выше методу, представлены на **рисунке 3**.

Также проведена аппроксимация кривой выживаемости для терапии в третьей линии по данным исследования комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» R. Mason et al. [17]. Параметры распределения, наиболее корректно описывающие исходные кривые и использованные для дальнейшего моделирования, получены для логнормального распределения в случае ОВ и распределения

Гомпертца для ВБП. Кривые Каплана–Мейера для ОВ и ВБП для комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в третьей линии согласно результатам R. Mason et al. [17], а также аппроксимации данных кривых, выполненные согласно описанному выше методу, приведены на **рисунке 4**.

Режимы применения препаратов / Drug application schemes

Схема приема анализируемых препаратов соответствовала таковой в инструкциях по медицинскому применению препаратов [20–24], зарегистрированных в Российской Федерации, и подразумевала непрерывный прием до прогрессирования для всех препаратов, кроме ипилимумаба. Согласно инструкциям [25, 26] и клиническим рекомендациям [14] терапия ипилимумабом

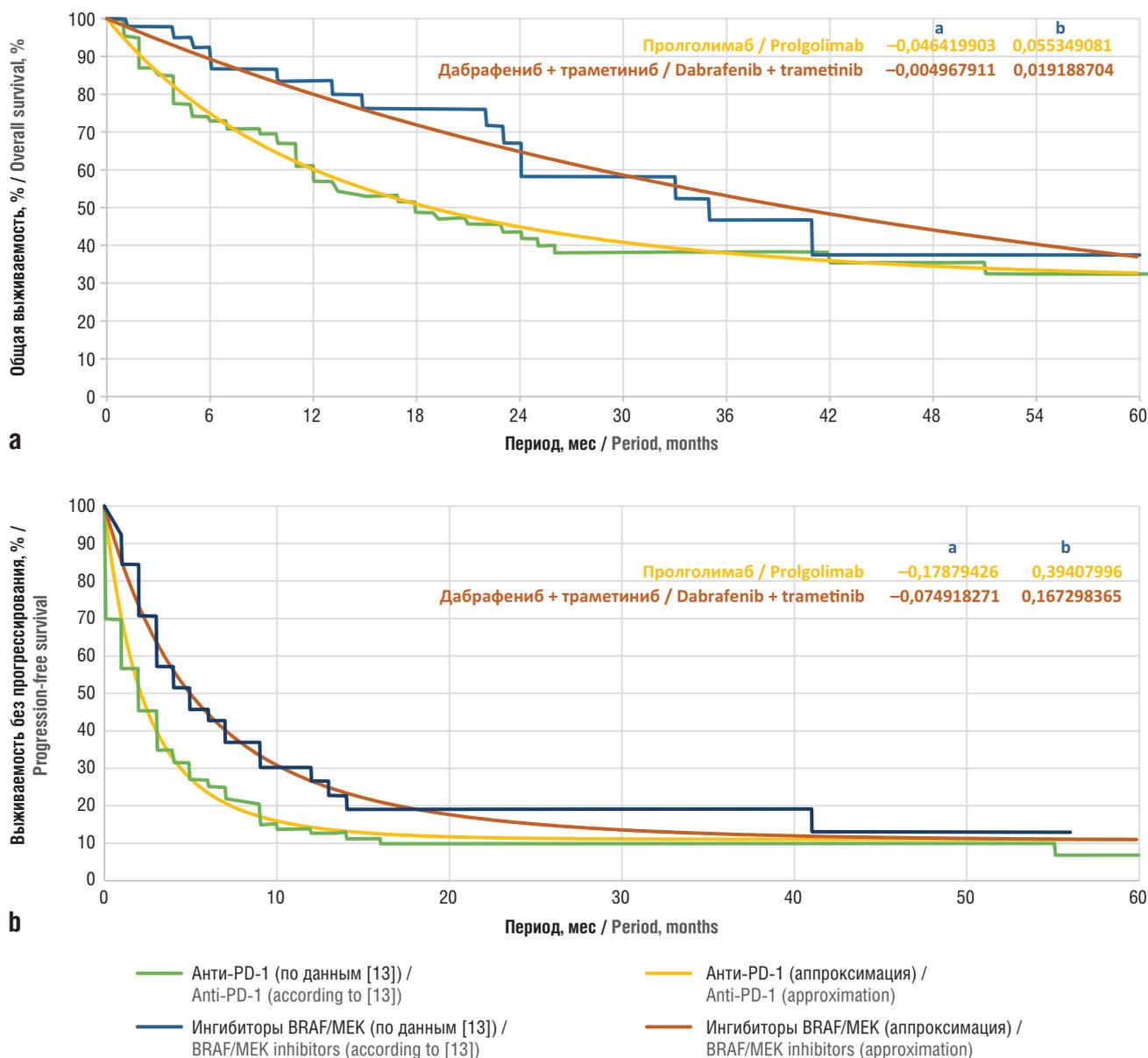


Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера (по данным [13]) и их аппроксимация для второй линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, имеющих мутацию в гене *BRAF*, с применением анти-PD-1 и ингибиторов BRAF/MEK:

а – для общей выживаемости; **б** – для выживаемости без прогрессирования

Figure 3. Kaplan-Meier curves (according to [13]) and their approximation for second-line therapy of patients with metastatic cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation using anti-PD-1 and BRAF/MEK inhibitors:

a – for overall survival; **b** – for progression-free survival

и ниволумабом состоит из четырех введений комбинированной терапии и последующего поддерживающего лечения ниволумабом в режиме монотерапии, что было учтено в настоящем исследовании.

Описания препаратов для терапии *BRAF+* мМК, используемых в исследовании, а также режимы их применения суммированы в **таблице 2**.

Расчет затрат / Cost calculation

Затраты на лекарственную терапию

Расчет затрат на терапию *BRAF+* мМК выполнялся исходя из средневзвешенной цены фактических закупок согласно данным IQVIA³ на протяжении 12 мес начиная с марта 2022 г. Для препаратов с режимом дозирования, зависящим от массы тела пациента,

среднее значение этого показателя принималось равным 70 кг. Исходя из режима применения, а также формы выпуска препаратов определена норма потребления количества упаковок на 52 нед терапии, после чего рассчитаны средние затраты на 1 нед терапии.

В силу того, что форма выпуска дабрафениба и траметиниба не кратна неделе приема, в целях унификации результата принято считать норму потребления дабрафениба и траметиниба равной 12,1 упаковки в течение 52 нед. Для ниволумаба и ипилимумаба, т.к. у данных препаратов отличается режим дозирования в течение первых 12 нед терапии, расчет проводился отдельно для первых 12 нед. Для ниволумаба (исходя из массы тела пациента 70 кг и режима дозирования 1 мг/кг) оптимальным было применение 2 флаконов по 4 мл, что для упрощения считалось равным 0,8 флакона по 10 мл. После 12 нед режим применения

³ <https://www.iqvia.com/>.

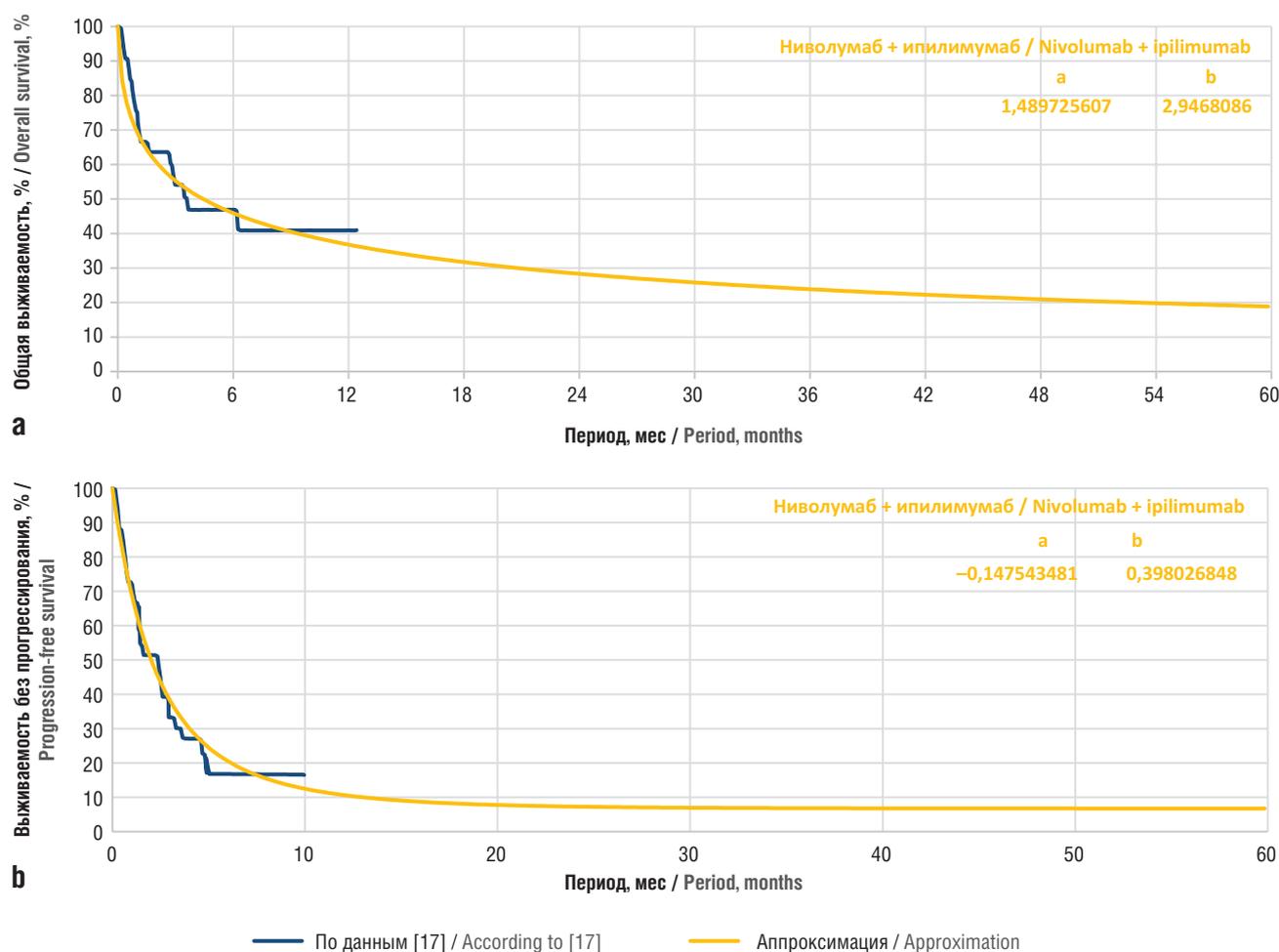


Рисунок 4. Кривые Каплана–Мейера (по данным [17]) и их аппроксимация для третьей линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, имеющих мутацию в гене *BRAF*, с применением комбинации «ниволумаб + ипилимумаб»:

а – для общей выживаемости; **б** – для выживаемости без прогрессирования

Figure 4. Kaplan–Meier curves (according to [17]) and their approximation for the third-line therapy of patients with metastatic cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation using “nivolumab + ipilimumab” combination:

a – for overall survival; **b** – for progression-free survival

ниволумаба составлял 240 мг 1 раз в 3 нед, что соответствует 2 флаконам по 10 мл и 1 флакону 4 мл, или в рамках вышеописанного упрощения 2,4 флакона по 10 мл.

Затраты на терапию *BRAF*+ мМК препаратами, используемыми в исследовании, представлены в **таблице 3**.

Затраты на коррекцию НЯ

При оценке безопасности применения исследуемых препаратов использовались данные по частоте НЯ 3–4-й степеней тяжести, встречающиеся при применении рассматриваемых схем терапии с частотой более 3% согласно данным соответствующих исследований [7, 8, 27]. Вероятности НЯ, учтенные в настоящем исследовании для первой, второй и третьей линий терапии отражены в **таблице 4**.

Затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степеней тяжести рассчитывались исходя из необходимости оказания пациентам в таком состоянии помощи в условиях круглосуточного стационара или дневного стационара. В соответствии с этим расчет проводился по законченному случаю лечения на основе клинико-статистических групп [28, 29] (для клинически значимых НЯ 3–4 степеней тяжести с частотой встречаемости $\geq 3\%$). Затраты на коррекцию НЯ приведены в **таблице 5**.

Затраты на наблюдение за пациентами

На протяжении первой – третьей линии терапии затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами (см. табл. 5) включали расходы на ежемесячный прием врача-онколога для контроля состояния и выписки рецепта [14]. Контроль за состоянием больного осуществляется в условиях круглосуточного стационара с частотой 1 раз в 3 мес [14], оплата соответствующих затрат проводится по законченному случаю лечения ст27.014 Госпитализация в диагностических целях с постановкой/подтверждением диагноза злокачественного новообразования, коэффициент затратоемкости (КЗ) 1 [28] с учетом поправочного коэффициента 0,65, отражающего нижний уровень базовой ставки в регионах [29].

Учитывались затраты на введение препаратов: терапия прогормонами требует инфузий 1 раз в 2 нед, а комбинацией «ипилимумаб + ниволумаб» – 1 раз в 3 нед, в то время как терапия комбинацией «дабрафениб + траметиниб», учитывая лекарственную форму (капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой), проводится в амбулаторных условиях (**табл. 6**).

Считалось, что затраты на наблюдение за пациентом с *BRAF*+ мМК в состоянии «паллиативная помощь» включают расходы на ежемесячный прием врача-онколога для контроля состояния больного и затраты на госпитализацию в медицинских организа-

Таблица 2. Описание препаратов для терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* и режимы их применения

Table 2. Description of drugs for therapy of cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation and regimens of their use

МНН / INN	ТН / TN	Форма выпуска (упаковка) / Dosage form (packaging)	Режим применения / Regimen
Пролголимаб / Prolgolimab	Фортека® / Forteca®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл (флаконы (1), пачки картонные) / Concentrate for preparation of solution for infusion, 20 mg/ml (vials (1), carton packs)	1 мг/кг 1 раз в 2 нед // 1 mg/kg once every 2 weeks
Дабрафениб / Dabrafenib	Тафинлар® / Tafinlar®	Капсулы, 75 мг, 120 шт. (флаконы (1), пачки картонные) / Capsules, 75 mg, 120 pcs. (vials (1), carton packs)	150 мг 2 раза в сутки // 150 mg 2 times a day
Траметиниб / Trametinib	Мекинист® / Mekinist®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 30 шт. (флаконы (1), пачки картонные) / Film-coated tablets, 2 mg, 30 pcs. (vials (1), carton packs)	2 мг 1 раз в сутки // 2 mg once a day
Ниволумаб / Nivolumab	Опдиво® / Opdivo®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 10 мл (флаконы (1), пачки картонные) / Concentrate for preparation of solution for infusion, 10 mg/ml, 10 ml (vials (1), carton packs)	1 мг/кг 1 раз в 3 нед (4 введения), далее 240 мг каждые 2 нед // 1 mg/kg once every 3 weeks (4 injections), then 240 mg every 2 weeks
Ипилимумаб / Ipilimumab	Ервой® / Yervoy®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл, 10,7 мл (флаконы (1), пачки картонные) / Concentrate for preparation of solution for infusion, 5 mg/ml, 10.7 ml (vials (1), carton packs)	3 мг/кг 1 раз в 3 нед (4 введения) // 3 mg/kg once every 3 weeks (4 injections)
Вемурафениб / Vemurafenib	Зелбораф® / Zelboraf®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 240 мг, 8 шт. (блистеры (7), пачки картонные) / Film-coated tablets, 240 mg, 8 pcs. (blisters (7), carton packs)	960 мг 2 раза в день // 960 mg 2 times a day
Кобиметиниб / Cobimetinib	Котеллик® / Cotellic®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 21 шт. (блистеры (3), пачки картонные) / Film-coated tablets, 20 mg, 21 pcs. (blisters (3), carton packs)	60 мг 1 раз в день // 60 mg once a day

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование.

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name.

Таблица 3. Расчет затрат на лекарственную терапию меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF*

Table 3. Estimated costs of drug therapy for cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation

МНН / INN	Средневзвешенная цена за упаковку, руб. / Weighted average price per package, rub.	Количество упаковок/недель, п // Number of packs/weeks, п	Затраты на терапию, руб. / Costs of therapy, rub.	Затраты на 1 нед терапии, руб. / Costs for 1 week of therapy, rub.
Пролголимаб / Prolgolimab	165 934,33	26 / 52	271 700,00	82 967,17
Дабрафениб / Dabrafenib	250 621,13	13 / 52	223 729,94	81 432,25
Траметиниб / Trametinib	98 374,22	52 / 52	322 608,00	
Ниволумаб / Nivolumab	86 076,48	3,2 / 12 (в комбинации с ипилимумабом / in combination with ipilimumab)	314 658,21	22 953,73
		32 / 40 (монотерапия / monotherapy)		68 861,18
Ипилимумаб / Ipilimumab	208 576,72	16 / 12 (в комбинации с ниволумабом / in combination with nivolumab)	314 600,00	278 102,29
Вемурафениб / Vemurafenib	44 185,07	52 / 52	2 297 623,64	79 662,74
Кобиметиниб / Cobimetinib	141 910,67	13 / 52	1 844 838,71	

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

Таблица 4. Частота развития учтенных в марковской модели нежелательных явлений (НЯ) 3–4 степеней тяжести на первой–третьей линиях терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF*, % [7, 8, 28]

Table 4. Frequency of 3–4 degree adverse events (AEs) in first- to third-line therapy for cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation (considered in the Markov model), % [7, 8, 28]

НЯ / AE	Пролголимаб [7] / Prolgolimab [7]	Дабрафениб + траметиниб [8] / Dabrafenib + trametinib [8]	Ипилимумаб + ниволумаб [28] / Ipilimumab + nivolumab [28]
Лихорадка / Fever	–	16,0	–
Гипертония / Hypertension	3,3	12,0	–
Озноб / Chills	–	4,0	2,3
Уменьшение фракции выброса / Reduced ejection fraction	–	8,0	–
Сыпь / Rash	1,6	–	3,6
Диарея/колит // Diarrhea/colitis	–	1,0	3,1
Гепатит / Hepatitis	–	–	6,4
Пневмония / Pneumonia	–	–	4,0
Аллергия/ гиперчувствительность // Allergy/hypersensitivity	3,3	–	–
Кашель/отек // Cough/edema	3,3	–	–

Примечание. Представлены НЯ, частота развития которых превышала 3%.

Note. The incidence of presented AEs exceeded 3%.

Таблица 5. Затраты на коррекцию 1 законченного случая нежелательного явления 3–4-й степеней тяжести при терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF*

Table 5. Costs of correction of 1 completed case of 3–4 degree adverse event in the therapy of cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation

Нежелательное явление / Adverse event	КСГ / DRG	КЗ / CIR	Стоимость 1 случая, руб. / Cost of 1 case, rub.
Лихорадка / Fever	st27.012	0,53	13 310,88
Гипертония / Hypertension	st27.005	0,70	17 580,40
Озноб / Chills	st27.012	0,53	13 310,88
Уменьшение фракции выброса / Reduced ejection fraction	st25.004	1,01	25 366,01
Сыпь / Rash	st06.004	0,32	8036,76
Диарея/колит // Diarrhea/colitis	st27.004	0,59	14 817,77
Гепатит / Hepatitis	st04.004	1,21	30 388,98
Пневмония / Pneumonia	st23.004	1,28	32 147,02
Аллергия/гиперчувствительность // Allergy/hypersensitivity	st03.002	0,27	6781,01
Кашель/отек // Cough/edema	st27.010	0,75	18 836,15

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа; КЗ – коэффициент затратоемкости.

Note. DRG – diagnosis-related group; CIR – cost intensity coefficient.

циях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях. В работе сделано допущение о том, что средняя длительность предоставления паллиативной помощи и вероятность ее назначения при *BRAF*+ мМК идентичны данным статистического сборника «Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г.» [3] и составляют 12,6 сут и 9% соответственно. Значения затрат на паллиативную помощь в ходе лечения *BRAF*+ мМК представлены в **таблице 7**.

Моделирование клинико-экономической эффективности терапии / Modeling the clinical and economic effectiveness of therapy

Модель Маркова, разработанная для оценки клинико-экономической целесообразности применения схем терапии, содержащих

пролголимаб, комбинации «дабрафениб + траметиниб» и «ниволумаб + ипилимумаб», у пациентов с *BRAF*+ мМК позволяет оценить ОВ, ВБП, вероятность прогрессирования, частоту развития осложнений и затраты для когорты взрослых пациентов с первой по четвертую линии терапии. Исходными данными, использованными для построения модели, были сведения о влиянии применяемых схем терапии на показатели ОВ и ВБП, основанные на результатах указанных выше исследований [10, 13, 17].

Модель предусматривает переход пациентов между пятью состояниями (**рис. 5**):

- первая линия терапии (терапия с применением пролголимаба или комбинации «дабрафениб + траметиниб» до прогрессирования на данной терапии);
- вторая линия терапии (смена терапии на противоположную

Таблица 6. Затраты на наблюдение за пациентами в первой – третьей линиях терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* в течение 1 года

Table 6. Costs of follow-up of patients in first- to third-line therapy for cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation over 1 year

Наименование услуги / Service	Стоимость, руб. / Cost, rub.	Кратность оказания услуги в год, n / Multiplicity of service delivery per year, n	Сумма, руб. / Total, rub.
Консультация врача-онколога консультативно-диагностического центра / Consultation with an oncologist at the Consultative and Diagnostic Center	1727,10	12	20 725,20
Госпитализация в диагностических целях с постановкой/подтверждением диагноза злокачественного новообразования // Hospitalization for diagnostic purposes with staging/confirmation of a malignant neoplasm diagnosis	27 207,77	4	108 831,06
Проведение инфузии пролголимаба / Prolgolimab infusion	355,20	26	8524,80
Проведение инфузии комбинации «ипилимуаб + ниволумаб» / Infusion of “ipilimumab + nivolumab” combination	355,20	17	5683,20

Таблица 7. Затраты на оказание паллиативной медицинской помощи (ПМП) после прогрессирования на третьей линии терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF*

Table 7. Costs of palliative care (PC) after progression on third-line therapy for cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation

Наименование услуги / Service	Затраты, руб. / Costs, rub.	Кратность оказания услуги в год, n / Multiplicity of service delivery per year, n	Вероятность назначения, % / Probability of assignment, %	Сумма, руб. / Total, rub.
Посещение врача для получения рецепта / Visiting a doctor to get a prescription	1727,10	12	100	20 725,20
1 койко-день в медицинских организациях, оказывающих ПМП в стационарных условиях / 1 bed-day in medical organizations providing inpatient PC	2519,80	1*	9	34 289,44
Итого / Total				55 014,64

Примечание. * Единоразово длительностью 12,6 сут на 1 пациента [3].

Note. * One-time, duration of 12.6 days per 1 patient [3].

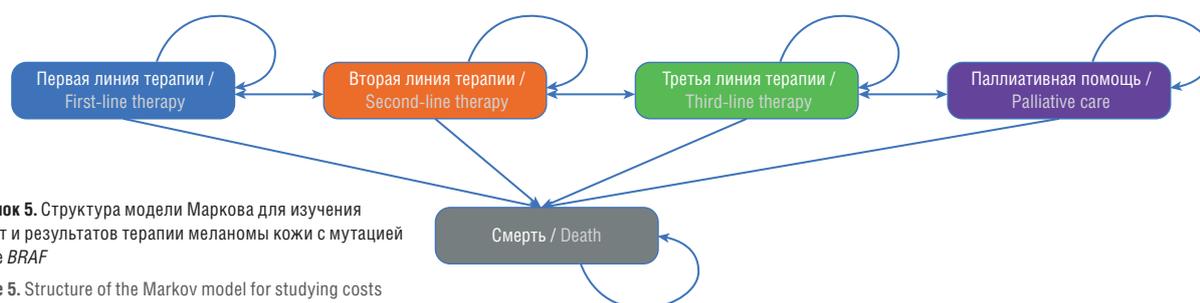


Рисунок 5. Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF*

Figure 5. Structure of the Markov model for studying costs and outcomes of therapy for cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation

относительно назначенной в первой линии до прогрессирования на данной терапии);

- третья линия терапии (терапия с применением комбинации «ниволумаб + ипилимуаб» до прогрессирования);
- паллиативная помощь;
- смерть.

Вероятности переходов между состояниями рассчитывались на основании данных об отношении рисков для ОВ и ВБП сравни-

ваемых схем терапии, полученных из непрямого сравнения всех рассматриваемых схем [17].

Временной горизонт моделирования составил 5 лет. Выбор длительности моделирования обусловлен значением медианы ОВ в первой линии, составляющим 3–4 года в зависимости от вида терапии. Длительность цикла в модели принята равной 1 нед. Модель начинали с выбора лекарственного средства терапии первой линии. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном

из первых четырех состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть.

Показатель ОВ рассчитывался как сумма лет жизни в состояниях «первая линия терапии» – «третья линия терапии» и «паллиативная помощь», которые, в свою очередь, определялись как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели. Значение ВБП определялось как длительность нахождения в состояниях «первая линия терапии» – «третья линия терапии».

Затраты на лекарственную терапию и купирование НЯ в каждой линии вычислялись как сумма соответствующих затрат на каждый цикл нахождения пациента в модели до наступления прогрессирования. Затраты на ведение больных определялись как сумма соответствующих затрат на каждый цикл нахождения пациента в состояниях «первая линия терапии» – «третья линия терапии» и «паллиативная помощь».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Показатели выживаемости / Survival rates

Согласно результатам моделирования медиана ОВ для схемы терапии, начинающейся с пролголимаба, составила 41 мес, в то время как при схеме, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб», – 26 мес. При этом по критерию ВБП медиана оказалась сопоставимой для обеих терапий и составила 11,5 мес для терапии, начинающейся с пролголимаба, и 12,2 мес для терапии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб».

Полученные результаты хорошо согласуются с данными обобщенного исследования, где кривые выживаемости Каплана–Мейера из 26 работ проанализированы и сгруппированы согласно стратегии терапии [30]. Так, в случае применения терапии анти-PD-1 ОВ составила 37,5 мес, в случае начала терапии с комбинации «дабрафениб + траметиниб» – 25 мес. ВБП составила 11,5 и 12,7 мес соответственно.

Расчет затрат / Cost calculation

Результаты моделирования прямых медицинских затрат на терапию BRAF+ мМК за 1 год и 5 лет в расчете на 1 пациента приведены в **таблице 8**.

Затраты на лекарственную терапию BRAF+ мМК, начинающуюся с пролголимаба, в течение 1-го года оказались меньше соответствующих затрат на терапию, начинающуюся с комбинации «дабрафениб + траметиниб», на 363,9 тыс. руб. (11%). Однако

к 5-му году затраты на лекарственную терапию стали выше на 150,3 тыс. руб. (2%). Такое изменение обусловлено резким провалом в начале кривой ВБП при терапии пролголимабом в первой линии с последующим выходом на плато выше кривой ВБП для комбинации «дабрафениб + траметиниб» (см. рис. 2b), что в совокупности вследствие большей ОВ приводит к более высоким затратам на терапию после прогрессирования. Так, в случае терапии пролголимабом в первой линии затраты на терапию после прогрессирования в течение 1-го года оказались выше, чем затраты при таргетной терапии, на 159,6 тыс. руб. (100%), а к 5-му году разница составляет 870,2 тыс. руб. (106%).

Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Результаты анализа «затраты–эффективность» в расчете на 1 пациента на горизонте 1 год и 5 лет представлены в **таблице 9**.

Последовательность опций терапии мМК оказывает существенное влияние как на результаты лечения отдельного пациента, так и на результаты работы онкослужбы в регионе. Так, согласно результатам моделирования выявлены значительные различия в средней продолжительности жизни пациента с BRAF+ мМК в зависимости от выбранной стратегии лечения: медиана ОВ для схемы терапии «пролголимаб → ингибиторы BRAF/MEK» составила 41 мес, в то время как при схеме терапии «ингибиторы BRAF/MEK → пролголимаб» – 26 мес. При этом по критерию ВБП значения медианы оказались сопоставимы для обеих опций терапии и составили 11,5 мес для последовательности, начинающейся с пролголимаба, и 12,2 мес для стратегии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб».

Клинико-экономический анализ продемонстрировал, что схема терапии «пролголимаб → ингибиторы BRAF/MEK» обеспечивает аналогичный уровень 1-летней летальности при меньших затратах по сравнению со схемой «ингибиторы BRAF/MEK → пролголимаб». В горизонте моделирования 1 год показатель числа лет сохраненной жизни (англ. life year gained, LYG) для сравниваемых опций составил 0,92 и 0,94 года соответственно, а прямые медицинские затраты на стратегию, начинающуюся с пролголимаба, оказались на 132,3 тыс. руб. (4%) ниже на 1 пациента.

Кроме того, стратегия, начинающаяся с пролголимаба, оказывает большее положительное влияние на показатель 5-летней выживаемости пациентов с мМК и онкологических пациентов в целом по сравнению с последовательностью, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб». Так, в горизонте моделирования 5 лет схема терапии «пролголимаб → ингибиторы

Таблица 8. Результаты моделирования прямых медицинских затрат на терапию меланомы кожи с мутацией в гене BRAF в расчете на 1 пациента в течение 1 года и 5 лет, руб.

Table 8. Results of direct medical costs modeling for therapy of cutaneous melanoma with BRAF gene mutation per 1 patient for 1 year and 5 years, rub.

Вид затрат / Type of costs	Пролголимаб / Prolgolimab	Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib
Затраты в течение 1 года / Costs within 1 year		
Основная терапия / Main therapy	2 940 754	3 304 627
Ведение пациентов / Patient management	101 964	109 533
Коррекция нежелательных явлений / Correction of adverse events	1150	5875
Терапия после прогрессирования / Therapy after progression	319 952	160 314
Затраты в течение 5 лет / Costs within 5 years		
Основная терапия / Main therapy	8 402 422	8 252 125
Ведение пациентов / Patient manage	291 334	273 518
Коррекция нежелательных явлений / Correction of adverse events	3286	14 671
Терапия после прогрессирования / Therapy after progression	1 693 733	823 504

Таблица 9. Результаты анализа «затраты–эффективность» для терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* в расчете на 1 пациента в течение 1 года и 5 летTable 9. Results of cost-effectiveness analysis for therapy of cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation per patient within 1 year and 5 years

Параметр / Parameter	Пролголимаб / Prologolimab	Дабрафениб + траметиниб / Dabrafenib + trametinib	Разница, абс. (%) / Difference, abs. (%)
В течение 1 года / Within 1 year			
Суммарные прямые медицинские затраты, руб. / Total direct medical costs, rub.	3 363 819	3 496 073	–132 254 (–4)
Количество LYG, лет / Number of LYGs, years	0,92	0,94	–0,02 (–2)
Затраты на 1 LYG, руб. / Costs per 1 LYG, rub.	3 667 275	3 735 571	–68 296 (–2)
В течение 5 лет / Within 5 years			
Суммарные прямые медицинские затраты, руб. / Total direct medical costs, rub.	10 390 775	9 363 818	1 026 956 (11)
Количество LYG, лет / Number of LYGs, years	3,19	2,75	0,45 (16)
Затраты на 1 LYG, руб. / Costs per 1 LYG, rub.	3 252 305	3 408 183	–155 879 (–5)

Примечание. LYG (англ. life year gained) – сохраненный год жизни.

Note. LYG – life year gained.

BRAF/MEK» позволяет получить в среднем 3,19 LYG, а последовательность «ингибиторы *BRAF/MEK* → пролголимаб» – 2,75 LYG. Прирост 5-летней ОВ на 1 пациента в размере 16% обеспечивается за счет роста прямых медицинских затрат всего на 11%. Это связано с тем, что больные получают пожизненную терапию (т.е. увеличение длительности жизни влечет за собой увеличение объемов получаемой медицинской помощи и, соответственно, затрат). Стоимость 1 LYG при стратегии, начинающейся с пролголимаба, на 156 тыс. руб. (5%) ниже, чем при стратегии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб», что свидетельствует о клинико-экономической целесообразности применения последовательности терапии, начинающейся с пролголимаба: эффективность данной опции существенно выше, а прямые медицинские затраты на единицу эффекта ниже.

Таким образом, оптимизация стратегии лечения пациентов с *BRAF*+ мМК путем активного применения пролголимаба в первой линии терапии является экономически эффективной и будет способствовать реализации региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями: за счет повышения ОВ позволит снизить грубый и стандартизованный показатель смертности от онкологических заболеваний на 100 тыс. населения, уменьшить 1-летнюю летальность пациентов со злокачественными новообразованиями и увеличить удельный вес больных, стоящих на учете 5 и более лет.

Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование имеет ряд ограничений.

Из-за отсутствия на момент написания статьи исследований пролголимаба во второй линии после прогрессирования на тар-

гетной терапии, а также применения таргетной терапии после прогрессирования на терапии пролголимабом расчеты проводились на основании соответствующих последовательностей терапии анти-PD-1 и ингибиторов *BRAF/MEK*, что может повлиять на результаты применения в реальной клинической практике.

Часть результатов анализа выживаемости была получена на более коротком горизонте, чем горизонт фармакоэкономической модели, и соответствующие кривые ОВ и ВБП были аппроксимированы в горизонте моделирования до 5 лет. В связи с этим, несмотря на использование корректных статистических инструментов, результаты модели могут незначительно отличаться от результатов в реальной клинической практике.

Кроме того, в работе использовались данные рандомизированных клинических испытаний, в соответствии с собственным дизайном и критериями включения/исключения описывающих популяцию, которая может быть более узкой и гомогенной, чем популяция в лечебной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Разработанная уникальная модель фармакоэкономического исследования позволила провести клинико-экономический анализ применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией ингибиторами *BRAF/MEK* сразу в четырех линиях терапии, максимально близко повторяя реальную клиническую практику лечения больных с *BRAF*+ мМК. Полученные выводы о предполагаемой продолжительности жизни пациентов при различных схемах терапии будут полезны как администраторам, так и клиническим специалистам.

ЛИТЕРАТУРА:

- Строяковский Д.Л., Демидов Л.В., Новик А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2017; 12 (3s2): 287–307.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) 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.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние

- онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022: 239 с.
- Miller A.J., Mihm M.C. Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 51–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052166>.
- International Agency for Research on Cancer. Cancer today. URL: <https://gco.iarc.fr/today> (дата обращения 05.11.2023).
- Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В. и др. Первое Всерос-

- сийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии*. 2014; 76 (3): 65–73.
7. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prololigimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021; 149: 222–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
8. 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).
9. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. 3301 Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (Suppl. 3): S663. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(16\)31820-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(16)31820-2).
10. Сапожников К.В., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение. *Современная онкология*. 2022; 24 (4): 426–39. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.202034>.
11. van Breeschoten J., Wouters M.W.J.M., Hilarius D.L., et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAFV600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis. *Br J Cancer*. 2021; 124 (7): 1222–30. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01229-1>.
12. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (2): 186–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
13. Haist M., Stege H., Ebner R., et al. The role of treatment sequencing with immune-checkpoint inhibitors and BRAF/MEK inhibitors for response and survival of patients with BRAFV600-mutant metastatic melanoma – a retrospective, real-world cohort study. *Cancers*. 2022; 14 (9): 2082. <https://doi.org/10.3390/cancers14092082>.
14. Рубрикатор клинических рекомендаций. Меланома кожи и слизистых оболочек. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1 (дата обращения 05.11.2023).
15. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma. *Cancer Res*. 2019; 79 (Suppl. 13): CN188. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT188>.
16. Larkin J.M.G., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019; 30 (Suppl. 5): v851–934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
17. Mason R., Dearden H.C., Nguyen B., et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020; 33 (2): 358–65. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12831>.
18. Diaby V., Adunlin G., Montero A.J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32 (2): 101–8. <https://doi.org/10.1007/s40273-013-0123-9>.
19. Royston P., Parmar M. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002; 21 (15): 2175–97. <https://doi.org/10.1002/sim.1203>.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Фортека® (пролголимаб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46 (дата обращения 05.11.2023).
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик® (кобиметиниб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=109cddb7-34ef-46d7-bd68-6518876d049f (дата обращения 05.11.2023).
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф® (вемурафениб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab73638a-6c13-4591-9dc7-0ff348a2df0f (дата обращения 05.11.2023).
23. Инструкция по медицинскому применению препарата Тафинлар® (дабрафениб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3897e49-4f1a-462c-9695-7890b116267c (дата обращения 05.11.2023).
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Мекинист® (траметиниб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fc064d0-2dba-4846-8d49-d3a07e8c0654 (дата обращения 05.11.2023).
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво® (ниволумаб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6947457a-1b26-47b1-a628-871109b35b8d (дата обращения 05.11.2023).
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Ервой® (ипилиумаб). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85b2d009-b581-4e93-9851-e690b3f3f3f5 (дата обращения 05.11.2023).
27. Paz-Ares L.G., Ramalingam S.S., Ciuleanu T.E., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022; 17 (2): 289–308. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.010>.
28. Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». URL: <https://base.garant.ru/406065459/> (дата обращения 05.11.2023).
29. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 26.01.2023 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 31-2/И/2-1075 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-06/749) и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара. URL: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf> (дата обращения 05.11.2023).
30. Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition – Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020; 130: 126–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.021>.

REFERENCES:

1. Stroyakovskiy D.L., Demidov L.V., Novik A.V., et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of cutaneous melanoma. *Malignant Tumors*. 2017; 12 (3s2): 287–307 (in Russ.).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology; 2022: 252 pp. (in Russ.).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology; 2022: 239 pp. (in Russ.).
4. Miller A.J., Mihm M.C. Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 51–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052166>.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today> (accessed 05.11.2023).
6. Frank G.A., Zavalishina L.E., Kekeeva T.V., et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkhiv Patologii*. 2014; 76 (3): 65–73 (in Russ.).
7. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021; 149: 222–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
8. 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).
9. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. 3301 Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (Suppl. 3): S663. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(16\)31820-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(16)31820-2).
10. Sapozhnikov K.V., Sokolova V.D., Sableva N.A., Tolkacheva D.G. Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison. *Journal of Modern Oncology*. 2022; 24 (4): 426–39 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.20.2034>.
11. van Breeschoten J., Wouters M.W.J.M., Hilarius D.L., et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAFV600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis. *Br J Cancer*. 2021; 124 (7): 1222–30. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01229-1>.
12. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (2): 186–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
13. Haist M., Stege H., Ebner R., et al. The role of treatment sequencing with immune-checkpoint inhibitors and BRAF/MEK inhibitors for response and survival of patients with BRAFV600-mutant metastatic melanoma – a retrospective, real-world cohort study. *Cancers*. 2022; 14 (9): 2082. <https://doi.org/10.3390/cancers14092082>.
14. Rubricator of clinical guidelines. Melanoma of skin and mucous membranes. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_1 (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
15. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma. *Cancer Res*. 2019; 79 (Suppl. 13): CN188. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT188>.
16. Larkin J.M.G., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019; 30 (Suppl. 5): v851–934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
17. Mason R., Dearden H.C., Nguyen B., et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020; 33 (2): 358–65. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12831>.
18. Diaby V., Adunlin G., Montero A.J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32 (2): 101–8. <https://doi.org/10.1007/s40273-013-0123-9>.
19. Royston P., Parmar M. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002; 21 (15): 2175–97. <https://doi.org/10.1002/sim.1203>.
20. Instructions for medical use of the drug Forteca® (prolgolimab). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46 (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
21. Instructions for medical use of the drug Cotellic® (cobimetinib). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=109cddb7-34ef-46d7-bd68-6518876d049f (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
22. Instructions for medical use of the drug Zelboraf® (vemurafenib). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab73638a-6c13-4591-9dc7-0ff348a2df0f (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
23. Instructions for medical use of the drug Tafinlar® (dabrafenib). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3897e49-4f1a-462c-9695-7890b116267c (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
24. Instructions for medical use of the drug Mekinist® (trametinib). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fc064d0-2dba-4846-8d49-d3a07e8c0654 (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
25. Instructions for medical use of the drug Opdivo® (nivolumab). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6947457a-1b26-47b1-a628-871109b35b8d (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
26. Instructions for medical use of the drug Yervoy® (ipilimumab). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85b2d009-b581-4e93-9851-e690b3f3f3f5 (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
27. Paz-Ares L.G., Ramalingam S.S., Ciuleanu T.E., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022; 17 (2): 289–308. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.010>.
28. Decree of the Government of the RF of 29.12.2022 No. 2497 “On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025”. Available at:

<https://base.garant.ru/406065459/> (in Russ.) (accessed 05.11.2023).
29. Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory health insurance (joint letter of 26.01.2023 of the Ministry of Health of the RF No. 31-2/1/2-1075 and the Federal Compulsory Health Insurance Fund No. 00-10-26-2-06 /749) and decoding of groups for medical care provided in an inpatient setting, and decoding of groups for medical care provided in a day

hospital. Available at: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf> (in Russ.) (accessed 05.11.2023).

30. Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition – Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020; 130: 126–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.021>.

Сведения об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; РИНЦ SPIN-код: 2725-9981. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com.

Орлова Кристина Вячеславовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; WoS ResearcherID: AAI-4545-2020; Scopus Author ID: 54380558000; РИНЦ SPIN-код: 7801-8390.

About the authors

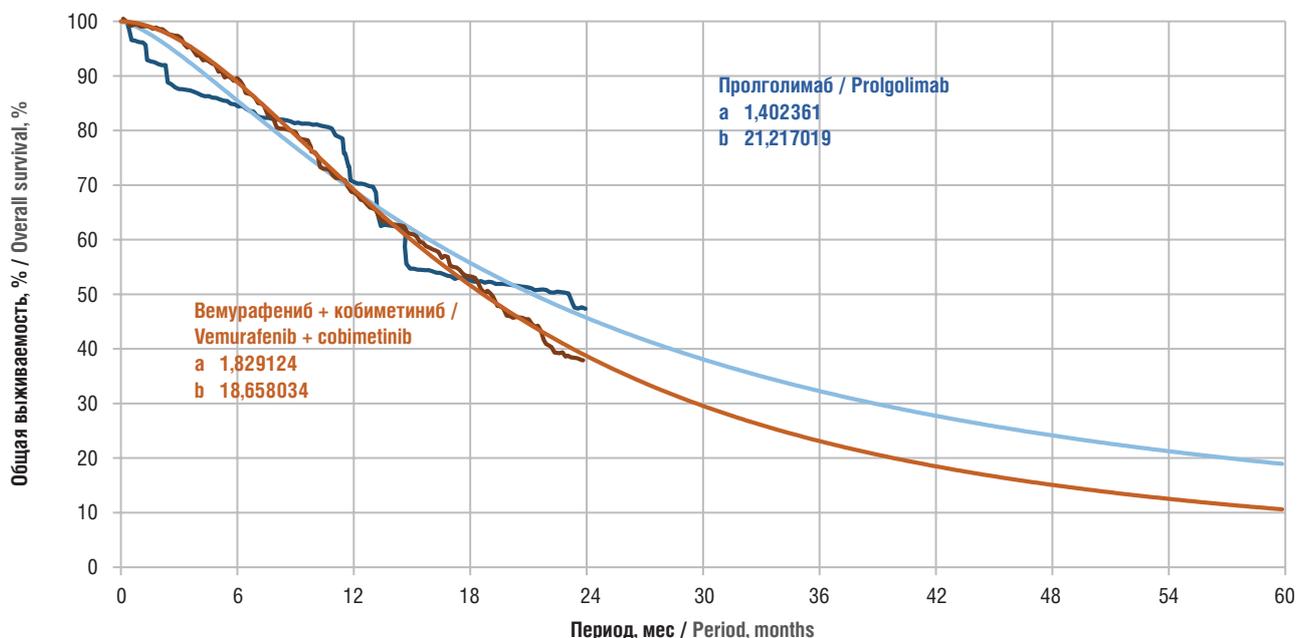
Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com.

Kristina V. Orlova – MD, PhD, Senior Researcher, Skin Tumors Unit, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; WoS ResearcherID: AAI-4545-2020; Scopus Author ID: 54380558000; RSCI SPIN-code: 7801-8390.

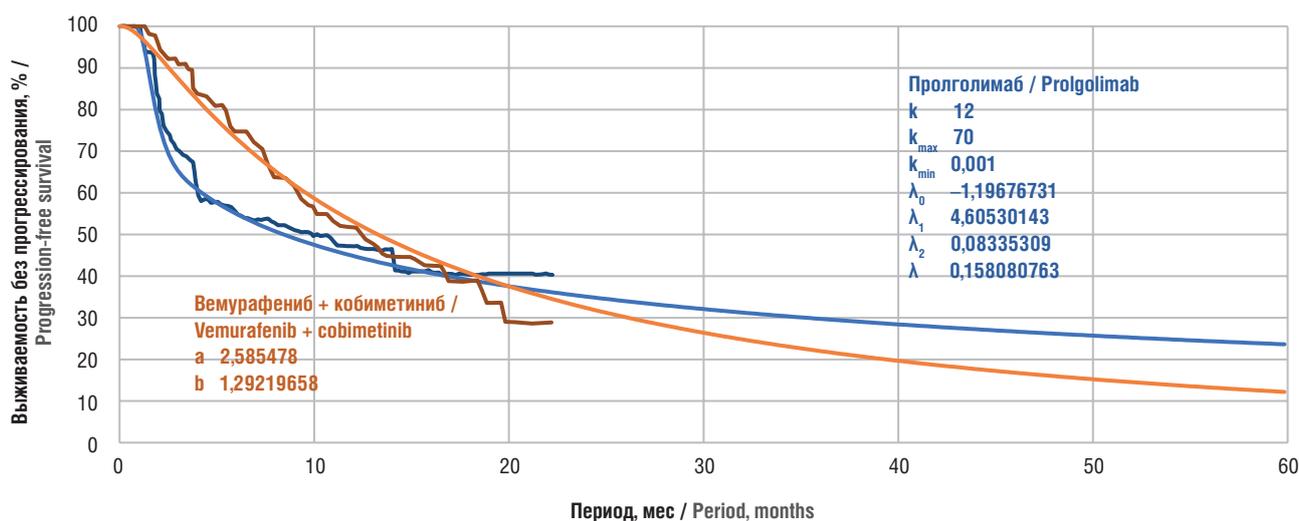
Зырянов С.К., Орлова К.В. Клинико-экономический анализ последовательностей терапии пролголимабом и ингибиторами BRAF/MEK у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.221>.

Zyryanov S.K., Orlova K.V. Clinical and economic analysis of treatment sequences with prolgolimab and BRAF/MEK inhibitors in adult patients with metastatic or unresectable cutaneous melanoma. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (4): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.221>.

Приложение 1. Результаты моделирования для схемы терапии с применением комбинации «вемурафениб + кобиметиниб» (рисунок) **Supplement 1.** Modelling results for a therapy regimen using the “vemurafenib + cobimetinib” combination (Figure)



— Пролголимаб (по данным [10]) / Prolgolimab (according to [10]) — Пролголимаб (аппроксимация) / Prolgolimab (approximation)
 — Вемурафениб + кобиметиниб (по данным [10]) / Vemurafenib + cobimetinib (according to [10]) — Вемурафениб + кобиметиниб (аппроксимация) / Vemurafenib + cobimetinib (approximation)



— Пролголимаб (по данным [10]) / Prolgolimab (according to [10]) — Пролголимаб (аппроксимация) / Prolgolimab (approximation)
 — Вемурафениб + кобиметиниб (по данным [10]) / Vemurafenib + cobimetinib (according to [10]) — Вемурафениб + кобиметиниб (аппроксимация) / Vemurafenib + cobimetinib (approximation)

Кривые Каплана–Мейера (по данным [10]) и их аппроксимация для первой линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, имеющих мутацию в гене *BRAF*, с применением пролголимаба и комбинации «вемурафениб + кобиметиниб»:

a – для общей выживаемости; **b** – для выживаемости без прогрессирования

Kaplan–Meier curves (according to [10]) and their approximation for first-line therapy of patients with metastatic cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation using prolgolimab and “vemurafenib + cobimetinib” combination:

a – for overall survival; **b** – for progression-free survival

Зырянов С.К., Орлова К.В. Клинико-экономический анализ последовательностей терапии пролголимабом и ингибиторами BRAF/MEK у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.221>.

Zyryanov S.K., Orlova K.V. Clinical and economic analysis of treatment sequences with prolgolimab and BRAF/MEK inhibitors in adult patients with metastatic or unresectable cutaneous melanoma. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (4): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.221>.

Приложение 2. Результаты моделирования для схемы терапии с применением комбинации «вемурафениб + кобиметиниб» (таблицы)
Supplement 2. Modelling results for a therapy regimen using the “vemurafenib + cobimetinib” combination (Tables)

Приложение 2А. Результаты моделирования прямых медицинских затрат на терапию меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* в расчете на 1 пациента в течение 1 года и 5 лет, руб.

Supplement 2A. Results of direct medical costs modeling for therapy of cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation per 1 patient for 1 year and 5 years, rub.

Вид затрат / Type of costs	Пролголимаб / Prolgolimab	Вемурафениб + кобиметиниб / Vemurafenib + cobimetinib
Затраты в течение 1 года / Costs within 1 year		
Основная терапия / Main therapy	2 670 797	3 234 341
Ведение пациентов / Patient management	92 604	107 203
Коррекция нежелательных явлений / Correction of adverse events	1044	5750
Терапия после прогрессирования / Therapy after progression	340 373	131 793
Затраты в течение 5 лет / Costs within 5 years		
Основная терапия / Main therapy.	7 985 797	7 491 644
Ведение пациентов / Patient management	276 888	248 312
Коррекция нежелательных явлений / Correction of adverse events	3123	13 319
Терапия после прогрессирования / Therapy after progression	619 206	265 578

Приложение 2В. Результаты анализа «затраты–эффективность» для терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* в расчете на 1 пациента в течение 1 года и 5 лет

Supplement 2B. Results of cost-effectiveness analysis for therapy of cutaneous melanoma with *BRAF* gene mutation per 1 patient within 1 year and 5 years

Параметр / Parameter	Пролголимаб / Prolgolimab	Вемурафениб + кобиметиниб / Vemurafenib + cobimetinib	Разница, абс. (%) / Difference, abs. (%)
В течение 1 года / Within 1 year			
Суммарные прямые медицинские затраты, руб. / Total direct medical costs, rub..	3 104 817	3 394 811	–289 993 (–9)
Количество LYG, лет / Number of LYGs, years	0,87	0,89	–0,02 (–2)
Затраты на 1 LYG, руб. / Costs per 1 LYG, rub.	3 569 909	3 807 432	–237 523 (–6)
В течение 5 лет / Within 5 years			
Суммарные прямые медицинские затраты, руб. / Total direct medical costs, rub.	8 885 015	8 018 854	866 161 (11)
Количество LYG, лет / Number of LYGs, years	2,31	2,03	0,28 (14)
Затраты на 1 LYG, руб. / Costs per 1 LYG, rub.	3 851 308	3 956 475	–105 168 (–3)

Примечание. LYG (англ. *life year gained*) – сохраненный год жизни.

Note. LYG – *life year gained*.