

№2^{Том5}
2017

Фармакоэкономика

теория и практика



ФФ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2^{Volume5}
2017

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА
- МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: МОДЕЛЬ МАРКОВА И МОДЕЛЬ РАЗДЕЛЁННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НИВОЛУМАБ У РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ III-IV СТАДИИ И МУТАЦИЕЙ BRAF НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Куликов А.Ю., Бабий В.В.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме: В настоящем фармакоэкономическом исследовании осуществлялось сравнение схем терапии неоперабельной меланомы III-IV стадии у больных с мутацией BRAF, которые ранее не получали лечения: монотерапия ниволумабом, схема дабрафениб + траметиниб и схема вемурафениб + кобиметиниб. Была разработана математическая фармакоэкономическая модель, в которой реализовывались анализ «затраты-эффективность» и анализ «влияния на бюджет». Критерием эффективности выступил показатель, широко встречающийся в оценке противоопухолевой терапии в клинических исследованиях – медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП). Учитывались исключительно прямые затраты на медицинскую помощь в рамках первой линии противоопухолевого лечения. Горизонт моделирования был равен ВБП на анализируемых схемах лечения. В результате анализа «затраты-эффективность» было установлено, что наименьшее значение $СER_{ВБП}$ соответствует монотерапии ниволумабом. В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано, что использование ниволумаба по сравнению с использованием схем дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб приведет к снижению затрат как на противоопухолевое лечение, так и на суммарные затраты на медицинскую помощь больным меланомой в первой линии терапии, что позволяет в рамках одинакового бюджета пролечивать в 3,3 и 3,6 раза больше больных, соответственно (при условии, что будет применяться монотерапия ниволумабом). Полученные результаты по соотношению $СER_{ВБП}$ устойчивы в случае увеличения цены ниволумаба в пределах 1,5-2,0 раза, либо снижения цены на альтернативы в 1,5-2,0 раза.

Ключевые слова: меланома, неоперабельная, III-IV стадия, мутация BRAF, не получавшие лечения, противоопухолевая терапия, анализ затрат, анализ эффективности, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет».

Меланома – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов [1].

Согласно общемировым эпидемиологическим исследованиям ежегодно отмечается уверенный рост заболеваемости меланомой. Большая часть (80%) случаев заболевания приходится на страны со светлокочным населением, при этом среднегодовой прирост заболеваемости колеблется от 3 до 7% [11].

Отечественные статистические данные показывают, что в общей структуре злокачественных новообразований доля меланомы кожи составляет 1,5-2%. За период 2005-2015 гг. заболеваемость меланомой кожи в РФ демонстрирует постоянный рост (в среднем на 2,92% в год) и к 2015 году достигла уровня 6,99 случаев на 100 000 населения [4].

Течение меланомы характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. На первых стадиях заболевания (I-IIА) пятилетняя выживаемость

варьируется от 67-92%, но при наличии метастазов этот же показатель снижается до 10% [11].

В случае раннего выявления меланомы основным методом лечения является иссечение опухоли. До недавнего времени при установлении диагноза больным на более поздних стадиях, когда иссечение уже невозможно, их считали одной из самых «бесперспективных» категорий больных, т.к. меланома демонстрирует практически полную резистентность к системной цитостатической и лучевой терапии [11].

Изучение патогенеза заболевания позволило выявить потенциальные мишени, при воздействии на которые возможно подавить прогрессирование опухолевого процесса. В частности, было установлено, что мутации в гене BRAF стимулирует активность одноименной протеинкиназы, а избыточная активность каскада MAPK приводит к хаотической пролиферации клеток [11, 14]. Частота встречаемости мутации в гене BRAF находится в пределах 30-70% [11, 12, 18].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, лечение больных, имеющих в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, возможно монотерапией или комбинированной терапией препаратами из группы ингибиторов киназ (ингибиторы BRAF-киназ и ингибиторов MEK) и группы иммуноонкологических ингибиторов (ингибиторы CTLA-4), а также химиотерапией («при отсутствии возможности обеспечения таргетными препаратами, а также при наличии противопоказаний к их использованию») [1, 2]. В 2016 году в РФ был зарегистрирован представитель новой группы иммуноонкологических ЛС (ингибиторы PD-1) – ниволумаб, который рекомендуется NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и ESMO (European Society for Medical Oncology) для применения в первой линии терапии [13, 19]. Анализ нормативной документации в сфере лекарственного обеспечения больных меланомой (неоперабельная, III-IV стадия, наличие мутации BRAF) показывает, что ни одна из современных схем лечения не включена ни в ЖНВЛП, ни в утверждённые МЗ РФ стандарты первичной медицинской помощи [7–9].

Таким образом, вопросы оптимизации медицинской помощи ранее не получавшим лечения больным неоперабельной меланомой III-IV стадии, которые дают положительный результат при тестировании на мутацию BRAF гена, являются актуальными для РФ. В настоящей работе была предпринята попытка сформировать доказательную базу, которая могла быть использована лицами, принимающими решения, при организации лекарственного обеспечения больных.

Материалы и методы исследования

Целями настоящего исследования явилось определение с точки зрения анализа «затраты-эффективность» преимущественной схемы первой линии терапии неоперабельной меланомой III-IV стадии больных с мутацией BRAF (ниволумаб или дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб), а также определение с точки зрения

анализа «влияния на бюджет» последствий использования монотерапии ниволумабом в первой линии терапии неоперабельной меланомы III-IV стадии у больных с мутацией BRAF по сравнению с использованием схем дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб.

В рамках проделанной работы была разработана математическая фармакоэкономическая модель, которая на основании опубликованных данных об эффективности анализируемых схем лечения позволяла рассчитать затраты, связанные с применением отмеченных выше вариантов лечения. Модель была подготовлена в программе Microsoft Office Excel (Redmond, USA) и относится, согласно классификации, к когортным моделям. Горизонт моделирования был равен медианам беспрогрессивной выживаемости на анализируемых схемах лечения. Графическое представление математического аппарата представлено на рисунке 1.

При проведении анализа «влияния на бюджет» рассматривали сценарий, в котором определялся суммарный эффект от перехода к использованию одной из альтернативных схем лечения вместо другой.

Характеристика моделируемой группы больных

В настоящем исследовании в качестве моделируемой группы пациентов выступила гипотетическая группа усреднённых больных неоперабельной меланомой, которые находились на стадии III-IV, ранее не получали лечения и давали положительный результат при тестировании на наличие мутации BRAF.

Численность группы составила 1 374 человека. Данные о численности и прочих характеристиках группы были получены в результате анализа опубликованных эпидемиологических данных по меланоме в РФ (таб. 1).

Таблица 1. Характеристика моделируемой группы больных

Показатель	Значение	Источник
Численность больных меланомой в РФ, человек	8 639	[11]
Больные меланомой III-IV стадии, %	25	[11]
Больные с мутацией BRAF, %	63,6	[11]
Средний вес больного, кг	70,00	[6]
Средняя площадь поверхности тела больного, м ²	1,72	[6]

Анализ эффективности

Критерием эффективности сравниваемых режимов выступил показатель, применяемый при оценке эффективности терапии в рамках клинических исследований (КИ) противоопухолевой терапии - выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Информационный поиск опубликованных результатов КИ показал, что отсутствуют данные о прямом сравнении интересующих схем лечения. Поэтому анализ эффективности был проведён по методике наивного непрямого сравнения эффективности. Для этого были найдены опубликованные материалы по результатам КИ отмеченных режимов противоопухолевого лечения. Затем были систематизированы и проанализированы данные о дизайне, использованных критериях эффектив-



Рисунок 1. Графическое представление математического аппарата модели

Таблица 2. Описание КИ, отобранных для наивного непрямого сравнения эффективности

Описание КИ	Ниволумаб	Дабрафениб + траметиниб	Вемурафениб + кобиметиниб
Наименование КИ	CheckMate 067	COMBI-d	coBRIM
Дизайн КИ	рандомизированное, двойное-слепое, многоцентровое КИ третьей фазы	рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое КИ третьей фазы	международное, многоцентровое, рандомизированное КИ третьей фазы
Число участников, человек	316	211	247
Доля больных с мутацией BRAF, %	31,6	100	79
Средний возраст, лет	59	55	56
Доля мужчин, %	63,9	53	59
ECOG статус, %			
0	75,3	73	67
1	24,4	26	33
2	0,3	1	0
Метастатическая стадия, %			
M0	41,8	2	-
M1a		9	16
M1b		21	17
M1c		67	62



ности, числе и характеристиках участников в найденных КИ. В результате анализа удалось выделить несколько наиболее сопоставимых КИ (рассматривали дизайн КИ, число участников, доля больных с мутацией BRAF, средний возраст участников, доля мужчин среди участников, ECOG статус, метастатическая стадия), на основании которых возможно провести наиболее исчерпывающее не прямое сравнение эффективности. При этом было сделано допущение о том, что можно пренебречь всё же имеющейся гетерогенностью между группами участников в отобранных КИ. Источником данных об эффективности ниволумаба стало КИ «CheckMate 067», дабрафениб + траметиниб – КИ «COMBI-d», а вемурафениб + кобиметиниб - КИ «coBRIM» (таб. 2).

Использованные в настоящем исследовании данные об ВБП, достигаемом на каждом из режимов терапии представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты наивного непрямого сравнения результатов КИ среди больных меланомой, которые находились на стадии III-IV, ранее не получали лечения и давали положительный результат при тестировании на наличие мутации BRAF

МНН	медиана ВБП, месяцы	Источник
Ниволумаб	5,00	[20]
Дабрафениб + траметиниб	11,00	[17]
Вемурафениб + кобиметиниб	9,00	[16]

Анализ затрат

В анализе рассматривались только прямые затраты, связанные медицинской помощью больным меланомой в рамках первой линии терапии (рис. 2). Источниками данных о величине и структуре затрат стали тарифы ФОМС (Москва), стандарты оказания медицинской помощи, а также результаты ранее опубликованных фармакоэкономических исследований (таб.4).

- В ходе информационного поиска удалось обнаружить следующие стандарты:
- Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1185н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при

злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I-IV стадии (обследование при проведении диспансерного наблюдения)»;

- Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I - IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)»;
- Приказ МЗ РФ от 7 ноября 2012 г. № 604н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)».
- Данные о ценах на анализируемые лекарственные препараты были получены с учётом требований нормативных актов в частях, регламентирующих требования к клинко-экономическим исследованиям, правила ценообразования и осуществление закупок ЛП, включённых в ЖНВЛП:
- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871»Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015);

Федеральный закон от 05.04.2013 N 44-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (с изм. и доп., вступ. в силу с 13.08.2015).

Цены на ЛП были получены (при наличии зарегистрированной в установленном порядке предельной отпускной цены на ЛП) из «Государственного реестра предельных отпускных цен» с учётом НДС. В случае отсутствия зарегистрированной в установленном порядке предельной отпускной цены на ЛП, то использованная в настоящем исследовании цена представляла собой средневзвешенные цены фактических закупок (по данным электронных аукционов по закупке ЛП для государственных и муниципальных нужд) на воспроизведённые ЛП за период 01.01.16-31.12.16 (таб. 5).

Важно отметить необходимость постоянного применения анализируемых противоопухолевых ЛС вплоть до момента смерти или потребности в смене схемы по причине неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания.



Рисунок 2. Структура затрат, которые были учтены в настоящем исследовании

Таблица 4. Данные о затратах, учтенных в настоящем исследовании

Прямые затраты	Стоимость, руб.	Источник
Обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению	6 330	[7]
Обследование при проведении диспансерного наблюдения	3 166	[9]
Цена теста на мутацию BRAF V600	4 200	[10, 21]
Нежелательное явление		
Жар	112	[5]
Миалгия/боль	389	[5]
Кожные реакции	19 709	[3]
Слабость	319	[5]
Гипотензия	138	[5]
Диарея	162	[5]
Тошнота/рвота	119	[5]
Анемия	55036	[3]
Тромбоцитопения	30113	[3]
Нейтропения	63182	[5]

Результаты

Анализ затрат показал, что наименьшие затраты на противоопухолевое лечение, а также наименьшие суммарные затраты на одного больного были установлены при монотерапии ниволумабом (таб. 6).

С точки зрения анализа «затраты-эффективность» наименьший CER_{вбп} соответствует монотерапии ниволумабом (таб. 7).

ICER_{дabraфениб + траметиниб vs ниволумаб} и ICER_{вемурафениб + кобиметиниб vs ниволумаб} не рассчитывался, что объясняется использованием в качестве критерия эффективности ВБП, а не общей выживаемости или QALY, т.е. искомое сравнение инкрементальных показателей с порогом готовности платить было бы не верным с точки зрения методологии фармакоэкономического анализа.

В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано, что использование ниволумаба по сравнению с использованием дabraфениб + траметиниб приводит к снижению суммарных затрат на одного человека на 6 398 947 руб., а использование ниволумаба по сравнению с использованием вемурафениб + кобиметиниб приводит к снижению суммарных затрат на 7 243 148 руб. (таб. 8, 9), что при первоначальной численности

группы больных в 1 374 позволит предоставить лечение 3 211 и 3 635 новым больным, соответственно (при условии, что будет применяться монотерапия ниволумабом).

Таблица 7. Результаты анализа «затраты-эффективность»

	Медиана ВБП, месяцы	Суммарные затраты (в пересчете на одного больного), руб.	CER _{вбп}
Ниволумаб	5,00	2 737 182	547 436
Дabraфениб + траметиниб	11,00	9 136 130	830 557
Вемурафениб + кобиметиниб	9,00	9 980 330	1 108 926

Анализ чувствительности

Исходя из того, что затраты на противоопухолевые ЛС (дabraфениб, траметиниб, вемурафениб, кобиметиниб и ниволумаб) составляют основную часть в структуре суммарных затрат на медицинскую помощь больным меланомой в первой линии терапии, то нами был проведен анализ чувствительности результатов анализа «затраты-эффективность» к изменению цены на ЛС. В частности, было установлено, что преимущественное соотношение затрат и эффективности сохраняется за ниволумабом по сравнению со схемой дabraфениб + траметиниб и схемой вемурафениб + кобиметиниб вплоть до увеличения цены ниволумаба в 1,5 и 2,0 раза, соответственно, либо снижения цены схемы дabraфениб + траметиниб в 1,5 раза и схемы вемурафениб + кобиметиниб в 2,0 раза.

Выводы и обсуждение

Проведенный на основании моделирования анализ «затраты-эффективность» показал, что наименьшее значение CER_{вбп} соответствует монотерапии ниволумабом.

В рамках анализа «влияния на бюджет» было показано, что использование ниволумаба среди не получавших ранее лечения больных нерезектабельной меланомой на стадии III-IV с мутацией BRAF по сравнению с использованием схем дabraфениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб приведет к снижению затрат как на противоопухолевое лечение, так и на суммарные затраты на медицинскую помощь больным меланомой в первой линии терапии, что позволяет в рамках одинакового бюджета пролечивать в 3,3 и 3,6 раза больше больных, соответственно (при условии, что будет применяться монотерапия ниволумабом).

В соответствии положениями Постановления Правительства РФ N871 от 28.08.2014 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказа-

Таблица 5. Данные о ценах на лекарственные препараты, которые входят в анализируемые режимы лечения

МНН	Ниволумаб		Дabraфениб	Траметиниб	Вемурафениб	Кобиметиниб
Фармакотерапевтическая группа	Антитела к PD-1		Ингибиторы BRAF	Ингибиторы MEK	Ингибиторы BRAF	Ингибиторы MEK
Режим дозирования	2 флакона по 100мг/10 мл + 1 флакон по 40мг/4 мл 1 раз в 2 недели		по 150 мг 2 раза в сутки	2 мг 1 раз в сутки	по 960 мг 2 раза в сутки	по 20 мг 3 раза в сутки
ССД или СД на введение, мг	240		300	2	1 920	60
Количество приёмов в месяц	2,17		30,44	30,44	30,44	21
СКД или СД за месяц, мг	521		9 131	61	58 440	1 260
Лекарственная форма	концентрат для приготовления раствора для инфузий		капсулы	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Дозировка	100 мг/10 мл №1	40 мг/4 мл №1	75 мг №120	2 мг № 30	240 мг №56	20 мг №63
Цена за упаковку (с учетом НДС), руб.	104 268	37 940	422 074	394 559	134 287	522 656
Стоимость курса в месяц, руб.	544 117		428 230	400 313	583 909	522 656
Источник	Цена, предоставлена компанией-производителем		[15]			



Таблица 6. Результаты анализа затрат

	Суммарные затраты на диагностику перед началом противоопухолевого лечения, руб.	Суммарные затраты на противоопухолевую лекарственную терапию, руб.	Суммарные затраты на контроль за эффективностью лечения, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь при возникновении НЯ, руб.	Суммарные затраты (в пересчете на одного больного), руб.	Суммарные затраты (в пересчете на всю моделируемую группу больных), руб.*
Ниволумаб	10 530	2 720 583	5 277	793	2 737 182	3 759 796 143
Дабрафениб + траметиниб	10 530	9 113 970	11 610	21	9 136 130	12 549 396 634
Вемурафениб + кобиметиниб	10 530	9 959 084	9 499	1 217	9 980 330	13 708 991 365

* Численность группы, чел.

1 374

Таблица 8. Результаты анализа «влияния на бюджет»: применение монотерапии ниволумабом по сравнению с применением схемы дабрафениб + траметиниб

Суммарные затраты на диагностику перед началом противоопухолевого лечения, руб.	Суммарные затраты на противоопухолевую лекарственную терапию, руб.	Суммарные затраты на контроль за эффективностью лечения, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь при возникновении НЯ, руб.	Суммарные затраты (в пересчете на одного больного), руб.	Суммарные затраты (в пересчете на всю моделируемую группу больных), руб.*
не изменятся	уменьшатся на 6 393 387	уменьшатся на 6 332	увеличатся на 772	уменьшатся на 6 398 947	уменьшатся на 8 789 600 491

* Численность группы, чел.

1 374

Таблица 9. Результаты анализа «влияния на бюджет»: применение монотерапии ниволумабом по сравнению с применением схемы вемурафениб + кобиметиниб

Суммарные затраты на диагностику перед началом противоопухолевого лечения, руб.	Суммарные затраты на противоопухолевую лекарственную терапию, руб.	Суммарные затраты на контроль за эффективностью лечения, руб.	Суммарные затраты на медицинскую помощь при возникновении НЯ, руб.	Суммарные затраты (в пересчете на одного больного), руб.	Суммарные затраты (в пересчете на всю моделируемую группу больных), руб.*
не изменятся	уменьшатся на 7 238 502	уменьшатся на 4 222	уменьшатся на 425	уменьшатся на 7 243 148	уменьшатся на 9 949 195 222

* Численность группы, чел.

1 374

ния медицинской помощи» по клинко-экономической (фармакоэкономической) оценке монотерапии ниволумабом получает:

- в сравнении со схемой дабрафениб + траметиниб:
 - по критерию оценки «Представленная стоимость курса или годового лечения ЛП» +6 (ниже стоимости лечения препаратом сравнения на 70%);
 - по критерию «Преимущества по клинко-экономической эффективности ЛП с препаратами сравнения» +8 (применение ЛП приводит к снижению общих затрат на 70%);
 - по критерию «Оценка затрат и эффективности» +1 (снижение показателя CER_{вБП});
 - Итоговая оценка клинко-экономической экспертизы +15.
- в сравнении со схемой вемурафениб + кобиметиниб:
 - по критерию оценки «Представленная стоимость курса или годового лечения ЛП» +6 (ниже стоимости лечения препаратом сравнения на 73%);
 - по критерию «Преимущества по клинко-экономической эффективности ЛП с препаратами сравнения» +8 (применение ЛП приводит к снижению общих затрат на 73%);
 - по критерию «Оценка затрат и эффективности» +1 (снижение показателя CER_{вБП});
 - Итоговая оценка клинко-экономической экспертизы +15.

Таким образом, итоговые оценки клинко-экономической экспертизы в обоих случаях укладываются в минимальный предел (не менее +4) для рекомендации к включению ЛС в перечни.

Список литературы

1. Ассоциация Онкологов России Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи - Москва, 2014. - 11 с.

2. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 4. - С. 176–185.

3. Департамент здравоохранения города Москвы Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год - 2015.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, - 2017. - 250 с.

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. - № 1 (4). - С. 102–108.

6. Куликов А.Ю., Скрипник А.Р. Анализ относительной ценности применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - № 4 (4). - С. 121–127.

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I - IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противо - 2012. - 8 с.

8. Министерство здравоохранения Российской Федерации Приказ МЗ РФ от 7 ноября 2012 г. № 604н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)» - 2012. - 1 с.

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1185н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразова-

- ниях кожи (меланома, рак) I-IV стадии (обследование при проведении диспансерного наблюдения)» - 2013. - 6 с.
10. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Приказ №28 от 10.03.2016 «Об утверждении действующего прейскуранта платных медицинских услуг» - 2016.
11. Франк Г.А. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF // Архив Патологии. - 2014. - № 3 (76) - P.65-73.
12. Bauer J., Buttner P. M.R. et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor and the degree of solar elastosis at the primary tumor site // Pigment Cell Melanoma Res. - 2011. - № 24. - P. 345–351.
13. Dummer R. [et al.]. Cutaneous melanoma : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis , treatment and follow-up // Annals of Oncology. - 2015. - №26. - P. 126–132.
14. Govindarajan B. [et al.]. Malignant transformation of melanocytes to melanoma by constitutive activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MAPKK) signaling // J. Biol. Chem. - 2003. - № 278. - P. 9790–9795.
15. Headway. Исследование средневзвешенных цен в тендерах - 2016.
16. Larkin J. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma // The New England journal of medicine. - 2014. - № 20 (371). - P. 1867–1876.
17. Long G.V. et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma // The New England journal of medicine. - 2014. - № 20 (371). - P. 1877–1888.
18. Schlaak M., Bajaj A. P.T. et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 144 patients // Br. J. Dermatol. - 2013. - № 168. - P. 708–716.
19. Thompson J., Coit D., Algazi A. NCCN clinical practice Guidelines in oncology - melanoma - 2016.
20. Wolchok J.D. [et al.]. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment? naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067) // J Clin Oncol. - 2016. - (suppl; abstr 9505).
21. Медико-генетический центр [Электронный ресурс]. Лаборатория молекулярной патологии [Дата обращения: 20.12.2016]. URL: <http://price.genomed.ru/>.