

Клинико-экономический анализ применения препарата пембролизумаб при нерезектабельной и метастатической меланоме по сравнению с таргетной терапией

Косолапов Е.Г.¹, Коченков Ф.С.¹, Зырянов С.К.², Гладков О.А.³

¹ — Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», г. Москва

² — ФГАУ ВО «Российский Университет дружбы народов», г. Москва

³ — Медицинский центр «Эвимед», г. Челябинск

Резюме. *Введение.* К современным методам терапии нерезектабельной и метастатической меланомы можно отнести применение таргетных препаратов для пациентов с BRAF-мутациями. В настоящее время в России стал доступен препарат из нового перспективного класса иммуноонкологических препаратов — пембролизумаб. *Цель.* Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата пембролизумаб при лечении нерезектабельной и метастатической меланомы по сравнению с таргетными препаратами в условиях российского здравоохранения. *Материалы и методы.* Разработана Марковская модель, включающая состояния «без прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть», продолжительность одного марковского цикла — 1 месяц, горизонт моделирования — 5 лет. Вероятности переходов между состояниями описывали математическими формулами, полученными в результате оцифровки и аппроксимации кривых выживаемости Каплана—Майера (ККМ), которые были получены в рандомизированных клинических исследованиях KEYNOTE-006, COMBI-v и COMBI-d. Анализировали прямые медицинские затраты, включая затраты на лекарственные препараты, лечение нежелательных явлений, терапию второй линии после прогрессирования заболевания и паллиативную помощь. Не учитывали затраты, связанные с лабораторно-диагностическими процедурами и посещением врача. Источниками информации служили средневзвешенные цены лекарственных препаратов, указанные при проведении государственных закупок за 2016 г. (цена препарата пембролизумаб предоставлена компанией-производителем), программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ на 2016 год, федеральные коэффициенты относительной затратноёмкости по клинико-статистическим группам. Критерием эффективности для анализа «затраты—эффективность» являлось среднее количество сохранённых месяцев жизни пациента. *Результаты.* Рассчитанное с помощью разработанной модели среднее количество сохранённых месяцев жизни пациента составило 30, 23, 24 и 30 месяцев при применении пембролизумаба, вемурафениба, дабрафениба и комбинации дабрафениб + траметиниб, соответственно. Таким образом, пембролизумаб так же эффективен, как комбинация дабрафениб+траметиниб и более эффективен, чем монотерапия таргетными препаратами (дабрафениб или вемурафениб). Сумма прямых медицинских затрат в среднем на одного пациента за 5 лет составила примерно 4,06, 5,53, 5,91 и 15,72 млн руб. при применении пембролизумаба, дабрафениба, вемурафениба и комбинации дабрафениб+траметиниб, соответственно. Экономия бюджета системы здравоохранения при применении пембролизумаба вместо дабрафениба, вемурафениба и комбинации дабрафениб+траметиниб может составить 26, 31 и 74%, соответственно. *Заключение.* Пембролизумаб является рациональным и экономически обоснованным выбором терапии нерезектабельной и метастатической меланомы, так как приводит к экономии затрат при увеличении общей выживаемости (ОВ).

Ключевые слова: пембролизумаб, клинико-экономический анализ, фармакоэкономическое исследование, вемурафениб, дабрафениб, онкоиммунология, таргетная терапия, метастатическая меланома

Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus targeted therapies in advanced melanoma.Kosolapov. E.G.¹, Kochenkov F.S.¹, Ziryayov S.K.², Gladkov O.A.³¹—Independent research company “Smart choice”, Moscow²— Russian University of Nations’ Friendship, Moscow³—Medical center “Evimed”, Chelyabinsk

Abstract. *Background.* The modern therapies of advanced melanoma include targeted medicines for patients with BRAF mutations. Nowadays, a new perspective on immuno-oncologic medicine pembrolizumab became available in Russia. *Objective.* Assessment of the clinical and economic effectiveness of the use of pembrolizumab in the treatment of unresectable and metastatic melanoma in comparison with targeted medicines in the context of Russian public health. *Materials and methods.* The Markov model was developed, including the states «without progression», «after progression» and «death», the duration of one Markov cycle is 1 month, the modeling time horizon is 5 years. The probabilities of transitions between states were described using mathematical formulas obtained as a result of digitization and approximation of Kaplan-Mayer survival curves, which were derived from randomized clinical trials KEYNOTE-006, COMBI-v and COMBI-d. Direct medical costs (including drug costs, treatment of adverse events, second-line therapy after disease progression, and palliative care) were analyzed. We did not take into account the costs associated with laboratory-diagnostic procedures and visits to the doctor. The sources of information were: weighted average prices of medicines indicated during public procurement for 2016 (the price of the drug pembrolizumab provided by the manufacturer), a program of state guarantees for providing free medical care to Russian citizens for 2016, federal coefficients of relative costs for clinical and statistical groups. The effectiveness criterion for cost-effectiveness analysis was the average number of saved months of a patient’s life. *Results.* The average number of months saved was 30, 23, 24 and 30 months with pembrolizumab, vemurafenib, dabrafenib and dabrafenib plus tramethanib, respectively (calculated using the developed model). Thus, pembrolizumab has the same effectiveness as a combination of dabrafenib + tramethanib and is more effective than monotherapy with targeted drugs (dabrafenib or vemurafenib). Direct medical costs per patient over 5 years were approximately 4.06, 5.53, 5.91 and 15.72 million rubles when using pembrolizumab, dabrafenib, vemurafenib and a combination of dabrafenib + trametinib, respectively. The health budget saving with pembrolizumab instead of dabrafenib, vemurafenib and dabrafenib + trametinib combination may be 26%, 31% and 74%, respectively. *Conclusion.* Pembrolizumab is a rational and economically justified choice for the treatment of unresectable and metastatic melanoma since it leads to cost savings when overall survival is increased.

Keywords: pembrolizumab, cost-effectiveness, health economics, vemurafenib, dabrafenib, oncoimmunology, targeted therapy, advanced melanoma

Автор, ответственный за переписку:

Косолапов Евгений Геннадьевич — НИК «Разумный выбор», Москва; e-mail: oonik77@bk.ru

Введение

Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи меланома относится к злокачественным новообразованиям (ЗНО) кожи. Меланома развивается из пигментных клеток, продуцирующих меланин (меланоцитов) и является одной из наиболее опасных ЗНО человека, часто рецидивирующей, с активным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

По темпу роста заболеваемости меланома занимает первое место среди всех ЗНО, уступая лишь раку лёгкого среди женщин. По прогнозу ВОЗ в течение ближайших 10 лет заболеваемость меланомой увеличится на 25% [1].

Лечение меланомы на ранних стадиях характеризуется благоприятным прогнозом. Вместе с тем, на поздних этапах меланома бурно метастазирует, поражая костную ткань, лимфатические узлы, а также внутренние органы (наиболее часто печень, лёгкое, головной мозг). Метастатическая меланома — это наиболее агрессивная опухоль из всех ЗНО кожи. До последнего времени продолжительность жизни пациента после постановки диагноза метастатическая меланома в большинстве случаев не превышала 6—9 мес [2]. Современные исследования инноваци-

онных подходов к лечению метастатической меланомы продемонстрировали, что медиана общей выживаемости при этом заболевании может достигать более 20—30 мес, а у части пациентов может быть преодолен порог 5-летней ОВ.

По мнению ведущих учёных — онкологов, большинство классических цитостатических и таргетных препаратов, применяемых в настоящее время, характеризуются узким спектром противоопухолевого действия и быстрым развитием резистентности. В отличие от них современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться длительного клинического ответа при широком спектре ЗНО, включая меланому. Опухолевые клетки характеризуются нестабильностью генома и высокой скоростью образования мутаций. Под действием цитостатических или таргетных препаратов зачастую происходит селекция клонов, резистентных к проводимой терапии. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают активность собственной иммунной системы организма. Отсутствие непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности [3].

Современным представителем иммунотерапевтических препаратов, доказавшим свою высокую эффективность и безопасность, является пембролизумаб.

Клинико-экономический анализ (КЭА) применения пембролизумаба для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы в условиях российского здравоохранения ранее не проводился.

КЭА таргетных препаратов (вемурафениб, дабрафениб), ранее проведённые в России, выявили, что:

- применение вемурафениба по сравнению с дакарбазином является более эффективным и затратным методом терапии, инкрементальный показатель «затраты—эффективность» составлял 542 777 руб. за дополнительный месяц жизни [4];
- анализ влияния на бюджет показал, что дабрафениб демонстрирует снижение прямых затрат на 31% в сравнении с терапией вемурафенибом [5].

В анализе «влияния на бюджет» применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи авторы пришли к заключению, что денежные средства, высвободившиеся в результате замещения оригинальных онкологических препаратов за счёт выхода воспроизведённых аналогов, позволят не только покрыть расходы на ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи, но и оставят дополнительные финансовые резервы для других инновационных препаратов, которые станут доступными для закупок в период 2016—2018 гг. [6].

Цель

Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата пембролизумаб по сравнению с использованием таргетных препаратов при лечении нерезектабельной и метастатической меланомы в условиях российского здравоохранения.

На момент проведения КЭА (январь 2017 г.) на территории РФ имелся опыт применения следующих таргетных препаратов для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы: вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, а также комбинация дабрафениб + траметиниб. На основании опыта применения проведены исследования по изучению затратной эффективности указанных препаратов.

Материалы и методы

Описание модели

Для проведения КЭА была использована марковская модель для оценки исходов терапии злокачественных новообразований, которая включала три состояния: 1) до прогрессирования, 2) после прогрессирования и 3) смерть (рис. 1).

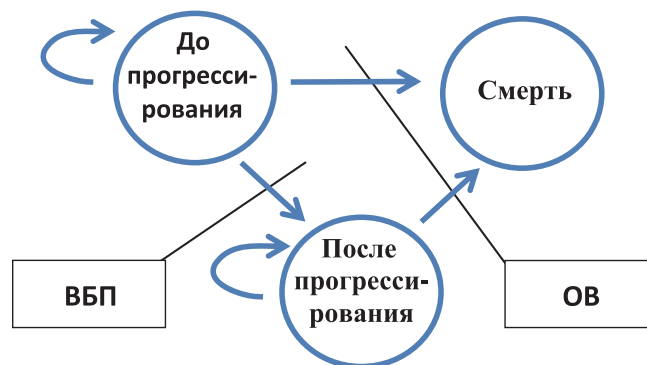


Рис. 1. Схема марковского моделирования

Вероятности марковских переходов между состояниями (обозначены стрелками на рис. 1.) изменялись со временем от начала моделирования. Исходные сведения о вероятностях марковских переходов в каждом марковском цикле были получены на основании представленных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) кривых выживаемости Каплана-Майера.

Следует отметить, что переход из состояния «без прогрессирования» в состояние «после прогрессирования» определяется таким критерием эффективности как ВБП, а вероятность смерти можно определить на основании данных об ОВ. ВБП и ОВ являются основными критериями эффективности в большинстве современных клинических исследованиях ЛП, применяемых для лечения ЗНО.

Продолжительность марковского цикла принимали равной одному месяцу. Временной горизонт моделирования ограничивали пятью годами.

КЭА выполнен с использованием следующих методов: «затраты—эффективность».

Методика моделирования клинических исходов

Анализ эффективности и моделирование клинических исходов терапии начинали с поиска, отбора и описания опубликованных результатов проведённых РКИ, которые также использовали для оценки нежелательных явлений (НЯ) и определения подходов к терапии заболевания после прогрессирования [7—14]. Представленные в РКИ кривые выживаемости Каплана—Майера подвергали оцифровке, аппроксимации и экстраполяции.

Оцифровку ККМ осуществляли с помощью компьютерной программы Graph2Digit 0.7.1b. Эта программа предназначена для оцифровки графиков и рисунков, представленных файлами в форматах bmp, jpg, tiff, psx и др., и позволяет отобразить последовательности числовых значений, визуальное представление на графиках с заданным шагом, а также при необходимости отредактировать полученные результаты. Построенные по точкам в программе MS Excel графики ККМ аппроксимировали с при-

менением следующих вариантов функциональных зависимостей (k — константа): экспоненциальной ($y=e^{-kx}$), логарифмической ($y=-k \cdot \ln(x)$), степенной ($y=-x^{-k}$), и линейной ($y=-k \cdot x$). Выбор формулы, которая наиболее точно отражает рассматриваемые ККМ, осуществляли на основании коэффициента корреляции (R^2), а также методом визуального контроля. Выбранная математическая формула была основой для прогностической экстраполяции на выбранный временной горизонт, где x — это номер месяца от начала моделирования. Следует отметить, что экстраполяция имеющихся данных РКИ с применением полученных в ходе аппроксимации формул имеет значимую долю неопределённости. В частности, последние данные продолжающегося наблюдения за пациентами, которые были включены в РКИ, описывают ситуацию изменения закономерности динамики ВВП и ОВ — выход на горизонтальное плато. Таким образом, результаты экстраполяции, вероятно, будут иметь склонность к занижению реальной ВВП и ОВ для всех сравниваемых ЛП. Для оценки влияния метода экстраполяции на результаты КЭА, в ходе оценки чувствительности результатов КЭА к изменению исходных данных, рассматривали альтернативный сценарий «доставления ККМ посредством горизонтального плато». В этом сценарии было сделано допущение о том, что ОВ и ВВП не будут уменьшаться после окончания периода наблюдения, ограниченного результатами РКИ.

Описание методики анализа затрат и допущений анализа

На первом этапе анализ прямых медицинских затрат начинали с расчёта средней стоимости терапии в месяц в единицах действующего вещества (мг), согласно информации о средневзвешенных ценах препаратов, которые были определены на основании извещений о состоявшихся электронных аукционах на территории РФ в 2016 году, по данным мониторинга IMS (для всех применяемых в клинической практике препаратов на момент проведения КЭА), исключение составила цена на пембролизумаб, предоставленная компанией-производителем как цена, которая будет зарегистрирована при условии включения пембролизумаба в перечень ЖНВЛП, а также на основании данных о режимах применения, указанных в официальных медицинских инструкциях по препаратам. Следует отметить, что при расчёте стоимости терапии исходили из средней массы тела пациентов 75 кг. Сценарий расчёта средней стоимости терапии в месяц на основании данных о ценах в упаковках

рассмотрен отдельно в ходе оценки чувствительности результатов анализа к изменению исходных данных. Полученные значения средней стоимости терапии в месяц умножали на количество месяцев терапии (до её прекращения), которое было получено в ходе анализа результатов РКИ. Не учитывали затраты, связанные с назначением терапии лечащим врачом, а также, связанные с введением лекарственных препаратов в условиях дневного стационара.

На втором этапе анализа затрат определяли суммы прямых медицинских затрат, которые были связаны с развитием нежелательных явлений (НЯ). Для этого, на основании опубликованных результатов РКИ, определяли частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ) тяжёлой (3-й степени и более) при применении рассматриваемых лекарственных препаратов. НЯ 2-й степени тяжести и менее, а также НЯ, которые развивались у менее 1% пациентов, не рассматривали. Делали допущение, что НЯ тяжёлой степени требуют лечения в условиях стационара. Стоимость лечения тяжёлых НЯ рассчитывали методом умножения частоты НЯ на тариф за законченный случай госпитализации, который был получен на основании норматива финансовых затрат в рамках Программы Госгарантий на 2016 г. (22 815 руб.) [7] и коэффициентов относительной затратоёмкости по клинико-статистическим группам (КСГ) [8].

На третьем этапе анализа затрат была рассчитана стоимость терапии после прогрессирования заболевания. Для этого, на основании опубликованных результатов РКИ, были определены подходы к терапии после прогрессирования заболевания, а также проведена оценка количества пациентов, которые перейдя в состояние после прогрессирования, оставались на терапии второй линии. Для оценки количества пациентов, которым инициирована и продолжена терапия второй линии, использовали сведения о пациентах, перешедших в состояние «после прогрессирования» в текущем марковском цикле. Делали допущение о том, что стоимость терапии после прогрессирования не будет различаться в зависимости от терапии до прогрессирования, а также о том, что после прогрессирования заболевания пациенты получали только одну линию терапии, то есть последующие линии терапии не учитывали в анализе. Так как в опубликованных данных клинического исследования KEYNOTE-006 отсутствовали сведения о назначаемой после прогрессирования заболевания терапии, то средняя стоимость терапии после прогрессирования была получена на основании данных клинических исследований COMBI-v и COMBI-d (табл. 1).

Таблица 1
Сведения о назначенной терапии после прогрессирования
пациентам из РКИ COMBI-d (Long 2015)

Препарат	Дабрафениб+ траметиниб	Дабрафениб
Ипилимумаб	18%	28%
Дакарбазин	8%	11%
Вемурафениб	8%	11%
Паклитаксел	4%	6%
PD1 ингибиторы	3%	7%
Фотемустин	4%	4%
Карбоплатин	4%	3%
Темозоламид	5%	2%
Дабрафениб	2%	4%
Цисплатин	2%	3%
Ломустин	1%	2%

COMBI-v (Robert 2015)

Препарат	Дабрафениб+ траметиниб	Вемурафениб
Ипилимумаб	12%	22%
Вемурафениб	5%	7%
Дакарбазин	3%	8%
Дабрафениб	3%	8%
Темозоламид	<1%	3%
Пембролизумаб	1%	3%
Карбоплатин	2%	2%
Фотемустин	1%	2%
Цисплатин	<1%	2%
Траметиниб	<1%	2%
Ломустин	0 %	2%

На четвёртом этапе анализа затрат были оценены затраты, связанные с паллиативной помощью в терминальной стадии заболевания перед смертью. Стоимость паллиативной помощи была рассчитана на основании норматива финансовых затрат ПГГ на 1 койко-день в медицинских учреждениях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях, которая составила 1785,1 руб. по аналогии с такими расчётами в фармакоэкономических исследованиях, проведённых ранее [9].

Полученные на предыдущих этапах анализа прямых медицинских затрат результаты суммировали, анализировали их структуру и динамику, а также определяли экономию затрат на одного пациента и когорту пациентов в абсолютном и относительном выражении.

Методика оценки чувствительности результатов анализа к изменению исходных данных с описанием альтернативных сценариев КЭА

В заключение проводили односторонний анализ чувствительности результатов КЭА к изменению исходных данных методом сценариев. Были рассмотрены следующие отклонения от базового сценария оценки (альтернативные сценарии): (1) повышение цены пембролизумаба. Определяли максимальную цену пембролизумаба, при которой его применение приводит к экономии суммы прямых медицинских затрат; (2) сценарий расхода пембролизумаба по две упаковки на приём (с утилизацией остатков препарата во флаконе); (3) достраивание ККМ посредством горизонтального плато.

Результаты

Моделирование клинических исходов терапии

На первом этапе КЭА был проведён анализ эффективности сравниваемых ЛП.

В результате целенаправленного контентного и контекстного информационного поиска в базах данных MedLine/PubMed и clinicaltrials.gov, дополненного поиском в открытых источниках в Интернет, выделены опубликованные РКИ пембролизумаба и таргетных препаратов для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы кожи, обладающие такими критериями, как достаточная длительность наблюдения, фиксирование данных по ОВ и ВБП в виде ККМ, а также достаточная статистическая мощность.

В качестве исходных данных для марковского моделирования использовали результаты следующих РКИ: для пембролизумаба — KEYNOTE-006 [10]; для таргетных препаратов — COMBI-d (Robert 2015, [11]) и COMBI-v (Long 2015 [12]). Основные клиничко-демографические характеристики пациентов были сопоставимы (табл. 2). Различия составляли: BRAF-мутация и предшествующая терапия. В РКИ таргетных препаратов включали только пациентов с BRAF-мутациями. При этом в РКИ пембролизумаба были включены пациенты, которые могли получать предшествующую терапию ингибиторами BRAF. Эти различия учитывали при интерпретации результатов КЭА.

В РКИ фазы 3 KEYNOTE-006 было включено 834 пациента с поздними стадиями меланомы, которые получали пембролизумаб (в дозе 10 мг/кг) каждые 2 нед или через каждые 3 нед или четыре дозы ипилимумаба (в дозе 3 мг/кг) каждые 3 нед в соотношении 1:1:1. BRAF мутации V600 наблюдались у 36,2% пациентов, из них примерно 50% по-

Таблица 2

Некоторые исходные клиничко-демографические характеристики когорт пациентов, включённых в РКИ

РКИ	KEYNOTE-006		COMBI-d		COMBI-v	
	Пембролизумаб 1 раз в 2 нед. (N = 279)	Пембролизумаб 1 раз в 3 нед. (N = 277)	Дабрафениб + траметиниб (N=211)	дабрафениб (N=212)	Дабрафениб + траметиниб (N = 352)	вемурафениб (N = 352)
Параметр						
Медиана возраста (ДИ), лет	61 (18—89)	63 (22—89)	55.0 (22—89)	56.5 (22—86)	55 (18—91)	54 (18—88)
ECOG статус — абс. (%)						
0	196 (70,3)	189 (68,2)	155 (73)	150 (71)	248 (71)	248 (70)
1	83 (29,7)	88 (31,8)	55 (26)	61 (29)	102 (29)	104 (30)
Стадия — абс. (%)						
M0	9 (3,2)	9 (3,2)	5 (2)	10 (5)	14 (4)	26 (7)
M1a	21 (7,5)	34 (12,3)	19 (9)	31 (15)	55 (16)	50 (14)
M1b	64 (22,9)	41 (14,8)	45 (21)	32 (15)	61 (17)	67 (19)
M1c	179 (64,2)	189 (68,2)	142 (67)	138 (65)	221 (63)	208 (59)

лучили предшествующее лечение ингибиторами BRAF; 80,5% пациентов имели экспрессию PD-L1. 65,8% пациентов получали предшествующую системную терапию по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы. ВВП в горизонте 6 мес составила 47,3%, **46,4%** и 26,5% для режима приёма пембролизумаба каждые 2 нед, для режима приёма пембролизумаба каждые 3 нед и для ипилимумаба (отношение риска прогрессирования заболевания, 0,58; $p < 0,001$ для обоих режимов пембролизумаба по сравнению с ипилимумабом; 95% ДИ 0,46—0,72 и 0,47—0,72, соответственно). Общая выживаемость в горизонте 12 мес составила 74,1%, 68,4%, и 58,2%, соответственно (отношение риска смерти для режима приёма пембролизумаба каждые 2 нед — 0,63; 95% ДИ 0,47—0,83; $p = 0,0005$; для режима приёма пембролизумаба каждые 3 нед — 0,69; 95% ДИ 0,52—0,90; $p = 0,0036$). Показатели, связанные с НЯ 3—5-й степени, были ниже в группе пембролизумаба (13,3% и 10,1%), чем в группе ипилимумаба (19,9%). Нежелательные явления 3—4-й степени встречались у ~ 10% пациентов. Наиболее частыми НЯ 3—4-й степени были: диарея — 1,1%, колит — 2,5% и гепатит — 1,8%. Результаты субанализа результатов KEYNOTE-006 в подгруппах пациентов выявили, что тенденция к увеличению ОВ наблюдалась среди пациентов с экспрессией PD-L1 (ОР для режима приёма пембролизумаба каждые 3 нед — 0,58; 95% ДИ 0,42—0,79), а также без мутации BRAF (ОР = 0,66; 95% ДИ 0,47—0,82).

В двойное слепое РКИ COMBI-d [Long, 2015] было включено 423 пациента с неоперабельной меланомой IIIС или IV стадий и подтверждёнными BRAFVal600Glu(V600E) или Val600Lys (V600K) мутациями. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы (1) комбинированной терапии дабрафениб

(150 мг перорально два раза в день) + траметиниб (2 мг перорально один раз в день) — 211 пациентов, или (2) дабрафениб + плацебо — 212 пациентов. Медиана ОВ составила 25,1 мес в группе дабрафениб+траметиниб по сравнению с 18,7 мес в группе дабрафениба (ОР= 0,71, 95% ДИ 0,55—0,92; $p = 0,0107$). ОВ составила 74% в течение 1 года и 51% в течение 2 лет в комбинации дабрафениб+траметиниб, по сравнению с 68 и 42%, соответственно, в группе дабрафениба. Медиана ВВП составила 11,0 мес (95% ДИ 8,0—13,9) в группе дабрафениб+траметиниб и 8,8 мес (5,9—9,3) в группе дабрафениба (ОР= 0,67, 95% ДИ 0,53—0,84; $p = 0,0004$). НЯ, связанные с лечением, отмечены у 181 (87%) из 209 пациентов в группе дабрафениб+траметиниб и у 189 (90%) из 211 пациентов в группе дабрафениба; наиболее распространёнными были пирексия (108 пациентов, 52%) в группе дабрафениб+траметиниб и гиперкератоз (70 больных, 33%) в группе дабрафениба. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени выявлены у 67 (32%) больных в группе дабрафениб+траметиниб и у 66 (31%) пациентов в группе дабрафениба.

В исследовании COMBI-v (Robert(2015), из 704 пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 по 352 пациента вошло в группу комбинированной терапии дабрафениб (150 мг два раза в день) + траметиниб (2 мг один раз в день) или монотерапии вемурафенибом (960 мг два раза в день ежедневно). ОВ в течение 12 мес составила 72% (95% ДИ, 67—77) в группе комбинированного лечения и 65% (95% ДИ от 59 до 70) в группе вемурафениба (ОР= 0,69; 95% ДИ 0,53—0,89; $p = 0,005$). Медиана ВВП составила 11,4 мес в группе комбинированной терапии и 7,3 мес в группе вемурафениба (ОР=0,56; 95% ДИ 0,46—0,69; $p < 0,001$). Частота объективного ответа составила 64% в группе дабрафениб+траметиниб и 51% в группе ве-

мурафениба ($p < 0,001$). Вероятности тяжёлых НЯ были сходными в обеих группах: кожный плоскоклеточный рак и кератоакантома развились у 1% пациентов в группе комбинированной терапии и у 18% в группе вемурафениба. Кроме этого, рассматривались другие РКИ таргетных препаратов [13–16]. Полученные в этих РКИ ККМ также были оцифрованы, но ввиду ограниченной ценности дополнительных сведений, результаты этих РКИ для КЭА не были использованы.

Все ККМ для ОВ и ВБП, полученные в описанных РКИ, подвергли оцифровке и дальнейшей аппроксимации оцифрованных данных. В ходе сравнения аппроксимирующих функций по критерию корреляции (R^2) выявлено, что все ККМ наиболее точно аппроксимируются с использованием экспоненциальной функции. Значения констант k для аппроксимированных экспоненциальных функций представлены в табл. 3.

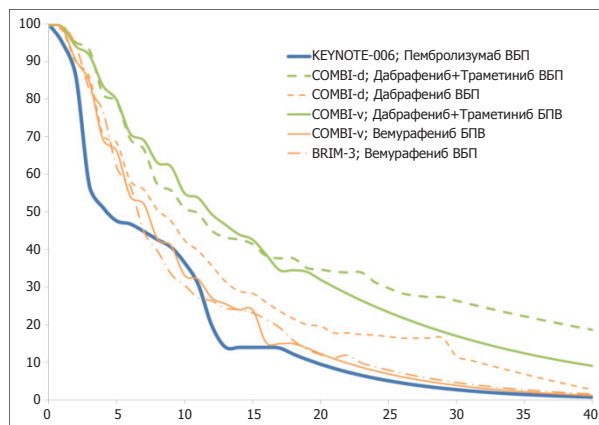
Таблица 3

Значение констант k для аппроксимированных экспоненциальных функций		
Сравниваемый препарат	ОВ	ВБП
Пембролизумаб	-0,025	-0,111
Вемурафениб	-0,046	-0,095
Дабрафениб	-0,036	-0,071
Дабрафениб +Траметиниб	-0,024	-0,049

Степенная функциональная зависимость не была характерна ни для одной ККМ. При этом следует отметить, что график степенной функции имеет наиболее выраженное горизонтальное плато, в то время как график экспоненциальной функции имеет выраженное, но плавное стремление к нулю, несмотря на плавный вогнутый изгиб с выходом на не ярко выраженное плато на минимальных значениях аргумента функции.

Полученные результаты экстраполяции каждой ККМ обобщали с применением визуально-графического метода (рис. 2).

Представленные на рис. 2 совокупности кривых, полученные в результате оцифровки методом Каплана-Майера, дополненные математической экс-



траполяцией, демонстрируют следующие тенденции: ВБП при применении пембролизумаба (синяя линия на рисунке слева) колеблется на уровне, сопоставимом с ВБП при применении монотерапии таргетными препаратами (вемурафениб, дабрафениб), а ОВ — с ОВ при применении комбинированной терапии (дабрафениб+траметиниб).

Следует отметить, что по обновленным данным РКИ KEYNOTE-006, представленным на конференции ASCO в 2017 г. (рис. 3), применение пембролизумаба характеризуется более ранним и, следовательно, более высоким выходом на плато как ВБП, так и ОВ. При сопоставлении обновленных данных РКИ KEYNOTE-006 с результатами математической экстраполяции, выявлено, что ОВ при применении пембролизумаба, вероятно, будет превосходить ОВ при применении комбинации дабрафениб + траметиниб. Таким образом, проведенная экстраполяция как с применением экспоненциальных функций (в базовом сценарии), так и с достраиванием ККМ методом горизонтального плато (в альтернативном сценарии), на основе имевшихся на момент проведения КЭА результатов РКИ, является допущением в пользу таргетных препаратов.

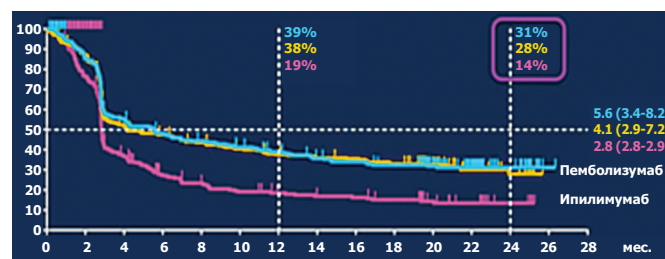


Рис. 3. Обновленные данные клинического исследования KEYNOTE-006 по ВБП

Результаты марковского моделирования когорты пациентов (рис. 4) легли в основу оценки интересующих прогностических индикаторов эффективности (табл. 4), а также были использованы в ходе анализа прямых медицинских затрат.

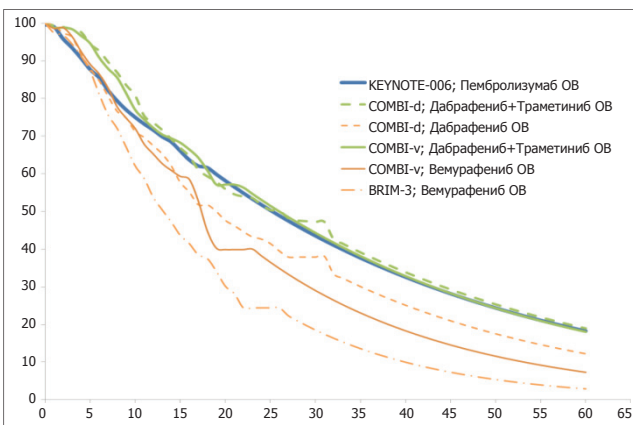


Рис. 2. Кривые ожидаемой ВБП (слева) и ожидаемой ОВ (справа), полученные в рассмотренных РКИ (ломанные кривые), дополненные результатами математической экстраполяции/моделирования (плавные линии)

Таблица 4

Результаты марковского моделирования: сумма количества месяцев в каждом состоянии на одного пациента за весь период моделирования (60 мес; округление до целых значений), а также ожидаемые прогнозные показатели летальности/выживаемости

Препарат	Без прогрессии, мес	После прогрессии, мес	Смерть, мес	Одногодичная выживаемость	Одногодичная летальность	5-летняя выживаемость	5-летняя летальность
Пембролизумаб	9	21	30	72%	28%	19%	81%
Дабрафениб+траметиниб	20	10	30	74%	26%	19%	81%
Дабрафениб	12	13	35	67%	33%	12%	88%
Вемурафениб	10	13	37	65%	35%	7%	93%

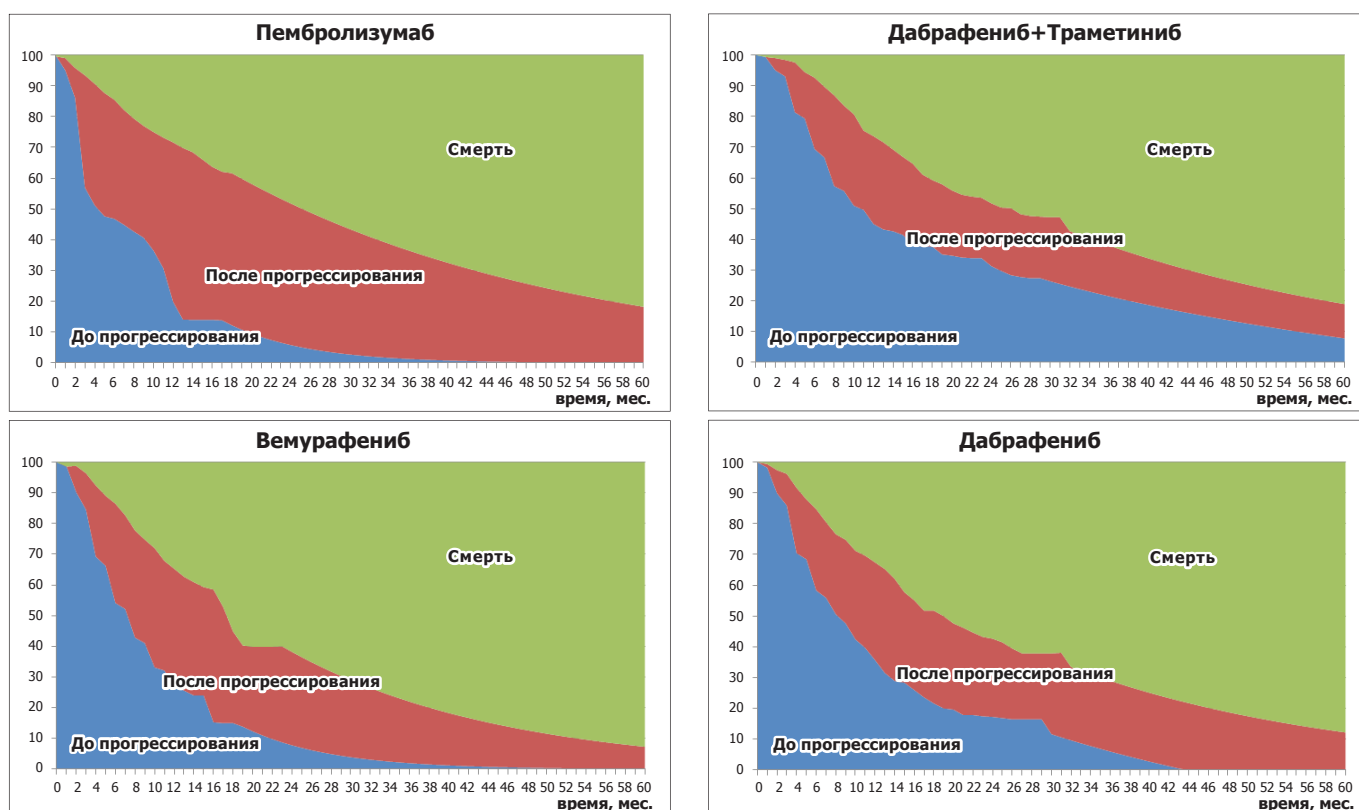


Рис. 4. Результаты марковского моделирования когорты пациентов: ожидаемое количество пациентов в каждом марковском состоянии (до прогрессирования, после прогрессирования, смерть) в каждый марковский цикл (месяц) во временном горизонте моделирования (5 лет)

Результаты анализа прямых медицинских затрат

Анализ прямых медицинских затрат начинали с расчёта средней стоимости терапии в месяц на основании данных о ценах ЛП и среднем потреблении ЛП в месяц в единицах действующего вещества, которое было получено на основании сведений о рекомендуемых режимах дозирования препаратов (табл. 5). Следует отметить, что для расчётов использовали дозу пембролизумаба 2 мг/кг, несмотря на то что в РКИ KEYNOTE-006 была использована доза 10 мг/кг, так как именно эта доза разрешена для медицинского применения на территории РФ в соответствии с официальной инструкцией, а также потому

что эффективность и безопасность этих доз сопоставима: отношение шансов объективного ответа на терапию распространённой меланомы, полученное в ходе систематического обзора, для дозы 2 мг/кг по сравнению с дозой 10 мг/кг каждые 3 нед составило 1,03 (95% ДИ: 0,71—1,49, $p = 0,89$) [14]. Данные специального клинического исследования, направленного на сравнение эффективности и безопасности доз 2 мг/кг и 10 мг/кг для терапии распространённой меланомы, также подтвердили отсутствие различий в эффективности и безопасности: общий уровень ответа составил 26% для обеих доз (разница 0%, 95% ДИ от — 14 до 13, $p = 0,96$), профиль НЯ тоже был сопоставимым [15].

С учётом средней длительности приёма ЛП, которое отражает количество месяцев в состоянии «до прогрессирования», стоимость пембролизумаба на одного пациента в среднем за весь период моделирования становится меньше стоимости таргетных препаратов: 3,392, 15,264, 5,010 и 5,257 млн руб для препарата пембролизумаб, комбинации дабрафениб+траметиниб, препаратов дабрафениб и вемурафениб, соответственно.

Следует отметить, что в клинических исследованиях таргетных препаратов пациенты могли пропускать дозы препаратов. В частности, в соответствие с протоколом исследования COMBI-v (Robert 2015), если однократная доза препарата была пропущена или были пропущены две дозы подряд в течение последующих дней, то такое событие регистрировалось как прерывание приема. Если однократная доза препарата была пропущена более чем через 2 дня подряд, то такое событие регистрировалось как редукция дозы. В результатах этого клинического исследования отмечено, что НЯ, приводящие к редукции дозы, отмечались у 33% пациентов в группе комбинированной терапии и у 39% в группе вемурафениба, а НЯ, приводящие к прерыванию приёма, наблюдались у 55% и 56%, соответственно. При этом, так как прерывание приёма или редукция дозы, вероятно, носили кратковременный характер (3—5 мес), а пациенты имели возможность продолжить приём изучаемых препаратов, влияние редукции дозы на стоимость терапии в долгосрочной перспективе (3—5 лет) является незначительным и не окажет влияние на результаты.

На втором этапе анализа затрат определяли стоимость лечения НЯ. Современные препараты (как таргетные, так и иммуноонкологические) значительно более безопасны по сравнению с химиотерапевтическими препаратами, однако НЯ при их применении также встречаются. Затраты на купирование НЯ на одного пациента в среднем составили 838 руб., 4 773 руб. и 2 291 руб. для пембролизумаба, вемурафениба и дабрафениба (табл. 6).

Стоимость терапии после прогрессирования заболевания оценивали на основе количества переходящих в состояние после прогрессирования пациентов, которое составило за весь период моделирования 60, 39, 45 и 58 из 100 пациентов, включенных в модель для пембролизумаба, комбинации дабрафениб+траметиниб, монотерапии препаратами дабрафениб и вемурафениб, соответственно. С учётом отмеченных в РКИ подходах к терапии после прогрессирования заболевания, которые включали, в том числе ипилимумаб, таргетные препараты и химиотерапевтические препараты (дакарбазин, паклитаксел и другие — см. табл. 1), рассчитанная стоимость терапии после прогрессирования составила в среднем от 1,24 до 1,65 млн руб. на один случай прогрессирования, до отмены терапии. На основании

того, что одним из базовых допущений марковского моделирования является отсутствие памяти модели, допускали, что предшествующая прогрессированию терапия не оказывает влияние на исходы и длительность терапии после прогрессирования. Также принимали во внимание сопоставимость полученных значений средней стоимости терапии и то, что части пациентам не будет назначена системная терапия (принимали её равной 20%), среднее значение стоимости терапии после прогрессирования заболевания составило 1,045 млн руб. Данное значение было использовано для расчётов базового сценария. Стоимость паллиативной помощи, которую по условиям КЭА пациенты получали в течение последнего месяца жизни составила 53 553 руб.

Динамика суммы затрат характеризуется следующими особенностями (рис. 5).

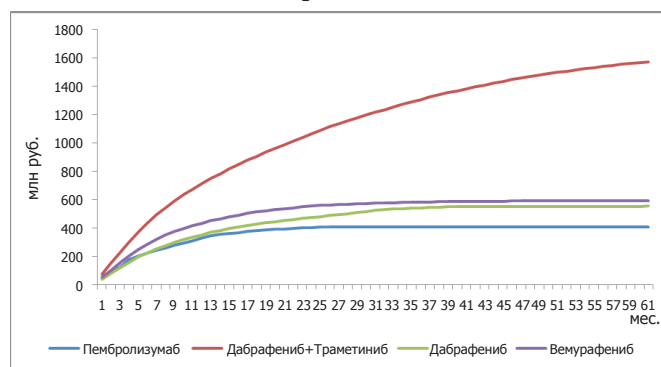


Рис. 5. Кумулятивные (суммарные) затраты в сравнимых группах (в руб. на 100 пациентов)

- 1) Нарастание разрыва между монотерапией (пембролизумаб, дабрафениб или вемурафениб) и комбинированной терапией, которое обусловлено необходимостью поддерживающего долгосрочного приёма комбинированной терапии, а также большей ВВП. Пембролизумаб приводит к экономии затрат, по сравнению с комбинацией дабрафениб+траметиниб, начиная с первого дня терапии, а в дальнейшем экономия пропорционально возрастает.
- 2) Перекрёст в сумме затрат на пембролизумаб и ингибиторы BRAF-киназы связан с тем, что пациенты прерывали приём пембролизумаба раньше, чем приём анти-BRAF терапии. Пембролизумаб приводит к экономии затрат по сравнению с вемурафенибом уже в течение первого года после начала терапии, а по сравнению с дабрафенибом — в течение третьего года.
- 3) Применение пембролизумаба приводило к экономии затрат бюджета как в долгосрочном (5 лет), так и в краткосрочном (1 год) периодах. Визуальное плато на кривых динамики суммы прямых медицинских затрат при применении монотерапии вемурафенибом, дабрафенибом или пембролизумабом, не носит абсолютного характера и связано с тем, что пациенты, перейдя в состояние «после

Таблица 5

Результаты расчёта стоимости терапии сравнимаемыми препаратами в месяц
(источники информации о ценах указаны при описании методики анализа затрат)

МНН	Ассортиментная позиция (торговое наименование, дозировка)	Цена упаковки, руб.	Режим применения	Количество упаковок в месяц	Стоимость терапии в месяц, руб.
Траметиниб	Мекинист, табл. 2 мг №30	361 128,00	2 мг 1 р/сут	1	361 128,00
Дабрафениб	Тафинлар капс. 75 мг №120	392 329,00	150 мг 2 р/сут	1	392 329,00
Вемурафениб	Зелбораф табл. 240 мг №56	126 742,00	4 таб. (960мг) 2 р/сут	4	506 966,00
Пембролизумаб	Китруда фл. 100 мг №1	204 446,00	2 мг/кг 1 р/3 нед	2	408 892,00

Таблица 6

Результаты анализа затрат, связанных с лечением наиболее частых
(встречались у 1% и более) тяжёлых (3-й степени тяжести и выше) НЯ

НЯ	Частота НЯ	КСГ №	Название КСГ	КОЗ	Тариф	Стоимость терапии НЯ, руб.
Пембролизумаб						
диарея	1,10%	192	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59	13 461	838, 00
колит	2,50%	192	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59	13 461	
гепатит	1,80%	19	Болезни печени, невирусные (уровень 1)	0,86	19 621	
Вемурафениб						
сыпь	9%	28	Среднетяжёлые дерматозы	0,74	16 883	4 773,00
артралгия	4%	247	Артрозы, другие поражения суставов, болезни мягких тканей	0,76	17 339	
ПКК	17%	252	Доброкачественные новообразования, новообразования <i>in situ</i> кожи, жировой ткани	0,66	15 058	
Дабрафениб						
диарея	1%	192	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59	13 461	2 291,00
ПКК	9%	252	Доброкачественные новообразования, новообразования <i>in situ</i> кожи, жировой ткани	0,66	15 058	
некожные ново- образования	2%	138	Лекарственная терапия при ЗНО других локализаций (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 1)	2,05	46 771	

прогрессирования» и получив соответствующую терапию прогрессирующего заболевания, по условиям моделирования не получали терапию последующих линий, так как модель не предполагала наличие марковского состояния «прогрессирование после прогрессирования». Для учёта последующих линий терапии после прогрессирования (второй, третьей линий и т.д.) необходимо разрабатывать модели следующих порядков (второго, третьего и т.д.).

Сумма прямых медицинских затрат составила ~ 4,1 млн руб., ~ 15,7 млн руб., ~ 5,5 млн руб., ~ 5,9 млн руб. в группах пембролизумаба, комбинации дабрафениб+траметиниб, дабрафениба и вемурафениба, соответственно (табл. 7).

Как видно из представленных результатов анализа, применение пембролизумаба приводило к экономии затрат в рамках ПГГ. Сумма экономии затрат при применении пембролизумаба вместо комбинации дабрафениб+траметиниб, монотерапии препаратом дабрафениб и вемурафениб составила 11,654, 1,462 и 1,851 млн руб., соответственно, в абсолютном и 74, 26 и 31% — в относительном выражении. При сопоставлении полученных значений экономии затрат с результатами оценки клинических исходов можно сделать вывод о строгом превосходстве (фармакоэкономическом доминировании) пембролизумаба.

При фиксированном уровне суммы прямых медицинских затрат при применении пембролизумаба вместо комбинации дабрафениб+траметиниб можно было бы пролечить примерно в 4 раза больше па-

Таблица 7

Результаты расчёта суммы прямых медицинских затрат за весь временной горизонт моделирования (5 лет), руб.

Препарат	Цена	ПЭ	Прогрессирование	Паллиативная помощь	Сумма затрат	Разница (экономия) при замене на пембролизумаб	
						Абсолютная, руб.	Относительная ^a , %
Пембролизумаб	3 392 549	838	626 414	43 533	4 063 333	-	-
Дабрафениб+траметиниб	15 264 647	4 773	404 472	43 358	15 717 251	11 653 917	74%
Дабрафениб	5 010 502	2 291	465 449	47 069	5 525 311	1 461 977	26%
Вемурафениб	5 257 651	4 773	602 285	49 596	5 914 305	1 850 971	31%

^a Сокращение (экономия) медицинских затрат: на сколько сократятся затраты при применении пембролизумаба вместо исходной рассматриваемой терапии.

циентов. Применение пембролизумаба вместо монотерапии дабрафенибом у трёх пациентов дало бы возможность обеспечить дополнительно ещё одного пациента с нерезектабельной и метастатической меланомой при фиксированном уровне затрат. Кроме экономии затрат бюджета здравоохранения в рамках ПГГ, замена монотерапии дабрафенибом или вемурафенибом на пембролизумаб приведёт к сокращению смертности среди рассматриваемого контингента пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой; пятилетняя выживаемость может увеличиться в 1,6 или 2,7 раза при замене на пембролизумаб дабрафениба или вемурафениба, соответственно.

Результаты оценки чувствительности результатов анализа к изменению исходных данных

Результат КЭА оказался достаточно устойчивым как к изменению цен сравниваемых препаратов, так и к изменению других исходных параметров моделирования.

Так, в частности, сумма прямых медицинских затрат при применении пембролизумаба продолжает оставаться меньше суммы прямых медицинских затрат при применении дабрафениба при цене пембролизумаба до 292 тыс руб. за упаковку, что на 43% больше, чем цена пембролизумаба, рассмотренная в настоящем КЭА. Однако, если цена упаковки пембролизумаба 100 мг будет больше 292 тыс руб., то при сохранении прочих исходных данных, пембролизумаб окажется более затратным по сравнению с дабрафенибом и потребуются проведение оценки инкрементального показателя «затраты—эффективность» (ICER). При этом пембролизумаб будет оставаться менее затратным препаратом по сравнению с вемурафенибом и комбинацией дабрафениб + траметиниб.

При рассмотрении варианта расчёта средней стоимости терапии в месяц при расходовании 2 флаконов пембролизумаба на один приём, стоимость пембролизумаба в месяц составит 542 640 руб., а сумма прямых медицинских затрат возрастёт и составит 5,21 млн руб., однако будет оставаться меньше, чем

стоимость целевых препаратов (на 67%, 6% и 12% по отношению к дабрафенибу+траметиниб, дабрафенибу и вемурафенибу, соответственно).

В результате проведения КЭА со сценарием моделирования «достраивание ККМ посредством горизонтального плато» (рис. 6), получены результаты, ещё более подчеркивающие строгое преимущество пембролизумаба (табл. 7).

В частности, средняя ОВ, вероятно, будет больше, чем при применении комбинации дабрафениб + траметиниб (41 мес. против 36 мес.). В основном сценарии ОВ при применении пембролизумаба и комбинации дабрафениб + траметиниб была сопоставимой и составляла 30 мес. При этом экономия по сравнению с монотерапией дабрафенибом и вемурафенибом составит 41% и 50%, соответственно (табл. 8).

По итогам проведённой оценки чувствительности результатов КЭА к изменению исходных данных можно сделать заключение о высокой устойчивости результатов. Таким образом, сформулированные выводы будут справедливы даже при значительных отклонениях базовых параметров моделирования.

Следует отметить, что при некоторых других сценариях КЭА, монотерапия целевыми препаратами может оказаться менее затратным вариантом по сравнению с пембролизумабом, и в этом случае будет необходимо рассматривать инкрементальное соотношение «затраты—эффективность» (ICER). В частности, при сценарии с повышением цены пембролизумаба (на 20%; до 245 тыс руб.) при одновременном снижении цен всех рассматриваемых целевых препаратов (на 10%) и расходовании двух упаковок пембролизумаба на приём, ICER может составить 150 тыс руб. и 221 тыс руб. за один дополнительный месяц жизни при применении пембролизумаба вместо дабрафениба и вемурафениба, соответственно. При этом показатели соотношения «затраты—эффективность» (CER; не инкрементальный) для рассматриваемых схем монотерапии метастатической и нерезектабельной меланомы могут оказаться сопоставимыми (205, 212 и 200 тыс руб.; табл. 9). Кроме этого, так как результаты КЭА бази-

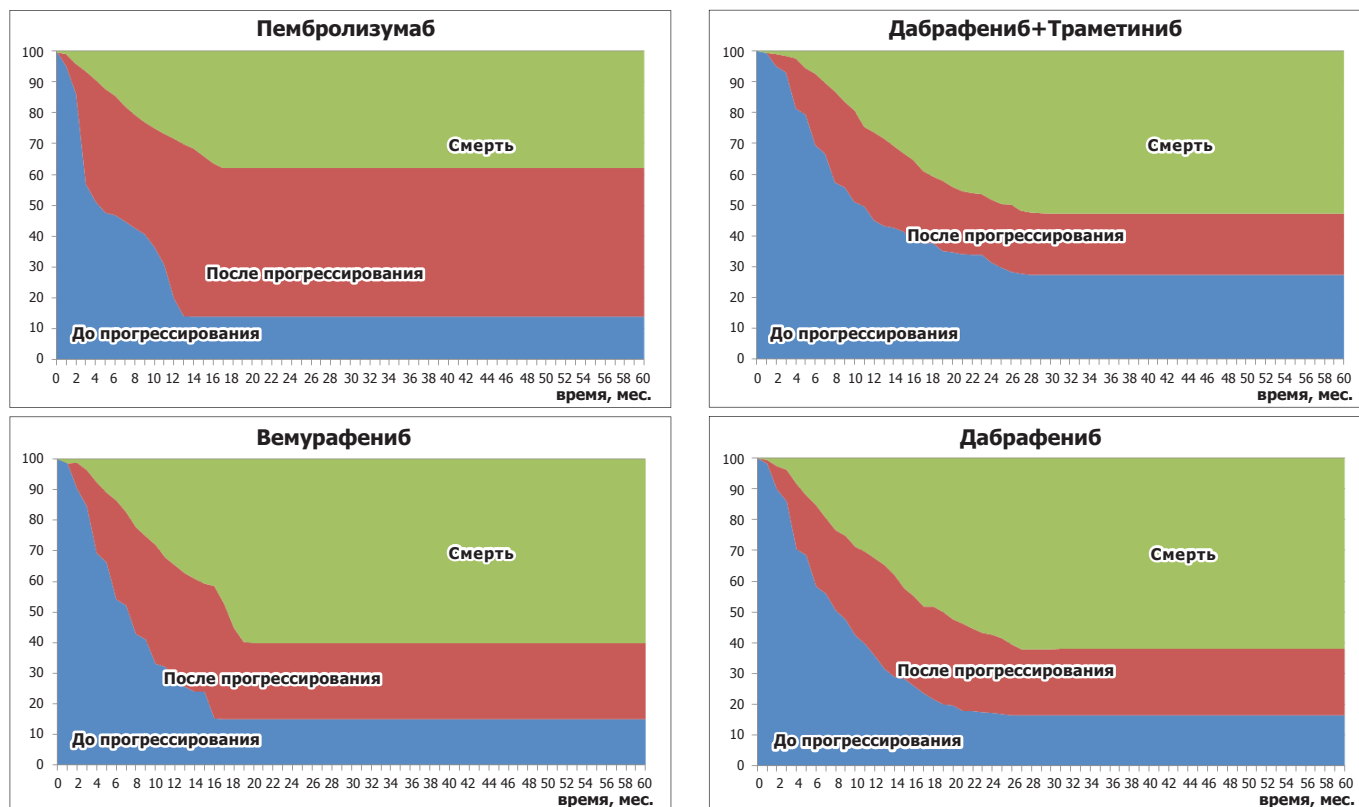


Рис. 6. Результаты марковского моделирования клинических исходов для сценария анализа чувствительности «доставление ККМ посредством горизонтального плато»

Таблица 8

Основные результаты КЭА для сценария анализа чувствительности «доставление ККМ посредством горизонтального плато»

Препарат	Среднее количество месяцев жизни	Сумма прямых медицинских затрат, млн руб.	Экономия при применении пембролизумаба, в %
Пембролизумаб	41	4,191	
Дабрафениб+ Траметиниб	36	18,345	77%
Дабрафениб	31	7,136	41%
Вемурафениб	31	8,396	50%

Таблица 9

Результаты КЭА для комбинированного, негативного для пембролизумаба, сценария анализа чувствительности: 2 флакона пембролизумаба на приём вместо 1,5, повышение цены пембролизумаба на 20% (до 245 тыс руб. за упаковку), снижение цен таргетных препаратов на 10% (до 272 125 руб., 285 705 руб. и 96 758 руб. для препаратов траметиниб, дабрафениб и вемурафениб, соответственно), без «доставления ККМ посредством горизонтального плато»

Препарат	Стоимость ЛП на месяц терапии, руб.	Количество месяцев жизни	Дополнительное количество месяцев жизни	Сумма прямых медицинских затрат, руб.	Дополнительные затраты, руб.	SER, тыс руб./мес.	ICER, тыс руб./доп. мес.
Пембролизумаб	653333	30	Нет*	6 092 369	Нет*	205	Нет
Дабрафениб	392329	26	3,8	5 526 004	566 365	212	150
Вемурафениб	387032	23	6,4	4 671 392	1 420 977	200	221

Примечание: * — референтная технология

руются, в том числе, на данных разных клинических исследований, то интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью, и в первую очередь для расстановки приоритетов в лекарственном обеспечении в пользу пембролизумаба, но не как требование об исключении из практики таргетных препаратов. Таким образом, как пембролизумаб, так и таргетные препараты важны в современной терапии нерезектабельной и метастатической меланомы, а в ряде случаев могут взаимно дополнять друг друга.

Литература

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM Melanoma V2.2013.
2. Finn L. et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Medicine* 2012; 10:23.
3. Румянцев А.А., Тюлядин С.А. Эффективность ингибиторов Контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология* 2016; 17: 2: 74—89.
4. Колбин А.С., Курылев А.А., Виллом И.А. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015; 3: 4: 15—27.
5. Куликов А.Ю., Почуприна А.А. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата дабрафениб у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой кожи с мутацией гена BRAF V600. *Фармакоэкономика: Теория и практика*. 2016; 4: 1: 102—108.
6. Куликов А.Ю., Скрипник А.Р. Анализ «влияния на бюджет» применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016; 4: 3: 69—73.
7. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год (утв. постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. №1382).
8. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования — письмо от 24.12.2015 Министерства здравоохранения Российской Федерации N 11-9/10/2-7938 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования N 8089/21-и.
9. Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с делецией 17p. *Качественная клиническая практика*. 2015; 1: 32—43.
10. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2521—32.
11. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372 (1): 30—39.
12. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Dabrafenib and trametinib vs dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9992): 444—451.
13. McArthur GAC, Chapman P.B., Robert C., et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (3): 323—332.
14. Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*. 2016 Dec; 8 (12): 1383—1391.
15. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014 Sep 20; 384 (9948): 1109—17.

Заключение

Разработанная модель позволила провести КЭА и сделать следующее заключение: пембролизумаб является рациональным и экономически обоснованным выбором терапии нерезектабельной и метастатической меланомы и в базовом сценарии КЭА приводит к экономии затрат при увеличении ОВ (фармакоэкономически доминирует) по сравнению с таргетной терапией.