

УДК 616-006.63



Клинико-экономические преимущества применения лекарственного препарата сонидегиб в терапии 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи

О.И. Ивахненко¹, В.В. Ряженев¹, М.Ю. Фролов², В.А. Рогов²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: oii@hta-expert.ru

Получена 15.01.2025

После рецензирования 14.06.2025

Принята к печати 20.07.2025

Одним из ключевых факторов доступности современных методов лечения и выбора оптимальной терапии для пациентов являются клинико-экономические характеристики новых медицинских технологий.

Цель. Оценка клинико-экономической целесообразности применения препарата сонидегиб в условиях широкой клинической практики.

Материалы и методы. В качестве методологической основы применялись общенаучные методы исследования. Для проведения клинико-экономической оценки была разработана модель по типу «дерева решений». Клинико-экономическая оценка применения препарата сонидегиб проведена с позиции системы здравоохранения РФ: учитывались затраты на системную лекарственную терапию 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи (мрБКРК).

Результаты. Сравнительный анализ эффективности по критерию «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) выявил преимущество сонидегиба над висмодегибом: отношение шансов (ОШ) прогрессии заболевания у пациентов с мрБКРК через 12 мес. с момента начала терапии составило 0,27778 (95% ДИ 0,125–0,618, $p=0,0017$, $Z=3,1423$). Снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составило 59,1% (ОР=0,409; 95% ДИ 0,229–0,732, $p=0,0026$, $Z=3,013$). Результаты проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с мрБКРК без прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии также подтвердили наличие статистически значимых различий в эффективности между двумя методами лечения в пользу сонидегиба ($\chi^2=9,2007$, $df=1$, $p=0,002419$, 95% ДИ 0,09312–0,432132). При использовании сонидегиба в 1 линии терапии потребуется 2,53 млн руб. в год в расчёте на 1 пациента, что на 10,86% ниже, чем при использовании висмодегиба, и соответствует абсолютной экономии в размере 308,55 тыс. руб. Показатель «затраты–эффективность» (CER) для сонидегиба составил 114 627 руб. против 220 295 руб. для висмодегиба. Инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (ICER) равен 175 050 руб. за дополнительный месяц ВБП. Анализ чувствительности показал устойчивость результатов при изменении ключевых параметров.

Заключение. На основании результатов исследования была подтверждена гипотеза о клинико-экономических преимуществах сонидегиба при лечении мрБКРК и получены данные о целесообразности применения сонидегиба в условиях широкой клинической практики.

Ключевые слова: сонидегиб; клинико-экономический анализ; базальноклеточный рак кожи; оценка медицинских технологий

Список сокращений: ЛП — лекарственный препарат; МНН — международное непатентованное наименование; ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; БКРК — базально клеточный рак кожи; РКИ — рандомизированные клинические исследования; ПОЦ — предельная отпускная цена; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск.

Для цитирования: О.И. Ивахненко, В.В. Ряженев, М.Ю. Фролов, В.А. Рогов. Клинико-экономические преимущества применения лекарственного препарата сонидегиб в терапии 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи. *Фармация и фармакология*. 2025;13(3):184-201. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

© О.И. Ивахненко, В.В. Ряженев, М.Ю. Фролов, В.А. Рогов, 2025

For citation: O.I. Ivakhnenko, V.V. Ryazhenov, M.Yu. Frolov, V.A. Rogov. Clinical and economic benefits of using sonidegib in the 1-line therapy of patients with locally advanced basal cell carcinoma. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(3):184-201. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

Clinical and economic benefits of using sonidegib in the 1-line therapy of patients with locally advanced basal cell carcinoma

O.I. Ivakhnenko¹, V.V. Ryazhenov¹, M.Yu. Frolov², V.A. Rogov²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2 Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991

² Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

E-mail: oii@hta-expert.ru

Received 15 Jan 2024

After peer review 14 June 2025

Accepted 20 July 2025

One of the key factors in ensuring the availability of modern treatments and choosing the optimal therapy for patients is the clinical and economic characteristics of new medical technologies.

The aim: to assess the clinical and economic feasibility of using sonidegib in widespread clinical practice.

Materials and methods. General scientific research methods were used as a methodological basis. A “decision tree” model was developed to conduct a clinical and economic assessment. The clinical and economic assessment of the use of sonidegib was carried out from the perspective of the healthcare system of the Russian Federation: the costs of systemic drug therapy for the 1-line of patients with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) were taken into account.

Results. A comparative analysis of efficacy based on the progression-free survival (PFS) criterion revealed the advantage of sonidegib over vismodegib: the odds ratio (OR) of disease progression in patients with laBCC 12 months after the start of therapy was 0.27778 (95% CI 0.125–0.618; $p=0.0017$; $Z=3.1423$). The reduction in the risk of progression when using sonidegib compared to vismodegib was 59.1% (OR=0.409; 95% CI 0.229–0.732, $p=0.0026$, $Z=3.013$). The results of testing the hypothesis about the equality of the proportion of patients with laBCC without disease progression 12 months after the start of therapy also confirmed the presence of statistically significant differences in efficacy between the two treatments in favor of sonidegib ($\chi^2=9.2007$, $df=1$, $p=0.002419$, 95% CI 0.09312–0.432132). The use of sonidegib in the 1-line of therapy, 2.53 million rubles per year will be required per 1 patient, which is 10.86% lower than the use of vismodegib, and corresponds to an absolute saving of 308.55 thousand rubles. The “cost-effectiveness” indicator (CER) for sonidegib was 114,627 rubles versus 220,295 rubles for vismodegib. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is 175,050 rubles per additional month of PFS. Sensitivity analysis showed the stability of the results when changing key parameters.

Conclusion. Based on the results of the study, the hypothesis about the clinical and economic benefits of sonidegib in the treatment of laBCC was confirmed, and data were obtained on the clinical and economic feasibility of using sonidegib in widespread clinical practice.

Keywords: sonidegib; clinical and economic analysis; basal cell carcinoma; health technology assessment

Abbreviations: INN — an international nonproprietary name; GCM — general characteristic of medicines; VEM — list of vital and essential medicines; BCC — basal cell carcinoma; RCTs — randomized clinical trials; MSP — the maximum selling price; OS — overall survival; PFS — progression-free survival; OR — odds ratio; RR — relative risk.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) представляет собой наиболее распространённый тип рака кожи, возникший из базальных клеток, которые находятся в нижнем слое эпидермиса. БКРК составляет около 80% от всех случаев рака кожи. По статистическим данным в большинстве стран, особенно с высокой инсоляцией, наблюдается рост заболеваемости БКРК [1, 2]. Согласно данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, 2023), ежегодно в США диагностируется более 5 млн. случаев БКРК [3]. В Европе уровень заболеваемости варьирует от 20 до 200 случаев на 100 тыс. населения в разных регионах [2]. В Австралии кератиноцитарные карциномы, включая базальноклеточные и плоскоклеточные карциномы формируют

значительное медицинское и финансовое бремя для населения и системы здравоохранения страны [4]. По данным ВОЗ в 2022 г. рак кожи занял 5 ранговое место по показателям первичной заболеваемости и 22 ранговое место в структуре смертности по причине онкопатологии во всем мире¹. В РФ рак кожи (кроме меланомы) входит в число онкопатологий, формирующих 80% контингента больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Абсолютное число пациентов с ЗНО кожи (МКБ-10 C44), состоящих на учёте на конец 2023 года, составило 448 230 человек. С 2013 года показатели распространённости ЗНО кожи (кроме меланомы)

¹ Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://gco.iarc.who.int/today>

увеличились с 258,3 до 305,5 на 100 тыс. населения. Доля пациентов с ЗНО кожи (кроме меланомы), которые находились на учете 5 лет и более в 2023 г. составляла 39,2%. В общей структуре контингента пациентов с ЗНО, состоящих на учёте 5 и более лет, его доля заняла 7,2%. ЗНО кожи (МКБ-10 C44) относятся к числу ведущих локализаций и в общей структуре заболеваемости ЗНО — 13,6% в общей популяции, 11,2% среди мужчин и 15,6% среди женщин. За 10 лет прирост стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости увеличился на 1,11% — с 25,14 в 2013 г. до 29,82 в 2023 г. на 100 тыс. населения. В абсолютных показателях в 2023 году с диагнозом ЗНО кожи (кроме меланомы) было зарегистрировано 91 867 человек. Средний возраст пациентов с ЗНО кожи (кроме меланомы) составляет 70,2 лет. В то же время по данным статистики ЗНО кожи (кроме меланомы) входят в число нозологий с наибольшим удельным весом в возрастной группе от 30 до 59 лет (8,3%), что обуславливает социальную значимость заболевания среди экономически активного населения РФ. Удельный вес ЗНО кожи (кроме меланомы), выявленных на запущенных стадиях в 2023 году, составил 16,2%². БКРК обычно медленно прогрессирует и редко метастазирует, смертность составляет менее 0,1% [3, 5]. Тем не менее, БКРК вызывает серьёзные осложнения, что при отсутствии своевременного лечения может привести к значительным изменениям кожных покровов и, как следствие, к инвалидности. Ввиду сложного клинического течения БКРК обладает высокой медико-социальной и экономической значимостью и характеризуется высокой нагрузкой на систему здравоохранения [6, 7].

К основным методам лечения БКРК относятся хирургическое лечение и лучевая терапия. При агрессивном течении БКРК с неоперабельным местно распространённым или метастатическим процессом или в случае неэффективности предшествующих методов лечения рекомендована системная лекарственная терапия ингибиторами сигнального пути Hedgehog⁴ [7]. На сегодняшний момент в РФ существует единственная безальтернативная опция таргетной терапии для таких пациентов — препарат висмодегиб, эффективно блокирующий сигнальный путь Sonic Hedgehog (SHh). В 2024 г. в РФ был

зарегистрирован еще один ингибитор Hedgehog — препарат сонидегиб⁵.

Одним из ключевых факторов обеспечения доступности современных методов лечения и выбора оптимальной терапии для пациентов являются клинико-экономические характеристики новых медицинских технологий. В РФ фармакоэкономическая оценка лекарственного препарата сонидегиб ранее не проводилась.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования являлась оценка клинико-экономической целесообразности применения сонидегиба в условиях широкой клинической практики. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- Определены характеристики новой медицинской технологии: показания к применению, схема применения и режим дозирования, условия применения в клинической практике;
- Изучены современные подходы к лечению пациентов с БКРК для выбора альтернативных опций таргетной терапии для проведения клинико-экономической оценки;
- Проведён систематический поиск и обзор данных о сравнительной эффективности и (или) безопасности сонидегиба с выбранными альтернативами для обоснования выбора метода исследования;
- Разработаны методики учёта прямых медицинских затрат и оценки клинико-экономических показателей;
- Разработана математическая модель для проведения клинико-экономической оценки применения сонидегиба в условиях системы здравоохранения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование основано на гипотезе о клинико-экономической целесообразности применения ингибитора сигнального пути Hedgehog — сонидегиба — в рамках системной терапии 1 линии у пациентов с местно распространённым БКРК. При разработке дизайна исследования были применены общенаучные методы, обеспечивающие комплексный и системный подход к решению поставленных задач. Для обоснования гипотезы и разработки методологии клинико-экономического анализа использовались клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с БКРК, сведения Государственного реестра лекарственных средств, данные о сравнительной клинической эффективности и безопасности сонидегиба с выбранными альтернативами, сведения Государственного реестра предельных отпускных цен. Нормативная база исследования сформирована на основе действующего законодательства РФ

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Сонидегиб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx>

² Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — 262 с.

³ Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — 276 с.

⁴ Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/467_

в сфере регулирования оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения^{6, 7}, норм технического регулирования проведения оценки медицинских технологий, клинко-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, закреплённые в документах национальной системы стандартизации^{8, 9}.

Клинко-экономическая оценка применения препарата сонидегиб проводилась с позиции системы здравоохранения РФ: в исследовании учитывались только прямые медицинские затраты на системную лекарственную терапию 1 линии пациентов с БКРК. Для проведения клинко-экономической оценки была разработана модель по типу модели «дерева решений». Концепция модели заключалась в оценке клинко-экономической эффективности системной терапии местно распространённого БКРК 1 линии в зависимости от выбранного сценария лечения (Рис. 1).

Определение потенциальных альтернатив осуществлялось на основании анализа действующих национальных клинических рекомендаций (КР) диагностики и лечения БКРК, одобренных научно-практическим советом Минздрава России, утверждённых разработчиками КР и размещённых в рубрикаторе клинических рекомендаций¹⁰. Выбор метода исследования и критериев эффективности для проведения клинко-экономической оценки был осуществлён по результатам систематического поиска и обзора данных об эффективности сонидегиба в сравнении с выбранной альтернативой. Временной горизонт исследования составил 1 год. Расчёт затрат на лекарственную терапию проводился на основании сведений о способе применения и режиме дозирования ЛП, указанных в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). При расчёте затрат на терапию длительность 1 мес. была принята за 30,44 дня в соответствии с Федеральным законом от 03.06.2011 № 107-ФЗ (ред. от 14.04.2023 г.) «Об исчислении времени». В основу разработки дизайна исследования, структуры модели и определения ключевых параметров для расчётов положен алгоритм, представленный на рисунке 2.

⁶ Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025 г.).

⁷ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 25.07.2024 г.) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁸ ГОСТ Р 57525-2017. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинко-экономические исследования. Общие требования (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 06.07.2017 г. № 655-ст).

⁹ ГОСТ Р 56044-2014. Национальный стандарт Российской Федерации. Оценка медицинских технологий. Общие положения (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 11.06.2014 г. № 568-ст).

¹⁰ Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024.

Методика определения характеристик медицинской технологии

Зарегистрированные показания к медицинскому применению для предлагаемого ЛП, схема его применения (способ введения, рекомендуемая дозировка) определены на основании анализа сведений из ОХЛП сонидегиб¹¹ (табл. 1).

По результатам проведённого анализа были сформулированы следующие тезисы, которые легли в основу дизайна клинко-экономического исследования:

Сонидегиб является ингибитором сигнального пути Hedgehog, показан к применению у взрослых для лечения местно распространённого БКРК, не подлежащего оперативному лечению или проведению лучевой терапии.

Препарат предназначен для перорального применения, рекомендуемая доза составляет 200 мг 1 р/сут.

Длительность применения препарата — в клинических исследованиях лечение препаратом сонидегиб продолжалось до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Методика изучения существующих подходов к лечению пациентов с базальноклеточным раком кожи. Определение альтернатив для сравнения

Оказание медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, в РФ регламентируется положениями ФЗ № 323: медицинская помощь осуществляется «в соответствии с порядком оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и на основе стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным органом исполнительной власти» (ст. 37, гл.5, ФЗ № 323)¹².

Выбор препаратов для формирования схем лечения осуществлялся на основании следующего алгоритма:

- в начале изучались современные подходы к диагностике и лечению БКРК и на основании полученных результатов были выбраны альтернативы для сравнения;
- затем анализировались сведения Государственного реестра лекарственных средств и действующего Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП);
- далее изучались сведения из ОХЛП на соответствующие ЛП, выбранные в качестве альтернатив для сравнения.

Согласно положениям КР выбор тактики лечения пациентов с БКРК осуществляется индивидуально с учётом распространённости опухолевого процесса, его локализации, прогностических факторов (клиническая форма, локализация БКРК, скорость

¹¹ Реестр ОХЛП и ЛВ в ЕАЭС. Сонидегиб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹² Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025 г.)

опухолевого процесса и т.д.), общего состояния пациента, наличия сопутствующих патологий, ожидаемой продолжительности жизни. Основная цель лечения пациентов с БКРК — полное удаление опухоли (элиминация опухолевого процесса) с максимальным сохранением функционирования вовлечённого органа и наилучших косметических результатов¹³.

Пациентам с местно распространённым БКРК, не подлежащим хирургическому лечению и проведению лучевой терапии, при отсутствии противопоказаний (тяжёлая сопутствующая патология и иммунодефицитные состояния) рекомендуется проводить системную терапию препаратом висмодегиб до прогрессирования заболевания или непереносимости лечения¹⁴. На сегодняшний момент это единственная опция лечения в 1 линии терапии пациентов с БКРК. Сводная характеристика сведений, обосновывающих выбор препарата сравнения представлена в таблице 2.

Висмодегиб применяется по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и ЛП сонидегиб, зарегистрирован в РФ, включён в действующие КР¹⁵, включён в перечень ЖНВЛП¹⁶, что позволяет использовать его в качестве препарата сравнения для проведения клинико-экономической оценки применения ЛП сонидегиб в широкой клинической практике.

Методика проведения систематического поиска и обзора для выбора метода исследования и определения ключевых параметров для расчётов

Систематический поиск сведений о сравнительной клинической эффективности ЛП сонидегиб и висмодегиб был проведён в соответствии с Кокрейновскими рекомендациями и рекомендациями Европейской сети оценки технологий здравоохранения (англ. European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA). В качестве источников информации при проведении систематического поиска использовались следующие базы данных: PubMed/MEDLINE, National Institutes of Health, Кокрейновская библиотека.

При проведении поиска в базе данных PubMed/MEDLINE применяли следующие ключевые слова и логические операторы: «advanced basal cell carcinoma» AND «therapy». В международном реестре NIH осуществляли расширенный поиск с использованием следующих фильтров: condition OR disease — advanced basal cell carcinoma; status —

completed; phase — phase 2 or 3; age group — adult. Для Кокрейновской библиотеки использовали следующую стратегию поиска: MeSH descriptor: [advanced basal cell carcinoma] explode all trees and with qualifier(s): [therapy — TH]. В качестве фильтров при проведении поиска учитывали ограничения по языку научных публикаций (английский язык). Временной горизонт поиска не ограничивали. Первоначальный поиск результатов исследований был проведён в ходе разработки дизайна исследования и разработки модели (август 2024 г.), дополнительный — на этапе валидации с целью проверки наличия новых данных (октябрь 2024 г.).

При отборе исследований учитывались следующие критерии: дизайн исследования (сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ), РКИ с не сравнительным дизайном, нерандомизированные исследования, не прямые сравнения), описание демографических характеристик пациентов, позволяющие провести оценку сопоставимости групп между исследованиями, наличие графиков кривых выживаемости Каплана–Мейера с данными по выживаемости без прогрессирования (ВБП). При наличии результатов с показателями ВБП за более длительный период наблюдения учитывали актуальные сведения об эффективности для медицинских технологий, включённых в исследование.

По результатам систематического поиска и обзора прямых сравнительных исследований эффективности безопасности сонидегива и висмодегиба не было обнаружено. После изучения абстрактов и удаления дубликатов опубликованных результатов исследований, для дальнейшего анализа были отобраны следующие работы: наивное не прямое скорректированное сравнение D. Odom и соавт. (2017) [8] и опубликованные результаты исследований BOLT [9–11] и ERIVANCE [12–14].

В исследовании D. Odom и соавт. (2017) для коррекции различий в базовых характеристиках пациентов между исследованиями был применён метод «matching-adjusted indirect comparison» (MAIC) с учётом двух ключевых факторов — доли пациентов, получавших предшествующую лучевую терапию и хирургическое лечение. После взвешивания показатели объективного ответа и медианы ВБП у пациентов, получавших сонидегив, практически не изменились (ORR: 56,1% до и 56,7% после взвешивания; PFS: 22,1 месяца до и после взвешивания). Для висмодегиба соответствующие показатели составили 47,6% и 9,5 мес. Авторы отметили отсутствие существенного влияния коррекции индивидуальных данных пациентов из исследования BOLT на эффективность лекарственного препарата по критерию ВБП — медиана ВБП до и после коррекции составила 22,1 месяца (95% ДИ 14,8–NE — not estimable / не поддаётся оценке) [11]. Это позволяет утверждать, что различия в популяциях не оказывали статистически значимого влияния на абсолютные или относительные показатели эффекта [15].

¹³ Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р (ред. от 15.01.2025 г.) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

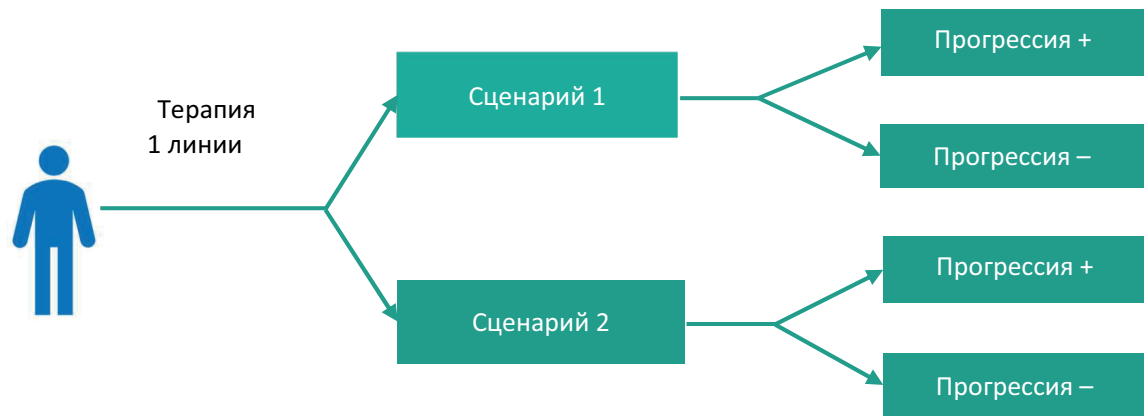


Рисунок 1 – Схема модели для проведения клинико-экономической оценки.

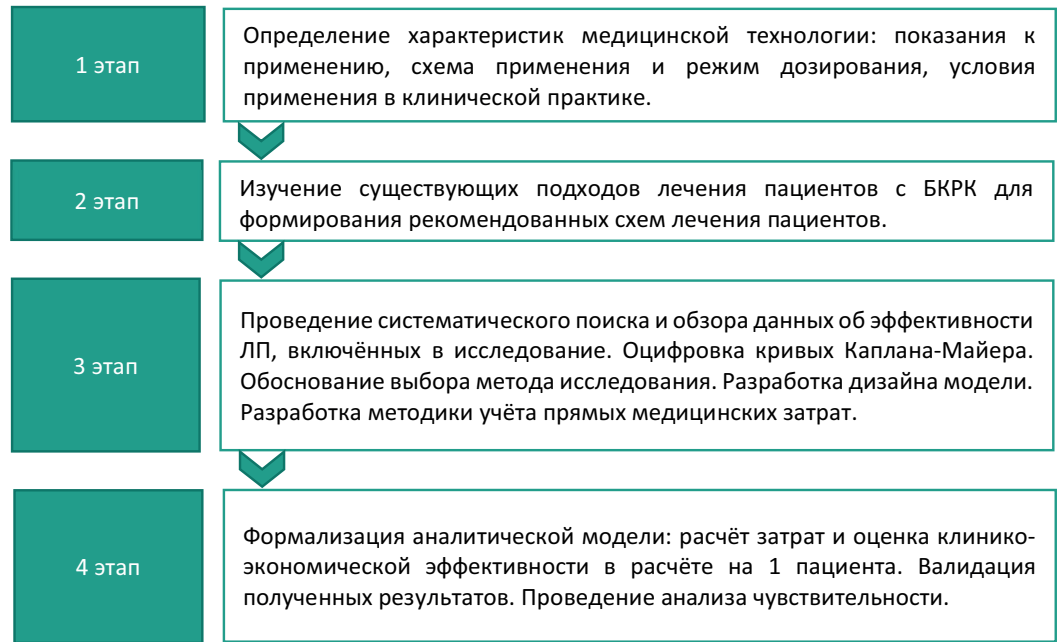


Рисунок 2 – Алгоритм разработки дизайна исследования, структуры аналитической модели и определения ключевых параметров для проведения клинико-экономической оценки.

Примечание: БКРК — базально клеточный рак кожи.

Таблица 1 – Характеристики медицинской технологии

МНН / ТН	Характеристика	Форма выпуска и дозировка	Статус регистрации ЛП в РФ	Показания к применению	Рекомендованная доза и режим введения
Сонидегиб (Озомдо)	Код АТХ: L01XJ02; ФТГ: противоопухолевые средства, другие противоопухолевые средства; МД: ингибиторы сигнального пути Hedgehog.	Капсулы 200 мг № 30	ЛП-№ (006795)-(РГ-RU) 05.09.2024 г.	Препарат сонидегиб показан к применению у взрослых для лечения местно распространённого БКРК, не подлежащего оперативному вмешательству или лучевой терапии.	Рекомендуемая доза сонидегиба составляет 200 мг, внутрь, 1 р/сут. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; ФТГ — фармакотерапевтическая группа; АТХ — Анатомо-терапевтическо-химическая классификация; МД — механизм действия; БКРК — базально клеточный рак кожи.

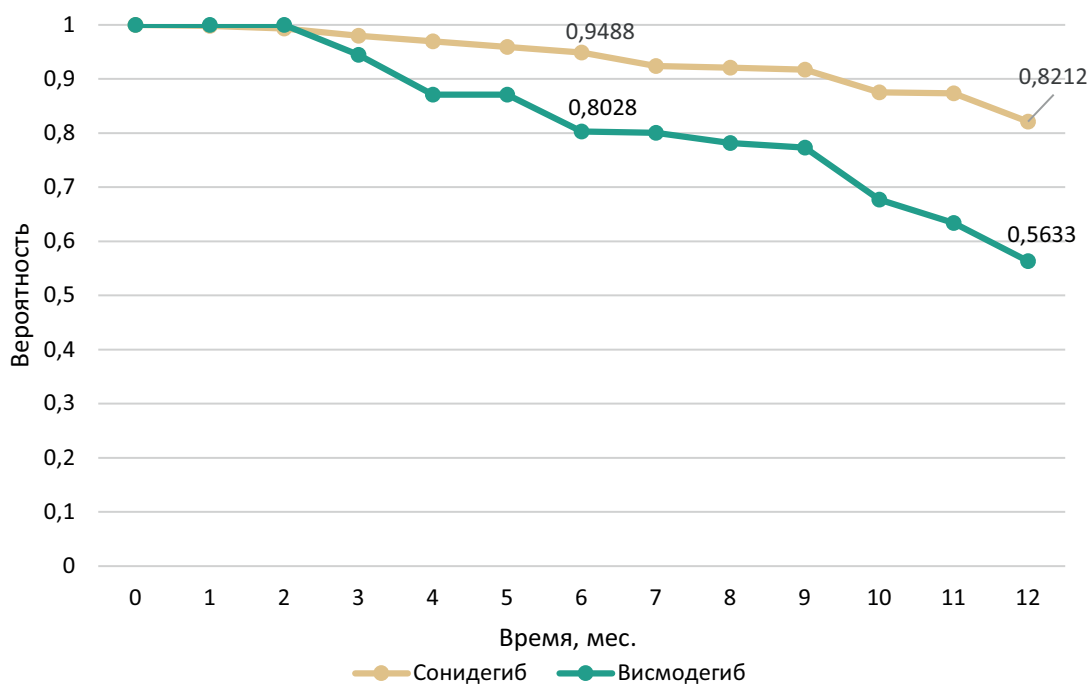


Рисунок 3 – Результаты восстановления индивидуальных данных пациентов из исследований (составлено авторами по данным исследований BOLT [10] и ERIVANCE [12]).

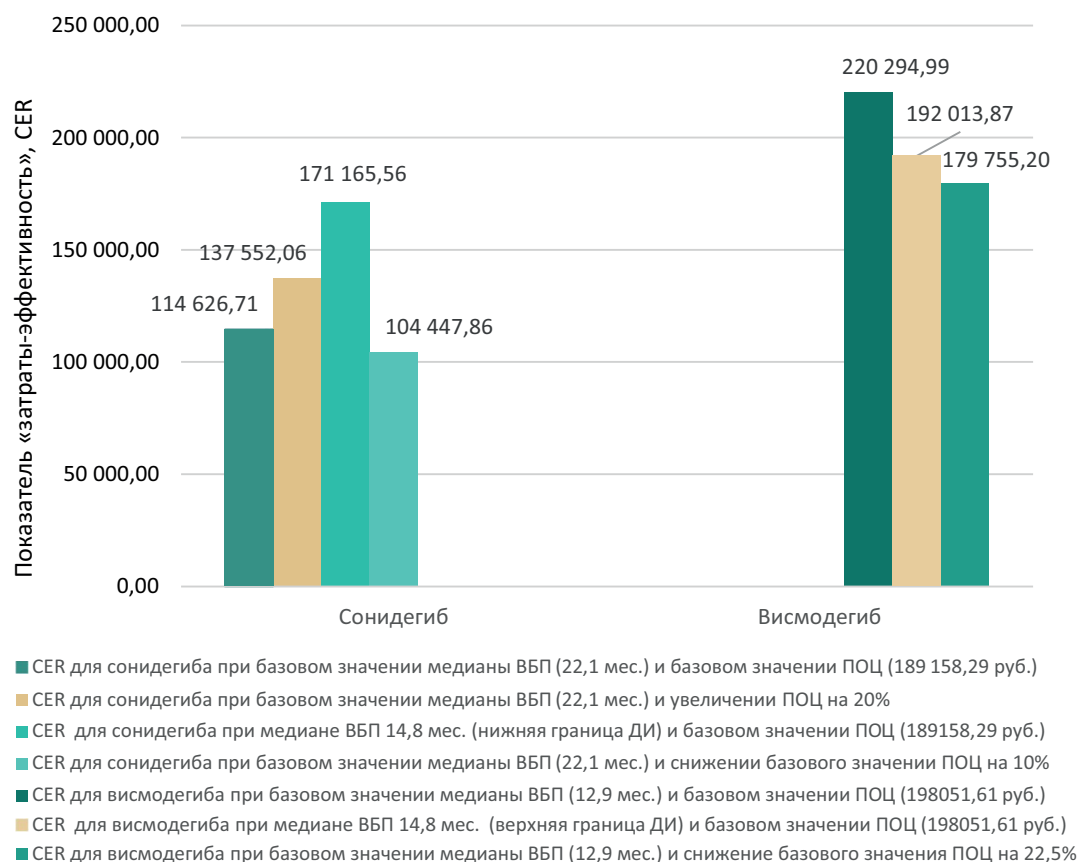


Рисунок 4 – Изменение значений показателя «затраты-эффективность» (CER) при варьировании эффективности и цен на сонидегиб и висмодегиб в рамках анализа чувствительности по сравнению с результатами базовых расчётов.

Примечание: ВБП — выживаемость без прогрессирования; ПОЦ — предельные отпускные цены.

Таблица 2 – Характеристика лекарственных препаратов, которые применяются в текущей практике в 1 линии терапии у пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи, не подлежащим хирургическому лечению и проведению лучевой терапии

МНН	Показания к применению	Статус регистрации в РФ	Наличие рекомендаций к применению по целевому показанию в клинических рекомендациях	Наличие в перечнях лекарственных препаратов для медицинского применения
Висмодегиб	Препарат висмодегиб показан к применению у взрослых в возрасте старше 18 лет для лечения метастатической или местно распространённой базальноклеточной карциномы: при рецидиве после хирургического лечения; при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.	ЛП-№ (001355)-(РГ-RU), 27.10.2022 г., оригинальный лекарственный препарат (ТН: Эриведж®); ЛП-№ (004472)-(РГ-RU), 01.02.2024 г., воспроизведённый лекарственный препарат (ТН: Висмодегиб-Промомед)	Включён в КР, 1 линия терапии	Лекарственный препарат висмодегиб включён в перечень ЖНВЛП: L01XX прочие противоопухолевые препараты; лекарственная форма капсулы

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; КР — клинические рекомендации; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Таблица 3 – Четырёхпольная таблица сопряженности для расчёта отношения шансов и относительного риска прогрессии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи при использовании альтернативных терапевтических опций

Альтернативные терапевтические опции	Исходы через 12 мес. с момента начала терапии		Всего
	Прогрессия+	Прогрессия-	
Сонидегиб	12	54	66
Висмодегиб	28	35	63
Всего	39	90	129

Таблица 4 – Результаты расчёта относительного риска и отношения шансов с доверительными интервалами, Z-статистикой и p-значениями

Показатель	Оценка	95% ДИ нижняя граница	95% ДИ верхняя граница	Z	p
ОШ	0,278	0,125	0,618	-3,143	0,0017
ОР	0,409	0,229	0,732	-3,013	0,0026

Примечание: ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5 – Результаты проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи без прогрессии заболевания через 12 месяцев после начала терапии препаратами сравнения

Альтернативные терапевтические опции	Число пациентов без прогрессии заболевания через 12 месяцев с момента начала терапии	Всего пациентов в выборке [10, 12]	Доля пациентов с мрБКРК без прогрессии заболевания через 12 месяцев с момента начала терапии	Результаты теста
Сонидегиб	54	66	0,8212	$\chi^2=9,2007$ df=1 $p=0,002419$ 95% ДИ 0,09312–0,432132
Висмодегиб	35	63	0,5633	

Примечание: БКРК — базальноклеточный рак кожи.

**Таблица 6 – Цена на препараты, использованная при учёте затрат на лекарственную терапию
1 линии терапии (базовый сценарий)**

МНН	Форма выпуска	Схема применения и режим дозирования	Предельная отпускная цена производителя без НДС / с НДС, руб., (USD) ¹⁷	Цена за 1 ед. без НДС / с НДС, руб. ** (USD) ¹⁸	Затраты на 1 месяц терапии с НДС, руб. *** (USD) ¹⁹
Висмодегиб	Капсулы 150 мг № 28	150 мг 1 р/сут	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)*	7 073,27 / 7 780,60 (73,53 / 80,88)*	236 817,11 (2 461,81)*
Сонидегиб	Капсулы 200 мг № 30	200 мг 1 р/сут	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,02)*	6 305,28 / 6 935,80 (65,55 / 72,10)*	211 104,20 (2 194,52)*

Примечание: * В расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г.; **Затраты на 1 введение, руб.; *** В расчетах длительность 1 месяца была принята за 30,44 дня в соответствии с Федеральным законом «Об исчислении времени» от 03.06.2011 № 107-ФЗ. МНН — международное непатентованное наименование.

**Таблица 7 – Цена на препараты, использованная при учёте затрат на лекарственную терапию
1 линии терапии при проведении анализа чувствительности**

МНН	Базовое значение предельной отпускной цены без НДС / с НДС, руб. (USD)*	Изменение предельной отпускной цены производителя	Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при проведении анализа чувствительности*		
			Значение ПОЦ без НДС / с НДС руб. (USD) в рамках АЧ	Цена за 1 ед. без НДС / с НДС, руб. (USD)	Затраты на 1 мес. терапии руб. (USD) с НДС**
Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при изменении ПОЦ на сонидегиб и базовом значении ПОЦ на висмодегиб					
Висодегиб	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	Не изменялось	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	7 073,27 / 7 780,60 (73,53 / 80,88)	236 817,11 (2 461,81)
Сонидегиб	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,2)	Увеличение в диапазоне от 5 до 20% с шагом в 5% (+5%)	198 616,20 / 218 477,82 (2 064,70 / 2 271,17)	6 620,54 / 7 282,59 (68,82/ 79,22)	221 659,41 (2 304,24)
		+10%	208 074,12 / 228 881,53 (2 163,02 / 2 379,32)	6 935,80 / 7 629,38 (89,61/ 100,01)	232 214,62 (2 413,97)
		+15%	217 532,03 / 239 285,23 (2 261,34 / 2 487,47)	7 251,07 / 7 976,17 (110,41 / 120,80)	242 769,82 (2 523,70)
		+20%	226 989,95 / 249 688,94 (2 359,66 / 2 595,62)	7 566,33 / 8 322,96 (131,20 / 141,59)	253 325,03 (2 633,42)
Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при изменении ПОЦ на висмодегиб и базовом значении ПОЦ на сонидегиб					
Висмодегиб	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	Снижение базового значения ПОЦ на 22,5% до ПОЦ на дженерик висмодегиб	161 605,16 (1 679,95)	5 771,61 / 6 348,77 (60,00 / 66,00)	193 129,71 (2 008,78)
Сонидегиб	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,2)	Не изменялось	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,019)	6 305,28 / 6 935,80 (65,55 / 72,10)	211 104,20 (2 194,52)
Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при изменении ПОЦ на сонидегиб и висмодегиб					
Висмодегиб	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	Снижение базового значения ПОЦ на 22,5% до ПОЦ на дженерик висмодегиб	161 605,16 (1 679,95)	5 771,61 / 6 348,77 (60,00 / 66,00)	193 236,84 (2 008,78)
Сонидегиб	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,2)	Снижение базового значения ПОЦ на 10%	172 361,03 (1 791,77)	5 745,37 / 6 319,90 (59,73 / 65,70)	192 358,14 (1 999,64)

Примечание: * В расчётах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г. ** В расчётах длительность 1 мес. была принята за 30,44 дня в соответствии с Федеральным законом «Об исчислении времени» от 03.06.2011 г. № 107-ФЗ. МНН — международное непатентованное наименование. МНН — международное непатентованное наименование; ПОЦ — предельная отпускная цена.

¹⁷ Динамика официального курса заданной валюты: доллар США с 01.10.2024 по 31.10.2024. Банк России. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cbr.ru/currency_base/dynamics/

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

**Таблица 8 – Затраты на терапию 1 линии на 1 пациента
с местно распространённым базальноклеточным раком кожи в год, руб.**

МНН	Схема применения	Цена за 1 ед. без НДС, руб. (USD)	Цена за 1 ед. с НДС, руб. (USD)	Затраты в месяц, руб. (USD)	Затраты на терапию в год, руб. (USD)
Висмодегиб	150 мг 1 р/сут	7 073,27 (73,53)*	7 780,60 (80,88)*	236 817,11 (2 461,81)*	2 841 805,35 (29 541,76)*
Сонидегиб	200 мг 1 р/сут	6 305,28 (65,55)*	6 935,80 (72,10)	211 104,20 (2 194,52)*	2 533 250,35 (26 334,21)*
Разница в затратах между препаратами		768,00 (7,98)*	844,79 (8,78)*	25 712,92 (267,30)*	308 555,00 (3207,56)*
Процент отклонения в затратах, %					10,86%

Примечание: * В расчётах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г. МНН — международное непатентованное наименование.

**Таблица 9 – Результаты анализа чувствительности к изменению цен
на лекарственные препараты**

Альтернативные терапевтические опции	Базовое значение ПОЦ без НДС, использованное в расчетах, руб. (USD)*	Изменение ПОЦ без НДС в рамках анализа чувствительности, руб. (USD)*	Разница в затратах, руб. (USD)*	Процент отклонения в затратах, % / различия в затратах на сонидегиб по сравнению с затратами на висмодегиб ²⁰
Сценарий 1 изменения цен на ЛП: увеличение ПОЦ на сонидегиб при базовом значении ПОЦ на висмодегиб				
Висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)	198 051,61 (2 058,83)	—	—
Сонидегиб	189 158,29 (1 966,38)	198 616,20 (+5%) (2 064,70)	-181 892,48 (-1 890,85)	-6,40 % несущественные различия
		208 074,12 (+10 %) (2 163,02)	-55 229,96 (-574,14)	-1,94 % несущественные различия
		217 532,03 (+15%) (2 261,34)	+71 432,55 (742,57)	+2,51% несущественные различия
		226 989,95 (+20 %) (2 359,66)	+197 985,24 (2 058,14)	+6,97 % несущественные различия
Сценарий 2 изменения цен на ЛП: снижение ПОЦ на висмодегиб при базовом значении ПОЦ на сонидегиб				
Висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)	161 605,16 (1 679,95)	+214 289,33 (2 227,63)	9,25% – несущественные различия
Сонидегиб	189 158,29 (1 966,38)	189 158,29 (1 966,38)		
Сценарий 3 изменения цен на ЛП: снижение ПОЦ на оба ЛП				
Висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)	161 605,16 (1 679,95)	-10 538,60 (109,55)	0,45% — паритетные затраты
Сонидегиб	189 158,29 (1 966,38)	172 361,03 (1 791,77)		

Примечание: * В расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г. МНН — международное непатентованное наименование; ПОЦ — предельные отпускные цены.

²⁰ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Для оценки сравнительной эффективности по критерию «прогрессия заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК, получавших терапию лекарственными препаратами сонидегиб и висмодегиб, были рассчитаны относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ). Расчёты были выполнены на основе оцифрованных кривых Каплана–Майера из исследований BOLT [10] и ERIVANCE [12]. Оцифровка кривых Каплана–Майера проведена согласно методике P. Guyot и соавт. [16] с использованием утилиты Engauge Digitizer²¹, что позволило восстановить индивидуальные данные пациентов для последующего анализа. Результаты восстановления индивидуальных данных пациентов представлены на рисунке 3.

Исходные данные для расчёта ОР и ОШ представлены в виде четырёхпольной таблицы сопряжённости, отражающей количество событий и общее число пациентов в каждой группе (табл. 3).

Для расчёта ОШ, доверительного интервала (95% ДИ), *p-value* и *Z-score* и ОР была использована среда R версия 4.4.3. Расчёты проводились по общепринятым статистическим формулам, стандартно используемым в эпидемиологии и медицинской статистике²².

ОШ через 12 мес. с момента начала терапии составило 0,27778 (95% ДИ 0,125–0,618, $p=0,0017$, $Z=3,143$). Шансы прогрессии на терапии висмодегибом у пациентов были статистически значимо выше (ОШ <1, 95% ДИ не пересекал 1) в сравнении с использованием сонидегиба, что позволяет сделать вывод о большей эффективности сонидегиба по критерию ВБП. Вероятность прогрессии в группах сонидегиба и висмодегиба составила 0,182 (18,2%) и 0,444 (44,4%) соответственно, а ОР равнялся 0,409 (95% ДИ 0,229–0,732, $p=0,0026$; $Z=3,013$). Таким образом, снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составляет 59,1%.

Для подтверждения наличия статистически значимых различий в эффективности между сонидегибом и висмодегибом также была проведена проверка гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым БКРК, не имевших прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии. На первом этапе была сформулирована нулевая гипотеза (H_0): доли пациентов без прогрессии заболевания в группах, получавших сонидегиб и висмодегиб, не отличаются статистически значимо и любые наблюдаемые различия обусловлены случайными факторами. Альтернативная гипотеза (H_1) предполагала

наличие статистически значимого различия в эффективности двух методов лечения, выраженного в различии пропорций пациентов без прогрессии через 12 мес. с момента начала терапии. Для проверки гипотезы использовался уровень значимости $\alpha=0,05$.

Анализ данных и оценка статистической значимости различий между долями проведены в статистической среде R версия 4.4.3 с использованием функции `prop.test()`. Эта функция реализует Z-тест для сравнения пропорций с применением статистики, основанной на приближении к распределению χ^2 , принимая в качестве аргументов количество успешных исходов (число пациентов без прогрессии) и общее число наблюдений в каждой группе. Функция `prop.test()` также позволяет рассчитывать *p*-значение, ДИ для разницы долей и значение тестовой статистики, что обеспечивает комплексную оценку наличия статистически значимых различий между группами. Результаты Z-теста на равенство пропорций представлены в таблице 5.

Результаты теста продемонстрировали статистически значимые различия, что согласуется с расчётами ОШ и ОР и дополнительно подтверждает преимущество сонидегиба в эффективности по критерию ВБП. Таким образом, полученные выводы обосновывают выбор метода «затраты–эффективность» для дальнейшей клинико-экономической оценки применения сонидегиба.

Методика разработки модели для проведения клинико-экономической оценки применения в широкой клинической практике лекарственного препарата сонидегиб

Для анализа экономических последствий применения в широкой клинической практике ЛП сонидегиб была разработана модель по типу модели «дерева решений». Графическая схема модели представлена ранее на рисунке 2. На основании результатов определения характеристик новой медицинской технологии, изучения существующих подходов к лечению пациентов с БКРК и выбора альтернатив для сравнения, систематического поиска и обзора данных о сравнительной эффективности альтернативных технологий для выбора метода исследования в модель было включено 2 альтернативных сценария лечения пациентов с местно распространённым БКРК в 1 линии терапии:

- Сценарий 1 — применение висмодегиба в 1 линии терапии пациентов целевой популяции;
- Сценарий 2 — применение сонидегиба в 1 линии терапии пациентов целевой популяции.

В действующих национальных КР не предусмотрены рекомендации для лечения пациентов с местно распространённым БКРК после прогрессии заболевания на фоне терапии ингибиторами сигнального пути SHh. В связи с этим при проведении клинико-экономической

²¹ Engauge Digitizer. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://digitizer.sourceforge.net/>

²² Медико-биологическая статистика [Текст] / Стентон Гланц; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. Москва: Практика, 1999. – 459 с.

оценки рассматривался консервативный сценарий, т.е. учитывались только прямые затраты на терапию 1 линии. Однако следует отметить, что в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии при неэффективности или непереносимости таргетной терапии 1 линии в качестве препаратов выбора во 2 линии применяются ингибиторы иммунных контрольных точек, или ингибиторы PD-1 — цемиплимаб, ниволумаб, пембролизумаб [7]. Отсутствие учёта затрат и эффективности во 2-й линии может привести к неполной оценке клинико-экономической эффективности сонидегиба, что является ограничением данного исследования.

Методика учёта затрат при проведении клинико-экономической оценки

Расчёт затрат на лекарственную терапию для рассматриваемых вмешательств был проведён на основании сведений о способах применения и режимах дозирования, указанных в ОХЛП. В качестве источника информации о ценах на препараты висмодегиб использовались сведения о действующей зарегистрированной предельной отпускной цене производителя (ПОЦ), размещённые в Государственном реестре, зарегистрированных цен на лекарственные препараты²³. В течение 2024 года дженерик оригинального ЛП висмодегиб не закупался за счёт бюджетных средств для обеспечения государственных и муниципальных нужд. Тем не менее для оценки потенциального влияния участия в закупках оригинального и воспроизведённого ЛП учитывалась средняя зарегистрированная ПОЦ в рамках МНН висмодегиб. Данные о ПОЦ, планируемой к регистрации для предлагаемого к включению ЛП, предоставлены компанией производителя. Длительность 1 мес. была принята за 30,44 дня. В расчётах были учтены надбавки, установленные законодательством РФ (НДС 10%). Ключевые параметры для расчёта затрат на проведение 1 линии терапии в базовом сценарии приведены в таблице 6.

Методика расчёта клинико-экономических показателей

Расчёт показателей соотношения «затраты–эффективность» (CER) проводился по общепринятой методике. Для расчёта CER использовались данные о клинической эффективности альтернативных технологий и сведения о расходах на лекарственную терапию в зависимости от выбранного сценария лечения²⁴:

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

где CER_i — соотношение «затраты–эффективность» при применении сценария терапии i ; $Cost_i$ — затраты на 1 пациента за курс терапии при использовании сценария i ; Ef_i — эффективность терапии при использовании сценария i .

Также был рассчитан инкрементный показатель «затраты–эффективность» (ICER) для оценки клинико-экономических преимуществ сонидегиба в популяции пациентов, продолжающих терапию 1 линии к концу 1 года лечения. Для расчёта ICER использовались данные о клинической эффективности альтернативных технологий из исследования BOLT [10] и ERIVANCE [12], и затратах на лекарственную терапию в случае применения каждой из опций, включённых в исследование²⁵:

$$ICER = \frac{\Delta Cost}{\Delta Ef},$$

где ICER — инкрементный показатель «затраты–эффективность»; $\Delta Cost$ — разница в затратах на терапию между альтернативными сценариями лечения в 1 линии терапии; ΔEf — разница в эффективности между альтернативными сценариями лечения в 1 линии терапии.

Анализ чувствительности результатов к изменениям входных параметров

Для изучения устойчивости полученных результатов к изменению ключевых параметров, использованных в расчётах, был проведён анализ чувствительности к изменениям ПОЦ на ЛП и показателям эффективности.

Для оценки устойчивости полученных результатов к изменению эффективности сонидегиба был проведён однофакторный анализ чувствительности к изменению базового значения медианы ВБП (22,1 мес.) в рамках доверительного интервала. Для оценки устойчивости полученных результатов к изменению эффективности висмодегиба был проведён однофакторный анализ чувствительности к изменению базового значения медианы ВБП в рамках доверительного интервала.

Для оценки устойчивости, полученных результатов, к изменению ПОЦ на ЛП сонидегиб и висмодегиб было проведено 3 варианта анализа чувствительности:

В первом варианте анализа чувствительности для сонидегиба базовое значение ПОЦ составило 189 158,29 руб. за упаковку, варьировалось в диапазоне от +5 до +20 % с шагом 5%. Исходное значение ПОЦ для ЛП висмодегиб не изменялось.

Во втором варианте анализа чувствительности при неизменном базовом значении ПОЦ сонидегиба,

²³ Государственный реестр предельных отпускных цен. Висмодегиб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/PriceLims.aspx>

²⁴ Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев и др. Москва: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.

²⁵ Там же.

исходное значение ПОЦ висмодегиба было снижено на 22,5% до ПОЦ на воспроизведённый ЛП.

В третьем варианте оценивалась устойчивость полученных результатов при снижении ПОЦ на висмодегиб на 22,5% и снижение ПОЦ на висмодегиб на 10%.

Ключевые параметры для проведения анализа чувствительности по критерию цены на ЛП приведены в таблице 7.

Временной горизонт исследования

Оценка экономических последствий предлагаемого к включению ЛП сонидегиб проводилась в рамках 1 года.

Дисконтирование

Поскольку временной горизонт моделирования составил 1 год использование дисконтирования для приведения будущих финансовых потоков к текущему моменту не применялось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Hedgehog (Hh) ингибиторы представляют собой ключевую группу таргетных препаратов, направленных на блокирование сигнального пути Hedgehog, играющего важную роль в патогенезе БКРК [17, 18]. Hedgehog ингибиторы являются единственной опцией для лечения пациентов с прогрессирующей БКРК при невозможности проведения хирургического вмешательства или лучевой терапии [19, 20].

Наиболее изученными и клинически значимыми представителями этой группы являются висмодегиб и сонидегиб. Висмодегиб, стал первым ингибитором сигнального пути Hedgehog, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) для лечения метастатического и местно распространённого БКРК, который рецидивировал после хирургического вмешательства или в случае невозможности проведения хирургического лечения или лучевой терапии [21]. Эффективность и безопасность висмодегиба изучалась в международном многоцентровом исследовании II фазы ERIVANCE, в которое было включено 104 пациента с метастатическим и местно распространённым БКРК. В качестве первичной конечной точки в исследовании оценивался объективный ответ на терапию (уменьшение размеров опухоли). В качестве вторичных исходов изучались частота объективного ответа, длительность ответа на терапию, ВБП и общая выживаемость (ОВ). По результатам исследования у пациентов с местно распространённым БКРК и метастатическим БКРК, получавших висмодегиб, общая частота ответа (ЧОО) составила 43% по данным оценки независимой экспертной комиссии и 60% —

по оценке локальных исследователей для когорты местно распространённого БКРК, а для когорты метастатического БКРК — 30 и 45% соответственно. Медианная продолжительность ответа составила 7,6 мес., а ВБП — 9,5 мес. в обеих когортах. После 39 мес. наблюдения ЧОО по оценке локальных исследователей составила 60,3% для группы пациентов с местно распространённым БКРК и 48,5% для пациентов с метастатическим БКРК. Медианная продолжительность ответа составила 26,2 мес. для местно распространённого БКРК и 14,8 мес. для метастатического БКРК. Медиану ОВ не удалось установить в когорте местно распространённого БКРК, в то время как в когорте метастатического БКРК она составила 33,4 мес. [12–14]. В 2015 году FDA и ЕМА был одобрен к применению для лечения взрослых пациентов с местно распространённым БКРК, с рецидивом после операции или лучевой терапии, или пациентов, не являющихся кандидатами для хирургического вмешательства или лучевой терапии, еще один Hedgehog ингибитор сонидегиб (TH Одомзо)²⁶. Эффективность и безопасность препарата была изучена в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном не сравнительном исследовании VOLT II фазы с участием 230 пациентов. Первичной конечной точкой исследования была ЧОО, доля пациентов с наилучшим общим ответом. Вторичные конечные точки включали частоту и продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования ВБП ОВ и безопасность. ЧОО у пациентов с местно распространённым БКРК составила 56% (95% ДИ 43–68) Медиана ВБП составила 22,1 мес. (95% ДИ не достигнут), медиана длительности ответа на терапию 26,1 мес. (95% ДИ не достигнут) при применении сонидегиба по схеме 200 мг 1 р/сут. Большинство нежелательных явлений были контролируемыми и обратимыми при прерывании терапии или снижении дозы. Медиана продолжительности терапии сонидегибом составила 11,0 мес. — 68% пациентов принимали ЛП 8 мес. и более, 43% пациентов — 12 мес. и более, 24% пациентов — 20 мес. и более [9–11]. В РФ ЛП сонидегиб стал доступен с 2024 г.

На сегодняшний момент в КР и Перечень ЖНВЛП включён только один Hedgehog ингибитор — висмодегиб. Препарат рекомендован к применению в 1 линии терапии у взрослых в возрасте старше 18 лет для лечения метастатической или местно распространённой БКРК при рецидиве после хирургического лечения или нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

Прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности сонидегиба и

²⁶ European Medicines Agency. Odomzo (Sonidegib). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/odomozo/authorisation-details>

висмодегиба не проводилось. На основании проведённых нами собственных расчётов ОШ прогрессии заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК, получающих терапию ЛП сонидегиб и висмодегиб, через 12 мес. с момента начала терапии составило 0,27778 (95% ДИ 0,125–0,618; $p=0,0017$; $Z=3,143$). Вероятность прогрессии в группах сонидегиба и висмодегиба составила 0,182 и 0,444 соответственно, а ОР равнялся 0,409 (95% ДИ 0,229–0,732). Таким образом, снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составило 59,1%. Результаты анализа данных и оценка значимости различий между пропорциями пациентов без прогрессии заболевания при использовании сонидегиба и висмодегиба также позволили сделать выводы о достоверных различиях в клинических исходах между анализируемыми технологиями по критерию ВБП — $\chi^2=9,2007$, $df=1$, $p=0,002419$, 95% ДИ 0,09312–0,432132.

Исходя из методики оценки прямых затрат, затраты на терапию 1 линии в расчёте на 1 пациента при использовании висмодегиба составят 2,84 млн руб. в год, в случае применения сонидегиба — 2,53 млн руб. в год. Разница в затратах между альтернативными сценариями лечения в абс. значениях равна 308,55 тыс. руб. (или 10,86%) в расчёте на 1 пациента в пользу сонидегиба (табл. 8).

Согласно полученным данным применение ЛП сонидегиб при большей эффективности требует меньших затрат. При базовых значениях медианы ВБП для сонидегиба и висмодегиба 22,1 и 12,9 мес. соответственно показатель CER составил 114 626,71 руб. для сонидегиба и 220 294,99 руб. для висмодегиба, что свидетельствует о клинико-экономических преимуществах сонидегиба. Изменение эффективности ЛП сонидегиб и висмодегиб (медиана ВБП) в рамках ДИ показали устойчивость полученных в исследовании результатов: использование ЛП сонидегиб остаётся доминирующей технологией по показателю CER при варьировании значений показателя эффективности и цен на ЛП (Рис. 4).

При разнице в эффективности по критерию ВБП между ЛП сонидегиб и висмодегиб в 9,2 мес. ICER для сонидегиба составил 175 050,21 руб. на 1 единицу дополнительной эффективности — 1 мес. ВБП. При снижении эффективности сонидегиба до нижней границы ДИ (ВБП 14,8 мес.) и базовом значении медианы ВБП для висмодегиба 12,9 мес. ICER для сонидегиба составит 36 527,03 руб. на 1 мес. ВБП при разнице в эффективности 1,9 мес. При исходном значении ВБП для сонидегиба 22,1 мес. и увеличении эффективности висмодегиба до верхней границы ДИ (медиана ВБП 14,8 мес.) ICER для сонидегиба будет равен 158 973,90 руб. на 1 мес. ВБП при разнице в эффективности 7,3 мес.

При статистически значимых преимуществах в эффективности препарата сонидегиб процент отклонения в затратах в базовом сценарии составил «-10,86%» в пользу сонидегиба. В абсолютных значениях в расчёте на 1 пациента экономия составила 308,55 тыс. руб. на пациента.

Для интерпретации полученных результатов в отношении разницы в затратах мы использовали положения правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения²⁷. В случае если клиническая эффективность ЛП статистически значимо выше по сравнению с альтернативным вариантом лечения, а разница в прямых медицинских затратах свыше 10%, то применение такого ЛП характеризуется меньшими затратами. Таким образом, мы можем говорить, что использование ЛП сонидегиб характеризуется меньшими затратами на терапию в сравнении с висмодегиб при статистически значимо большей эффективности по критерию ВБП.

В рамках проведённого анализа чувствительности было показано, что экономическая целесообразность применения сонидегиба в 1 линии сохраняется в диапазоне увеличения ПОЦ на ЛП от 5 до 20% при участии в закупках для обеспечения государственных и муниципальных нужд как оригинального, так и воспроизведённого ЛП в рамках МНН висмодегиб. При увеличении цены на сонидегиб от 5 до 20% наблюдается постепенное снижение экономической выгоды сонидегиба, однако даже при максимальном увеличении цены (+20%), разница в затратах составляет +6,97% и считается «несущественной»²⁸. Это говорит о том, что результаты устойчивы к изменению цены сонидегиба в данном диапазоне.

При снижении цены на висмодегиб до 161 605,16 руб. (цена воспроизведённого ЛП) и базовом значении цены на сонидегиб (189 158,29 руб.) процент отклонения в затратах между альтернативными сценариями лечения увеличится до +9,25%, что также не приводит к существенному увеличению прямых затрат при оказании медицинской помощи пациентам с местно распространённым БКРК²⁹. Снижение цен на оба препарата приводит к уменьшению разницы в затратах (до паритета 0,45%). Результаты анализа чувствительности приведены в таблице 9.

Сравнительный анализ эффективности по критерию ВБП выявил преимущество сонидегиба над висмодегибом: ОШ прогрессии заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК через 12 мес. с момента начала терапии 0,27778 (95% ДИ

²⁷ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 25.07.2024 г.) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

²⁸ Там же.

²⁹ Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024.

0,125–0,618, $p=0,0017$, $Z=3,1423$). Снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составляет 59,1% ($OR=0,409$; 95% ДИ 0,229–0,732, $p=0,0026$, $Z=3,013$). Результаты проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым БКРК без прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии также позволили сделать выводы о наличии статистически значимых различиях в эффективности между двумя методами лечения в пользу сонидегиба — $\chi^2=9,2007$, $df=1$, $p=0,002419$, 95% ДИ 0,09312–0,432132.

Затраты на терапию ЛП сонидегиб в течение 1 года в расчёте на 1 пациента составили 2,53 млн руб., что ниже на 10,86% по сравнению с висмодегибом, что соответствует абсолютной экономии в размере 308,55 тыс. руб. на 1 пациента. Таким образом, при большей эффективности применение сонидегиба требует меньших затрат.

Показатель CER для сонидегиба ниже (114 626,71 руб.) по сравнению с висмодегибом (220 294,99 руб.), что также свидетельствует о клинико-экономических преимуществах сонидегиба. Изменение ключевых параметров для расчёта в рамках анализа чувствительности не повлияло на полученные результаты. По показателю CER применение сонидегиба остаётся доминирующей технологией и при значении медианы ВБП 14,8 мес. — CER для сонидегиба 171 165,56 руб., что ниже CER для висмодегиба как при исходных значениях эффективности для ЛП, так и при увеличении эффективности висмодегиба в рамках ДИ (192 013,87 руб.). При разнице в эффективности по критерию ВБП между ЛП сонидегиб и висмодегиб в 9,2 мес. ICER для сонидегиба составил 175 050,21 руб. на 1 единицу дополнительной эффективности — 1 мес. ВБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведена клинико-экономическая оценка применения лекарственного препарата сонидегиб с позиции системы здравоохранения в рамках краткосрочной перспективы. Представляется целесообразным дальнейшее изучение клинико-экономических характеристик сонидегиба в долгосрочной перспективе с точки зрения влияния на показатели общей выживаемости и достижение целевых показателей национального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [23, 24].

Перспективным направлением для дальнейшего анализа клинико-экономических последствий применения сонидегиба в широкой практике также является использование более сложных математических моделей. Интересны, например, результаты, полученные М. Purser и соавт. [25].

Авторами была разработана модель разделённой выживаемости для анализа ожидаемых прямых медицинских затрат, сохранённых лет жизни (LYG) и сохранённых лет жизни с поправкой на качество (QALY) в рамках временного горизонта дожития пациентов с местно распространённым БКРК. Согласно результатам моделирования LYG без дисконтирования при использовании сонидегиба и висмодегиба равнялось 3,89 года для обоих компараторов. При этом ожидаемые прямые медицинские затраты для сонидегиба были ниже по сравнению с висмодегибом и составили £108,037 и £129,435 соответственно. Ожидаемые дисконтированные показатели QALY для сонидегиба и висмодегиба равнялись 2,58 и 2,46 соответственно. Анализ чувствительности показал, что результаты устойчивы к неопределённости и вариабельности ключевых параметров, использованных для расчётов. По данным авторов, сонидегиб является доминирующей технологией с точки зрения показателя QALY и меньших затрат. Таким образом, модели, основанные на разделённой выживаемости, представляют собой эффективный инструмент для оценки клинико-экономических преимуществ сонидегиба в долгосрочной перспективе.

Поскольку клинико-экономические модели ограничены доступностью и качеством исходных данных, целесообразно также учитывать данные реальной клинической практики, что позволит учесть более широкий спектр клинических исходов и повысить точность оценки [25].

С практической точки зрения и адаптации применительно к условиям реальной клинической практики также интересны результаты, полученные в исследовании R. García и соавт. [26]. Авторы провели сравнительную оценку эффективности и безопасности сонидегиба и висмодегиба на основе доступных данных из исследований BOLT и ERIVANCE с использованием показателей размера эффекта: числа пациентов, которых необходимо пролечить для достижения благоприятного эффекта (Number Needed to Treat — NNT), числа пациентов, которые должно быть подвержены риску за определённый период, чтобы у одного из них развился неблагоприятный исход (Number Needed to Harm — NNH), и соотношения пользы и риска при приёме препарата (Likelihood to be helped or harmed — LHH). Показатель NNT для сонидегиба и висмодегиба авторы рассчитывали на основе данных о ЧОО. Показатель NNH вычисляли с использованием данных о прекращении лечения вследствие нежелательных явлений и частоты возникновения нежелательных явлений. Отношение LHH рассчитывали как соотношение соответствующих значений NNH к NNT для каждого ЛП.

Для сонидегиба (доза 200 мг) показатель NNT (число пациентов, необходимое для лечения для достижения одного объективного ответа, ЧОО) через 18 мес. составил 1,65 (95% ДИ 1,35–2,01), тогда как для висмодегиба (150 мг) через 21 мес. — 2,10 (95% ДИ 1,65–2,82). Показатель NNN (число пациентов, необходимое для наблюдения одного случая нежелательного события, приведшего к прекращению лечения) был 1,9 (95% ДИ 1,6–2,5) для сонидегиба и 1,8 (95% ДИ 1,4–2,2) для висмодегиба. Значения LNN (отношение вероятности пользы к вероятности вреда) при прекращении лечения из-за нежелательных явлений составили 1,14 для сонидегиба и 0,84 для висмодегиба, в то время как при учёте нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести — 1,41 для сонидегиба и 0,85 для висмодегиба. Показатель NNT отражает эффективность терапии и демонстрирует то, сколько пациентов необходимо пролечить, чтобы у одного из них был достигнут клинически значимый ответ. В данном случае более низкий NNT у сонидегиба (1,65) свидетельствует о более высокой вероятности достижения терапевтического эффекта по сравнению с висмодегибом (2,10). Показатель NNN характеризует риск нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии. Значения NNN для сонидегиба (1,9) и висмодегиба (1,8) близки, что указывает на сравнительно схожую частоту отмен лечения по причине неблагоприятных эффектов. Отношение LNN интегрирует информацию о пользе и вреде лечения, отражая вероятность получения клинической пользы в сравнении с риском развития нежелательных событий. Значение LNN выше единицы (1,14 и 1,41 для сонидегиба) свидетельствует о том, что терапия сонидегибом скорее приведёт к положительному эффекту, чем к прекращению лечения по причине нежелательных явлений, тогда как значения ниже единицы (0,84 и 0,85 для висмодегиба) указывают на обратное — риск вреда превышает вероятность пользы. На основании полученных результатов, авторы сделали выводы о том, что данные показатели подтверждают более благоприятный профиль соотношения пользы и риска у сонидегиба по сравнению с висмодегибом. Однако делают заключение, что полученные выводы требуют подтверждения в условиях клинической практики и/или в рандомизированных прямых сравнительных исследованиях [26].

Ограничения исследования

Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований между ЛП висмодегиб и сонидегиб выбор метода исследования (обоснование гипотезы исследования) был осуществлён на основании собственных расчётов ОШ и ОР

прогрессии заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК, получавших терапию данными ЛП, через 12 мес. с момента начала лечения и результатах проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым БКРК без прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии.

В исследовании использовался консервативный сценарий для оценки прямых медицинских затрат на системную таргетную терапию пациентов с местно распространённым БКРК: учёт затрат только на 1 линию терапии. Российским обществом клинической онкологии рекомендовано применение ингибиторов PD-1 после прогрессии заболевания на фоне применения ингибиторов Hedgehog. Во 2 линии терапии расходы на 1 введение, например для ниволумаба, составят 205 104,24 руб. при режиме дозирования 240 мг каждые 14 дней и 341 840,40 руб. при режиме дозирования 480 мг каждые 21 день [7] средней цене за 1 мг 7 769,01 по данным ЕСКЛП³⁰ и НДС 10%. Затраты на 1 месяц лечения ингибиторами Hedgehog в 1 линии равны 236 817,11 руб. при использовании висмодегиба и 211 104,20 руб. в случае применения сонидегиба. Снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба в 1 линии потенциально способствует сокращению бюджетных расходов при переходе пациентов с местно распространённым БКРК на 2 линию терапии.

Несмотря на объективные допущения и ограничения исследования, даже в условиях консервативного сценария оценки выявлены клинко-экономические преимущества лекарственного препарата сонидегиб. Накопление и анализ данных реальной практики ведения пациентов с местно распространённым БКРК после прогрессии на фоне применения ингибиторов Hedgehog позволит в дальнейшем уточнить и дополнить клинко-экономические характеристики сонидегиба. Тем не менее, уже полученные результаты позволяют сделать вывод о положительном клинко-экономическом влиянии препарата при его применении в широкой клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных в исследовании результатов была подтверждена гипотеза о клинко-экономических преимуществах сонидегиба при лечении местно распространённого БКРК и получены данные о клинко-экономической целесообразности применения сонидегиба в условиях широкой клинической практики.

³⁰ Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов. Ниволумаб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/esklp/smnn?smnn_gid=1ee6860a-bf5b-11e9-bd5d-93a13b914aa9&page=1&per_page=40

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование проводилось при поддержке компании «Сан Фармасьютикал Лимитед» (Индия). Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Ивахненко — разработка дизайна исследования, сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, сбор и анализ данных, моделирование и интерпретация результатов, написание, редактирование и оформление статьи, финальное утверждение рукописи; В.В. Ряженков — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; М.Ю. Фролов — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.А. Рогов — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. McDaniel B., Steele R.B. Basal Cell Carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025.
2. Peris K., Fargnoli M.C., Kaufmann R., Arenberger P., Bastholt L., Seguin N.B., Bataille V., Brochez L., Del Marmol V., Dummer R., Forsea A.M., Gaudy-Marqueste C., Harwood C.A., Hauschild A., Höller C., Kandolf L., Kellerners-Smeets N.W.J., Lallas A., Leiter U., Malvehy J., Marinović B., Mijuskovic Z., Moreno-Ramirez D., Nagore E., Nathan P., Stratigos A.J., Stockfleth E., Tagliaferri L., Trakatelli M., Vieira R., Zalaudek I., Garbe C.; EADO^A, EDF^B, ESTRO^C, UEMS^D and EADV^E. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023 // Eur J Cancer. – 2023. – Vol. 192. – P. 113254. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113254
3. Kim D.P., Kus K.J.B., Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review // Hematol Oncol Clin North Am. – 2019. – Vol. 33, No.1. – P. 13–24. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.004
4. Janda M., Olsen C.M., Mar J., Cust A.E. Early detection of skin cancer in Australia - current approaches and new opportunities // Public Health Res Pract. – 2022. – Vol. 32, No. 1. – P. 3212204. DOI: 10.17061/phrp3212204
5. Орлова К.В., Мартынова М.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В. Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России // Современная онкология. – 2025. – Т. 27, №1. – С. 14–18. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188
6. Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Лечение базальноклеточного рака. Опыт применения висмодегиба // Медицинский Совет. 2018. – Т. 10. – С. 42–48. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-42-48
7. Утяшев И.А., Крамчанинов М.М., Орлова К.В., Мудунов А.М., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Зиновьев Г.В., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных меланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома меркеля) // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12, № 3s2-1. – С. 672–696. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-672-696
8. Odom D., Mladi D., Purser M., Kaye J.A., Palaka E., Charter A., Jensen J.A., Sellami D. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma // J Skin Cancer. – 2017. – Vol. 2017. – P. 6121760. DOI: 10.1155/2017/6121760
9. Lewis K., Dummer R., Farberg A.S., Guminski A., Squitieri N., Migden M. Effects of Sonidegib Following Dose Reduction and Treatment Interruption in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma During 42-Month BOLT Trial // Dermatol Ther (Heidelb). – 2021. – Vol. 11, No. 6. – P. 2225–2234. DOI: 10.1007/s13555-021-00619-4
10. Lear J.T., Migden M.R., Lewis K.D., Chang A.L.S., Guminski A., Gutzmer R., Dirix L., Combemale P., Stratigos A., Plummer R., Castro H., Yi T., Mone M., Zhou J., Trefzer U., Kaatz M., Loquai C., Kudchadkar R., Sellami D., Dummer R. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – Vol. 32, No. 3. – P. 372–381. DOI: 10.1111/jdv.14542
11. Migden M.R., Guminski A., Gutzmer R., Dirix L., Lewis K.D., Combemale P., Herd R.M., Kudchadkar R., Trefzer U., Gogov S., Pallaud C., Yi T., Mone M., Kaatz M., Loquai C., Stratigos A.J., Schulze H.J., Plummer R., Chang A.L., Cornélis F., Lear J.T., Sellami D., Dummer R. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, No. 6. – P. 716–728. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
12. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N., Garbe C., Gesierich A., Lao C.D., Miller C., Mortier L., Murrell D.F., Hamid O., Quevedo J.F., Hou J., McKenna E., Dimier N., Williams S., Schadendorf D., Hauschild A.; ERIVANCE

- BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17, No. 1. P. 332. DOI: 10.1186/s12885-017-3286-5. Erratum in: *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 366. DOI: 10.1186/s12885-019-5568-z
13. Chang A.L., Arron S.T., Migden M.R., Solomon J.A., Yoo S., Day B.M., McKenna E.F., Sekulic A. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials // *Orphanet J Rare Dis*. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 120. DOI: 10.1186/s13023-016-0506-z
 14. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E., Dirix L., Lewis K.D., Hainsworth J.D., Solomon J.A., Yoo S., Arron S.T., Friedlander P.A., Marmur E., Rudin C.M., Chang A.L., Low J.A., Mackey H.M., Yauch R.L., Graham R.A., Reddy J.C., Hauschild A. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, No. 23. – P. 2171–2179. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
 15. Горайнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 6–9. DOI: 10.15690/pf.v9i2.237
 16. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves // *BMC Med Res Methodol*. – 2012. – Vol. 12. – P. 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9
 17. Bossi P., Ascierto P.A., Basset-Seguin N., Dreno B., Dummer R., Hauschild A., Mohr P., Kaufmann R., Pellacani G., Puig S., Moreno-Ramírez D., Robert C., Stratigos A., Gutzmer R., Queirolo P., Quaglini P., Peris K. Long-term strategies for management of advanced basal cell carcinoma with hedgehog inhibitors // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2023. – Vol. 189. – P. 104066. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104066
 18. Paradisi A., Mannino M., Brunetti F., Bocchino E., Di Stefani A., Peris K. Advanced Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Current Systemic Treatments and the Neoadjuvant Approach // *J Pers Med*. – 2025. – Vol. 15, No. 6. – P. 226. DOI: 10.3390/jpm15060226
 19. Кубанов А.А., Сайтбурханов Р.Р., Плахова К.И., Кондрахина И.Н. Возможности нехирургических методов лечения базальноклеточного рака кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2021. – Т. 97, № 6. – С. 20–32. DOI: 10.25208/vdv1294
 20. Patel S., Armbruster H., Pardo G., Archambeau B., Kim N.H., Jeter J., Wu R., Kendra K., Contreras C.M., Spaccarelli N., Dulmage B., Pootrakul L., Carr D.R., Verschraegen C. Hedgehog pathway inhibitors for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: A real-world single-center retrospective review // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, No. 4. – P. e0297531. DOI: 10.1371/journal.pone.0297531
 21. Lavasidis G., Tzamalidis A., Tsinopoulos I., Ziakas N. Exploring vismodegib: A non-surgical breakthrough in the management of advanced periocular basal cell carcinoma // *Cancer Treat Res Commun*. – 2024. – Vol. 39. – P. 100796. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100796
 22. Casey D., Demko S., Shord S., Zhao H., Chen H., He K., Putman A., Helms W., Keegan P., Pazdur R. FDA Approval Summary: Sonidegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma // *Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 23, No. 10. – P. 2377–2381. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2051
 23. Ряженков В.В., Орлов С.В., Ивахненко О.И. Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклеточном раке легкого // *Современная онкология*. – 2022. – Т. 24, №1. – С. 30–40. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201498
 24. Ивахненко О.И., Ряженков В.В., Фалалеева Н.А. Оценка клинко-экономических последствий применения даратумумаба в комбинации с леналидомидом в 1-й и 2-й линиях терапии пациентов с множественной миеломой // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 5–21. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.237
 25. Purser M., Mladsi D., Kaye J.A., PCN130 – Cost-Effectiveness of Sonidegib Versus Vismodegib for the Treatment of Patients with Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Not Amenable to Surgery or Radiotherapy // *Value in Health*. – 2016. – Vol. 19, No. 7. – P. A731. DOI: 10.1016/j.jval.2016.09.2204
 26. García Ruiz A.J., García-Agua Soler N., Herrera Acosta E., Zalaudek I., Malvehy J. Benefit-risk assessment of sonidegib and vismodegib in the treatment of locally advanced basal cell carcinoma // *Drugs Context*. – 2022. – Vol. 11. – P. 2022-1-2. DOI: 10.7573/dic.2022-1-2

АВТОРЫ

Ивахненко Оксана Игоревна — ассистент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); магистр права. ORCID ID: 0000-0002-9483-3171. E-mail: oii@hta-expert.ru

Ряженков Василий Вячеславович — доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский

Университет). ORCID ID: 0000-0002-1278-5883. E-mail: 5052568@mail.ru

Фролов Максим Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0389-560X. E-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

Рогов Владимир Александрович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2164-2323. E-mail: var85@ya.ru