

Сравнительный клиничко-экономический анализ применения кабозантиниба в качестве 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов

И.С. Крысанов^{1, 2, 3}, В.С. Крысанова^{1, 4, 5}, Б.Я. Алексеев^{1, 6},
В.Ю. Ермакова^{1, 2, 4}, Е.В. Гамеева⁶

¹Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

²ООО «Научно-исследовательский институт клиничко-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1;

⁴ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

⁵ГБУ МО «Научно-практический центр клиничко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; Россия, 143403 Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, 4А;

⁶Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Иван Сергеевич Крысанов krysanov-ivan@mail.ru

Введение. В настоящее время существует широкий выбор схем лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР), среди которых в качестве терапии 2-й линии как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях одобрено применение кабозантиниба, который был зарегистрирован на территории России в 2019 г.

Цель исследования – проведение сравнительного клиничко-экономического анализа применения кабозантиниба и альтернативных препаратов для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Материалы и методы. В доступных базах данных проведен поиск публикаций по клиничко-экономической эффективности и безопасности применения различных вариантов 2-й линии терапии распространенного ПКР. Была адаптирована зарубежная модель разделенной выживаемости, отражающая динамику развития распространенного ПКР при применении 4 вариантов 2-й линии терапии (кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб и эверолимус) с учетом 3 последовательных взаимоисключающих состояний (до прогрессирования, после прогрессирования, смерть). Фармакоэкономический анализ проводили методами «затраты–эффективность», «затраты–полезность». Были рассчитаны прямые медицинские затраты на лекарственные препараты 2-й и 3-й линий терапии, поддерживающую терапию (амбулаторное наблюдение и паллиативную помощь). Для расчета затрат на препараты были использованы цены Государственного реестра предельных отпускных цен, для кабозантиниба – цена, представленная фирмой-производителем. Затраты на поддерживающую терапию рассчитывали на основании среднего норматива финансовых затрат согласно Программе государственных гарантий на 2020 г.

Результаты. Анализ эффективности, проведенный на основании построенной модели разделенной выживаемости, показал, что кабозантиниб обладает наиболее высокими показателями как сохраненных лет жизни (3,18 life-years-gained (LYG)), так и сохраненных лет качественной жизни (1,87 quality adjusted life-years (QALY)), по сравнению с ниволумабом (2,53 LYG и 1,6 QALY), акситинибом и эверолимусом (2,21 LYG и 1,31 QALY). Суммарные затраты на терапию пациентов с распространенным ПКР при применении кабозантиниба составили 4,3 млн руб., что на 5 % меньше, чем при использовании ниволумаба (4,5 млн руб.). Суммарные затраты, ассоциированные с применением акситиниба, – 2,1 млн руб., при этом эффективность его использования по сравнению с кабозантинибом ниже. Показатель затрат на 1 сохраненный год жизни для кабозантиниба составил 1,4 млн руб., что на 25 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении ниволумаба. Затраты на 1 сохраненный год качественной жизни при использовании кабозантиниба составили 2,3 млн руб., что по сравнению с ниволумабом меньше на 19 %.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что применение кабозантиниба в качестве терапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения является клиничко-экономически эффективными и экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с распространенным ПКР на территории России.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак, анализ «затраты–эффективность», анализ «затраты–полезность», модель разделенной выживаемости, кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб, эверолимус

Для цитирования: Крысанов И.С., Крысанова В.С., Алексеев Б.Я. и др. Сравнительный клиничко-экономический анализ применения кабозантиниба в качестве 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов. Онкоурология 2020; 16(2):52–64.

Comparative clinical and economic analysis of using cabozantinib as second-line therapy for adult patients with advanced renal cell carcinoma

I. S. Krysanov^{1, 2, 3}, V. S. Krysanova^{1, 4, 5}, B. Ya. Alekseev^{1, 6}, V. Yu. Ermakova^{1, 2, 4}, E. V. Gameeva⁶

¹Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

²Research Center for Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics; 21/6 Novomytishchinskiy Prospekt, Mytishchi, Moscow Region 141008, Russia;

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; Build. 1, 12 Vorontsovo Pole St., Moscow 105064, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵State Budgetary Institution of the Moscow Region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”;

4A Karbysheva St., Krasnogorsk, Moscow Region 143403, Russia;

⁶P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. Currently there exists a wide range of advanced renal cell carcinoma (RCC) treatment schemes, among them cabozantinib, registered in Russia in 2019, was approved as a second-line therapy in both foreign and domestic guidelines.

Objective: to conduct a comparative clinical and economic analysis of cabozantinib and alternative drugs in adult patients with advanced RCC after previous systemic therapy.

Materials and methods. A literature review was conducted on clinical efficacy and safety of various second-line therapy drugs for advanced RCC in the available databases. The foreign partitioned survival model, reflecting the development of widespread RCC when using 4 different second-line therapy drugs (cabozantinib, nivolumab, axitinib and everolimus), was adapted considering 3 consecutive mutually exclusive conditions (before progression, after progression, death). Pharmacoeconomic analysis included “cost–effectiveness” and “cost–utility” analysis. We estimated direct medical costs for second- and third-line therapy and maintenance therapy (outpatient monitoring and palliative care). To estimate drug costs we used prices from the State Register of maximum selling prices, for cabozantinib – price presented by the manufacturer. Costs of maintenance therapy were estimated based on the normal standard for financial costs in accordance with the Program of state guarantees for 2020.

Results. Efficacy analysis based on the partitioned survival model showed the highest rates of life-years gained (3.18 life-years-gained (LYG)) and quality adjusted life-years (1.87 quality adjusted life-years (QALY)) for cabozantinib compared with nivolumab (2.53 LYG and 1.6 QALY), axitinib and everolimus (2.21 LYG and 1.31 QALY). Total costs for advanced RCC patients when treated with cabozantinib were 4.3 million rubles, which is 5 % less than when using nivolumab (4.5 million rubles). Total costs for axitinib were 2.1 million rubles, while its effectiveness was lower compared with the cabozantinib one. Costs of 1 life-year saved for cabozantinib were 1.4 million rubles, which is 25 % less compared to those for nivolumab. Costs of 1 quality-life year saved when using cabozantinib amounted 2.3 million rubles, which is 19 % less than those for nivolumab.

Conclusion. The study results showed that using cabozantinib to treat advanced RCC after previous systemic treatment is both clinically and cost–effective for adult patients with advanced RCC in the Russian Federation.

Key words: advanced renal cell carcinoma, “cost–effectiveness” analysis, “cost–utility” analysis, partitioned survival model, cabozantinib, nivolumab, axitinib, everolimus

For citation: Krysanov I.S., Krysanova V.S., Alekseev B. Ya. et al. Comparative clinical and economic analysis of using cabozantinib as second-line therapy for adult patients with advanced renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):52–64. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — злокачественная опухоль почки, которая развивается из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек и является наиболее часто встречающимся солидным новообразованием почечной паренхимы (около 90 % всех злокачественных опухолей почки). Данная патология составляет около 2–3 % всех эпителиальных опухолей с наиболее высоким уровнем заболеваемости в западных странах, в среднем в мире ежегодно регистрируется приблизительно 210 тыс. новых случаев рака почки [1–3].

По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, ACS), заболеваемость раком почки составляет около 5 % у мужчин и 3 % у женщин от всех онкологических заболеваний взрослого населения, что соответствует 6-му и 8-му месту среди самых распространенных злокачественных новообразований [4]. В целом за последние 2 десятилетия наблюдался ежегодный прирост заболеваемости на уровне около 2 % как в Европе, так и во всем мире [2, 5].

В России в 2018 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак почки занял 10-е место (3,9 %) [6]. Средний возраст больных

с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в 2018 г. составил 62,8 года (для мужчин – 61,4 года, для женщин – 64,5 года). Самый высокий уровень заболеваемости наблюдается в возрастной группе 70–74 лет и составляет 60,06 на 100 тыс. населения («грубый» показатель) [6]. Рак почки за последние 10 лет (2008–2018 гг.) показал один из самых высоких темпов прироста заболеваемости населения России, среднегодовой темп прироста составил 3,18 % («грубый» показатель на 100 тыс. населения) и 1,99 % (стандартизованный показатель на 100 тыс. населения). В 2018 г. стандартизованный показатель общей заболеваемости раком почки был 10,01 на 100 тыс. населения [6], при этом удельный вес больных с распространенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые установленным диагнозом – 20,0 % [7].

Согласно зарубежным [5, 8, 9] и отечественным [10–12] рекомендациям для лечения распространенного ПКР в настоящее время в качестве лекарственной терапии применяются таргетная терапия и иммунотерапия. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [5], Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [8] и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) [9] существует широкий выбор схем лечения ПКР, среди которых в качестве 2-й линии терапии метастатического ПКР одобрено применение кабозантиниба [11].

Кабозантиниб является ингибитором тирозинкиназы нового поколения, который блокирует целый ряд рецепторов, включая VEGFR, MET, AXL, препятствует опухолевому ангиогенезу, инвазивности, метастазированию и позволяет преодолевать резистентность к проводимой ранее антиангиогенной терапии [13]. Препарат был зарегистрирован на территории США и Европы в 2016 г., на территории России – в 2019 г.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы METEOR ($n = 658$) было проведено сравнение эффективности и безопасности применения кабозантиниба (60 мг/сут) и эверолимуса (10 мг/сут) у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей анти-VEGFR-терапии [14]. Пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 1:1 и стратифицированы в соответствии с числом линий предшествующей терапии и группой риска MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Первичной точкой оценки результатов исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными точками – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа и безопасность. Было показано, что кабозантиниб достоверно увеличивал ВБП по сравнению с эверолимусом (7,4 мес против 3,9 мес соответственно; $p < 0,001$), снижая риск прогрессирования на 49 %

(отношение рисков (ОР) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,62). Медиана ОВ достигла 21,4 мес в группе исследования, что было достоверно больше, чем 16,5 мес в группе контроля (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,83). Преимущество кабозантиниба в отношении показателей ОВ и ВБП по сравнению с эверолимусом сохранялось во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, возраста, расовой принадлежности, группы риска MSKCC, количества предшествующих линий терапии, длительности предшествующей VEGFR-таргетной терапии, вида применявшегося ингибитора тирозинкиназы в 1-й линии, использования PD-L1 и экспрессии MET. Частота объективного ответа в группах кабозантиниба и эверолимуса составила 17 и 3 % соответственно ($p < 0,0001$) [14]. Частота развития нежелательных явлений всех степеней тяжести в группах кабозантиниба и эверолимуса не различалась (100 и 99 % соответственно). Частота развития нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была 71 % в группе кабозантиниба и 60 % в группе эверолимуса. Профиль токсичности кабозантиниба соответствовал результатам исследований I–II фаз [15–17]. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести на фоне терапии кабозантинибом были гипертензия (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %); во время лечения эверолимусом – анемия (17 %), слабость (7 %) и гипергликемия (5 %) [18].

В связи с тем, что препарат кабозантиниб был зарегистрирован на территории России только в 2019 г., обзор отечественной литературы продемонстрировал отсутствие публикаций, посвященных клинико-экономическому анализу, что обуславливает актуальность проведения такого анализа для оценки экономической целесообразности различных вариантов 2-й линии терапии распространенного ПКР.

Цель исследования – проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения кабозантиниба и альтернативных препаратов для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Задачи исследования:

- поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения кабозантиниба и альтернативных препаратов у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей терапии;
- разработка и построение модели оказания помощи больным распространенным ПКР, учитывающей применение различных вариантов лекарственной терапии;
- анализ прямых медицинских затрат на 2-ю линию терапии распространенного ПКР;
- проведение сравнительного клинико-экономического анализа различных вариантов терапии пациентов

с распространенным ПКР с учетом данных об их эффективности;

- проведение анализа чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность».

Гипотеза исследования: применение препарата кабозантиниб при распространенном ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии является клинически эффективной и экономически более оправданной стратегией организации помощи больным на территории России.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведен поиск работ по эффективности и безопасности применения кабозантинива в качестве 2-й линии терапии распространенного ПКР у взрослых пациентов. Для выполнения обзора литературы определены критерии в соответствии со схемой PICOS [19]: популяция (P) – взрослые пациенты с установленным диагнозом распространенного светлоклеточного ПКР после предшествующей системной терапии; интервенция (I) – кабозантиниб; компаратор (C) – ниволумаб, акситиниб, эверолимус; результаты (O) – ОВ, ВВП, добавленные годы жизни (life-years-gained, LYG) и добавленные годы качественной жизни (quality adjusted life-years, QALY); вид исследований (S) – РКИ, метаанализы, систематические обзоры, не прямые сравнения интервенции с компараторами, сетевой метаанализ.

Поиск литературы был проведен в базах данных Medline и Cochrane с использованием терминов MeSH (Medical Subjects Headings) “cabozantinib”, “renal cell carcinoma” среди статей на английском языке, а также в российской информационно-аналитической системе eLIBRARY.ru по ключевым словам «кабозантиниб», «почечно-клеточный рак». Были применены фильтры по типу публикации (видам исследований PICOS), а также по ограничению для возраста пациентов (старше 18 лет). Глубина поиска – 5 лет. Поиск публикаций проводили с ноября 2019 г. по январь 2020 г. (дата последнего поиска 25.01.2020). По первоначальному поисковому запросу в базе данных Medline найдено 222 публикаций, в базе данных Cochrane Library – 111. Всего было найдено 333 ссылки.

Для анализа отбирали работы с высоким уровнем доказательности, в которых исследовалось сравнение эффективности и безопасности применения анализируемых препаратов в качестве 2-й линии для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов. В ходе обзора выявлено, что до настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических исследований для всех анализируемых препаратов, в связи с этим особое внимание уделялось исследова-

ниям с использованием непрямого сравнительного анализа. При обзоре литературы обнаружено несколько сетевых метаанализов [20–23].

В соответствии с гипотезой исследования о том, что применение препарата кабозантиниб при лечении взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей системной терапии является клинически эффективной и экономически оправданной стратегией организации помощи больным на территории России, в рамках настоящей работы была проведена фармакоэкономическая оценка применения различных препаратов, используемых в рамках данного показания. Для определения лекарственных препаратов сравнения были использованы следующие критерии отбора: показание к применению у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей системной терапии согласно официальной инструкции по медицинскому применению препарата; наличие в российских клинических рекомендациях лечения пациентов с распространенным ПКР; наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2020 г.; наличие данных о качестве жизни, связанном со здоровьем, при лечении с использованием анализируемого препарата. Несоответствие хотя бы 1 из критериев служило основанием для исключения препарата из дальнейшего анализа; в качестве препаратов сравнения было отобрано 3 препарата. Таким образом, для дальнейшего анализа выбраны 4 препарата, соответствующие всем критериям отбора: кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб и эверолимус.

В соответствии с гипотезой исследования анализ проводили клинико-экономическим методом – «затраты–эффективность» и «затраты–полезность»; данные методы подразумевают соотнесение затрат с полученными результатами эффективности или полезности и сравнение альтернативных медицинских технологий по этим показателям. В настоящем исследовании в качестве показателя эффективности были выбраны сохраненные годы жизни (LYG), а в качестве показателя полезности – сохраненные годы качественной жизни (QALY).

Для оценки показателей эффективности и полезности была адаптирована зарубежная модель разделенной выживаемости [20], которая является распространенным методом моделирования в фармакоэкономике и отражает динамику развития распространенного ПКР при применении 4 альтернативных вариантов 2-й линии терапии: кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб и эверолимус.

Модель разделенной выживаемости предусматривала 3 последовательных взаимоисключающих состояния (до прогрессирования, после прогрессирования и смерть), которые максимально точно отражают состояние здоровья моделируемого пациента в каждый момент времени на протяжении заданного горизонта

исследования (30 лет). Временной интервал моделирования был разделен на равные промежутки времени — циклы, равные 2 нед.

Моделирование проводили из расчета, что пациент начинает с состояния «до прогрессирования», в котором он получает один из вариантов лекарственной терапии (кабозантиниб, ниволумаб, акситиниб или эверолимус). Начиная с 1-го цикла пациент может перейти в состояние «после прогрессирования» или «смерть» либо остается в состоянии «до прогрессирования». Пациент при попадании в состояние «после прогрессирования» может остаться в данном состоянии либо переместиться в состояние «смерть».

Модель разделенной выживаемости основывается на использовании параметрических кривых выживаемости пациентов, которые строятся по результатам клинических исследований, с применением в качестве критериев эффективности показателей выживаемости (ОВ, ВБП и т. д.). Наиболее распространенной формой представления результатов в РКИ является кривая Каплана–Майера, которая отражает абсолютные значения наблюдаемой в РКИ вероятности смерти или прогрессирования заболевания. Поскольку сравниваемые препараты не подвергались прямому сравнению и требовалось проведение непрямого сравнения с корректировкой результатов по эффективности, было использовано преобразование (оцифровка или дигитализация) кривых из РКИ [14, 24–26]. Оценку ОВ и ВБП выполняли на основании результатов клинических исследований (AXIS [24, 25], METEOR [14], CheckMate 025 [26]) (табл. 1) с учетом ставки дисконтирования 3,5 % годовых.

Настоящий клинико-экономический анализ выполняли с позиции системы здравоохранения России, в связи с этим оценивали только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования.

Оценку затрат на оказание помощи пациентам с распространенным ПКР проводили с учетом прямых медицинских затрат на:

- лекарственные препараты 2-й линии терапии;
- лекарственные препараты 3-й линии терапии;
- поддерживающую помощь (амбулаторно-поликлиническое наблюдение и паллиативная помощь).

Для выполнения клинико-экономического анализа учитывали следующие различные варианты лекарственного лечения распространенного ПКР во 2-й линии терапии (табл. 2):

- кабозантиниб в дозе 20/40/60 мг/сут до прогрессирования;
- ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед до прогрессирования;
- акситиниб в дозе 10 мг/сут до прогрессирования;
- эверолимус в дозе 10 мг/сут до прогрессирования.

Режим дозирования лекарственных препаратов определяли на основании официальной инструкции по применению [13] и данных крупных клинических исследований [14, 24–26]. Затраты на лекарственную терапию рассчитывали на 1 месяц лечения, равный 4 нед или 28 дням. С учетом режима дозирования для каждого препарата определяли необходимое количество единиц на 1 прием. Для лекарственных препаратов с режимом дозирования, зависящим от массы тела пациента, было сделано допущение, что средняя масса тела пациента составляет 80 кг. Продолжительность терапии 2-й линии определяли как медиану ВБП, установленную на основании данных клинических исследований [14, 24–26].

Для всех препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, расчет стоимости 1 упаковки проводили на основании цены, зарегистрированной в Государственном реестре предельных отпускных цен [13], с учетом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки, утвержденной в различных регионах России (с учетом численности населения), и налога на добавленную стоимость [27–29]. Налог на добавленную стоимость для лекарственных препаратов в России составляет 10 % (льготное налогообложение), предельная средневзвешенная оптовая надбавка — 11,845 %. Цена на лекарственный препарат кабозантиниб была предоставлена фирмой-производителем.

Было сделано допущение, что после прогрессирования пациент с распространенным ПКР переходит на 3-ю линию терапии, в качестве препаратов учитывали следующие варианты: акситиниб, эверолимус, сунитиниб и пазопаниб [20]. Частота назначения различных препаратов была определена на основании данных клинических исследований (AXIS [24, 25], METEOR [14], CheckMate 025 [26], TA 463 [30]) (табл. 3). Продолжительность терапии 3-й линии определяли как разницу между медианами ОВ и ВБП, которые были установлены на основании данных клинических исследований [14, 24–26].

При оценке затрат на терапию 3-й линии отдельно рассматривалось оказание поддерживающей терапии, которая включала амбулаторно-поликлиническое наблюдение и паллиативную помощь. Длительность поддерживающей терапии также определяли как разницу между медианами ОВ и ВБП. При этом было сделано допущение, что паллиативная помощь оказывается в течение последних 4 нед, до этого момента пациент наблюдается у врача-специалиста в амбулаторно-поликлинических условиях 1 раз в месяц.

Затраты на 1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях и на 1 койко-день в медицинской организации, оказывающей паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях, рассчитывали на основании среднего норматива финансовых затрат

Таблица 1. Общая характеристика клинических исследований, включенных в анализ
Table 1. Overall characteristics of clinical studies included in the analysis

Исследование Study	Дизайн исследования Study design	Препарат Drug	Число пациентов Number of patients	Предшествующая терапия Previous therapy	Возраст пациентов, лет Patients' age, years	Число мужчин, % Number of men, %	ECOG, %		MSKCC, %			Длительность терапии, мес Therapy duration, months	Медиана ОВ (95 % ДИ), мес Median OS (95 % CI), months	ОР HR <i>p</i>	Медиана ВВП (95 % ДИ), мес Median PFS (95 % CI), months	ОР HR <i>p</i>	Медиана наблюдения, мес Median observation time, months
							0/1	2	F	I	P						
ME-TEOR [14]	Открытое РКИ III фазы Open RCT phase III	Кабозантиниб Cabozantinib	330	≥1 линии, включая анти-VEGFR ИТК ≥1 lines, including anti-VEGFR TKI	63	77	100	0	45	42	12	8,3	21,4 (18,7–NE)	0,66 (95 % ДИ 0,53–0,83) <i>p</i> = 0,00026	7,4 (7,3–7,8)	0,54 (95 % ДИ 0,44–0,65) <i>p</i> < 0,0001	18,7
CheckMate 025 [26]	Открытое РКИ III фазы Open RCT phase III	Ниволумаб Nivolumab	410	1–2 линии анти-VEGFR ИТК 1–2 lines of anti-VEGFR TKI	62	77	Н/д N/a	–	35	49	16	5,5	25 (21,8–NE)	0,73 (98,5 % ДИ 0,57–0,93) <i>p</i> = 0,002	4,6 (3,7–5,4)	0,88 (95 % ДИ 0,75–1,03) <i>p</i> = 0,11	Н/д (минимальный период наблюдения 14 мес) N/a (minimum observation period is 14 months)
AXIS [24, 25]	Открытое РКИ III фазы Open RCT phase III	Акситиниб Axitinib	361	1 линия, включая анти-VEGFR ИТК 1 line, including anti-VEGFR TKI	61	73	99	1	28	37	33	6,4	20,1 (16,7–23,4)	0,969 (95 % ДИ 0,8–1,174) <i>p</i> = 0,3744	8,3 (6,7–9,2)	0,656 (95 % ДИ 0,552–0,779) <i>p</i> < 0,0001	Н/д N/a

Примечание. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; OS – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ВВП – выживаемость без прогрессирования; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИТК – ингибитор тирозинкиназы; н/д – нет данных; NE – not estimable.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; OS – overall survival; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; PFS – progression-free survival; RCT – randomized clinical trial; TKI – tyrosine kinase inhibitor; n/a – data non-available; NE – not estimable.

Таблица 2. Общая характеристика лекарственных препаратов, включенных в анализ затрат на месячный курс терапии

Table 2. Overall characteristics of drugs included in the analysis of monthly treatment costs

Международное непатентованное название International nonproprietary name	Лекарственная форма Dosage form	Форма выпуска Pharma-seutical form	Количество единиц в упаковке Number of units per pack	Путь введения Route of administration	Дозировка Dosage	Режим дозирования Dosage regimen	Количество единиц на 1 прием, шт. Number of units per 1 intake	Стоимость 1 упаковки (без НДС и ТН), руб. Cost of 1 package (without VAT and WP), rubles	Стоимость курса (4 нед), руб. (с учетом НДС и ТН) Course cost (4 weeks) (including VAT and WP), rubles
Кабозанти- ниб Cabozantinib	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	20/40/60 мг 20/40/60 mg	30	Внутрь Orally	60 мг 60 mg	1 раз в сутки Once a day	1	328 700*	377 438,10
Ниволумаб Nivolumab	Концентрат для приготовления раствора для инфузий Concentrate for solution for infusion	100 мг 100 mg	1	Внутри- венно Intrave- nously	3 мг/кг 3 mg/kg	1 раз в 2 нед Once in 2 weeks	2	78 988,51	466 459,29
		40 мг 40 mg	1				1	31 595,11	
Эверолимус Everolimus	Таблетки Tablets	2,5/5/10 мг 2.5/5/10 mg	30	Внутрь Orally	10 мг 10 mg	1 раз в сутки Once a day	1	153 272,38	175 998,89
Акситиниб Axitinib	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	1/5 мг 1/5 mg	56	Внутрь Orally	5 мг 5 mg	2 раза в сутки Twice a day	2	113 013	139 039,33

*Расчетная стоимость 1 упаковки препарата после включения его в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с 2021 г.

Примечание. НДС – налог на добавленную стоимость; ТН – средневзвешенная предельная оптовая надбавка.

*Estimated cost of 1 drug package after its inclusion in the list of vital and most important drugs since 2021.

Note. VAT – value added tax; WP – weighted average wholesale price.

Таблица 3. Частота назначения лекарственных препаратов 3-й линии при лечении распространенного почечно-клеточного рака, % [20]

Table 3. Frequency of prescribing third-line therapy for advanced renal cell cancer, % [20]

Препарат 2-й линии Second-line therapy	Акситиниб Axitinib	Эверолимус Everolimus	Сунитиниб Sunitinib	Пазопаниб Pazopanib	Поддерживающая терапия Maintenance therapy
Кабозанти- ниб Cabozantinib	17,0	29,0	5,2	0	49,0
Акситиниб Axitinib	0,59	46,38	10,11	10,11	33,30
Эверолимус Everolimus	29,83	0	11,05	7,40	51,92
Ниволумаб Nivolumab	25,83	27,32	7,26	9,61	29,88

Таблица 4. Сопутствующие прямые медицинские затраты на терапию распространенного почечно-клеточного рака (поддерживающая терапия)

Table 4. Additional direct medical expenses for advanced renal cell carcinoma treatment (maintenance therapy)

Затраты Expenses	Тариф Rate	Стоимость, руб. Cost, rubles	Источник информации Source of information	Частота назначения Frequency of prescription	Затраты на 1 обращение/случай оказания медицинской помощи, руб. Cost of 1 encounter/ case of medical care, rubles
На амбулаторно-поликлиническое наблюдение Clinical outpatient monitoring	1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями 1 encounter for a disease with outpatient care provided by medical organizations	2740,2	Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи на 2020 г. The territorial program of state guarantees of free medical care to citizens for 2020	Контроль терапии и оценка состояния пациента проводится 1 раз в месяц Therapy control and patient's condition assessment are carried out once a month	2740,2
На паллиативную помощь Palliative care	1 койко-день в медицинских организациях, оказывающих паллиативную помощь в стационарных условиях 1 bed-day in medical organizations, providing inpatient palliative care	2099,8	Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи на 2020 г. The territorial program of state guarantees of free medical care to citizens for 2020	Допущение. Паллиативную помощь пациент получает посмертно в течение 4 нед Assumption. A patient receives palliative care posthumously for 4 weeks	58 794,4

согласно Программе государственных гарантий на 2020 г. [31] (табл. 4).

На заключительном этапе исследования проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность результатов к изменению исходных параметров.

Результаты

Обзор литературы продемонстрировал эффективность и безопасность применения кабозантиниба, ниволумаба, акситиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии распространенного ПКР у взрослых пациентов.

В сетевом метаанализе S.J. Edwards и соавт. было показано преимущество применения кабозантиниба в отношении ВБП по сравнению с сунитинибом (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,44–0,95), акситинибом (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,40–0,76), эверолимусом (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,63) и поддерживающей терапией (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,12–0,24). При этом следует отметить, что в отношении ОВ разница между кабозантинибом и ниволумабом оказалась статистически незначимой [20].

В сетевом метаанализе В. Amzal и соавт. было продемонстрировано статистически достоверное преимущество применения кабозантиниба в отношении ВБП

по сравнению с акситинибом, эверолимусом, ниволумабом и сорафенибом при применении в качестве терапии 2-й линии. В отношении ОВ было отмечено численное преимущество по сравнению с акситинибом, ниволумабом и сорафенибом и статистически достоверное преимущество по сравнению с эверолимусом [21].

В сетевом метаанализе E. El Rassy и соавт. было показано, что только 3 лекарственных препарата демонстрируют статистически значимое увеличение ВБП по сравнению с эверолимусом – для комбинации ленаватиниб + эверолимус ОР 0,4 (95 % ДИ 0,21–0,75), для кабозантиниба ОР 0,58 (95 % ДИ 0,46–0,73), для ниволумаба ОР 0,88 (95 % ДИ 0,79–0,98). В отношении ОВ свое преимущество продемонстрировали 2 лекарственных препарата – темсиролимус (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,41–0,98) и ниволумаб (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,60–0,89) [22].

В сетевом метаанализе G. Tremblay и соавт. было показано, что препарат кабозантиниба демонстрирует численное преимущество по сравнению с комбинацией ленаватиниб + эверолимус в отношении как ОВ, так и ВБП (ОР 0,77 (0,43–1,38) и 0,69 (0,39–1,23) соответственно) [23].

В ходе настоящей работы на основании построенной модели разделенной выживаемости с учетом

данных ОВ и ВБП было показано, что кабозантиниб превосходит другие анализируемые варианты лечения по показателям эффективности терапии (табл. 5).

Таблица 5. Результаты анализа эффективности по данным моделирования [20]

Table 5. Results of efficacy analysis according to the model data [20]

Препарат Drug	Количество сохраненных лет жизни, LYG Life-years gained, LYG	Количество сохраненных лет качественной жизни, QALY Quality adjusted life-years, QALY
Кабозантиниб Cabozantinib	3,18	1,87
Эверолимус Everolimus	2,21	1,31
Акситиниб Axitinib	2,21	1,31
Ниволумаб Nivolumab	2,53	1,6

Примечание. Здесь и в табл. 7: LYG – добавленные годы жизни; QALY – добавленные годы качественной жизни.
Note. Here and in the table 7: LYG – life-years-gained; QALY – quality adjusted life-years.

Анализ затрат (табл. 6) продемонстрировал, что максимальные затраты на 2-ю линию терапии ассоциированы с применением кабозантиниба (3032445,55 руб.), минимальные – с использованием эверолимуса (745229,60 руб.). При этом наибольшие затраты на терапию 3-й линии связаны с применением ниволумаба (2203212,98 руб.), минимальные – с использованием акситиниба (770413,28 руб.). Уровень затрат на поддерживающую терапию для всех препаратов находится примерно на одном уровне, разница между максималь-

ным значением при применении кабозантиниба (46264,33 руб.) и минимальным при использовании эверолимуса (30163,38 руб.) составляет всего 16100,95 руб.

Основную долю затрат для всех препаратов, кроме эверолимуса, составили затраты на лекарственные препараты 2-й линии. Применение эверолимуса в связи с высокой вероятностью прогрессирования заболевания ассоциировано с высоким уровнем затрат на терапию 3-й линии и поддерживающую терапию.

Суммарные затраты на лечение пациентов с распространенным ПКР после предшествующей системной терапии при применении кабозантиниба составляют 4311385,80 руб., что на 5 % меньше, чем при использовании ниволумаба (4543306,09 руб.). Наименьшие суммарные затраты ассоциированы с применением акситиниба – 2069247,60 руб.

Показатель затрат на 1 сохраненный год жизни для кабозантиниба составил 1355781,70 руб., что на 25 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении ниволумаба. Затраты на 1 сохраненный год качественной жизни при использовании кабозантиниба составили 2305553,91 руб., что по сравнению с ниволумабом меньше на 19 % и по сравнению с акситинибом больше на 23 % (табл. 7). Таким образом, применение кабозантиниба по сравнению с ниволумабом является строго предпочтительной альтернативой, так как она демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах.

Дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни для кабозантиниба относительно акситиниба составили 2311482,68 руб. и относительно эверолимуса – 2209883,32 руб. Дополнительные затраты на 1 сохраненный год качественной жизни для кабозантиниба относительно акситиниба составили 4003818,22 руб. и относительно эверолимуса – 3827833,61 руб. Инкрементальные затраты как за 1 сохраненный год жизни,

Таблица 6. Результаты анализа затрат на терапию пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после предшествующей системной терапии

Table 6. Results of treatment costs analysis for advanced renal cell carcinoma patients after previous systemic therapy

Препарат Drug	Продолжительность терапии 2-й линии, мес Duration of second-line therapy, months	Стоимость курса терапии, руб. Cost of therapy course, rubles	Продолжительность терапии 3-й линии, мес Duration of third-line therapy, months	Затраты на терапию 3-й линии, руб. Third-line therapy costs, rubles	Затраты на поддерживающую терапию, руб. Costs of maintenance therapy, rubles	Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles
Кабозантиниб Cabozantinib	7,4	3032445,55	14	1232675,92	46264,33	4311385,80
Эверолимус Everolimus	3,9	745229,60	12,6	1392406,00	30163,38	2167798,98
Акситиниб Axitinib	8,3	1252942,98	11,8	770413,28	45891,34	2069247,60
Ниволумаб Nivolumab	4,6	2306641,18	20,4	2203212,98	33451,94	4543306,09

Таблица 7. Результаты клинико-экономического анализа применения различных вариантов терапии 2-й линии распространенного почечно-клеточного рака

Table 7. Results of clinical and economic analysis of various second-line treatment options for advanced renal cell carcinoma

Показатель Parameter	Кабозантиниб Cabozantinib	Ниволумаб Nivolumab	Акситиниб Axitinib	Эверолимус Everolimus
Затраты на лекарственные препараты 2-й линии, руб. Costs of second-line therapy, rubles	3 032 445,55	2 306 641,18	1 252 942,98	745 229,60
Затраты на лекарственные препараты 3-й линии, руб. Costs of third-line therapy, rubles	1 232 675,92	2 203 212,98	770 413,28	1 392 406,00
Затраты на поддерживающую терапию, руб. Costs of maintenance therapy, rubles	46 264,33	33 451,94	45 891,34	30 163,38
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	4 311 385,80	4 543 306,09	2 069 247,60	2 167 798,98
Количество сохраненных лет жизни, LYG Life-years gained, LYG	3,18	2,21	2,21	2,53
Коэффициент «затраты–эффективность», руб/год “Cost–effectiveness” ratio, rubles/year	1 355 781,70	1 795 773,16	936 311,13	980 904,52
Дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни, руб/год Additional costs for 1 life-year gained, rubles/year	–	Доминант- ный Dominant	2 311 482,68	2 209 883,32
Количество сохраненных лет качественной жизни, QALY Quality adjusted life-years, QALY	1,87	1,31	1,31	1,6
Коэффициент «затраты–полезность», руб/год “Cost–utility” ratio, rubles/year	2 305 553,91	2 839 566,31	1 579 578,32	1 654 808,38
Дополнительные затраты на 1 сохраненный год качественной жизни, руб/год Additional costs for 1 quality adjusted life-year, rubles/year	–	Доминант- ный Dominant	4 003 818,22	3 827 833,61

так и за 1 сохраненный год качественной жизни значительно выше порога готовности, установленного для России.

Анализ чувствительности выявил, что при увеличении цены лекарственного препарата кабозантиниб на 10 % от изначального значения (инкрементальный показатель затрат на 1 сохраненный год жизни относительно ниволумаба составит 109 729,64 руб., на 1 сохраненный год качественной жизни – 264 163,95 руб.) и уменьшении показателей эффективности (LYG на 20 % и QALY на 10 %) сохраняется его преимущество при терапии распространенного ПКР.

Обсуждение

На сегодняшний день рынок противоопухолевых средств – активно развивающееся направление. Применение препаратов данной группы часто сопряжено с высокими затратами на терапию. В ряде исследований была проведена фармакоэкономическая оценка препаратов 2-й линии терапии распространенного ПКР.

В исследовании E. Swallow и соавт. было показано, что по сравнению с эверолимусом дополнительные затраты на терапию в течение года при применении кабозантиниб составляют 34,141 доллар США,

ниволумаба – 19,371 доллар США, акситиниба – 17,506 доллар США. При этом дополнительные затраты на 1 мес ОВ составляют для кабозантиниб 48,773 доллар США, для ниволумаба – 24,214 доллар США. Сравнение между акситинибом и эверолимусом не проводилось, так как данные препараты обладают схожими значениями ОВ. Дополнительные затраты на 1 мес ВВП для кабозантиниб составили 21,338 доллар США, для ниволумаба – 64,570 доллар США, для акситиниб – 35,012 доллар США [32].

В работе В. Deniz и соавт. проводили оценку затрат на 1-ю и 2-ю линии терапии распространенного ПКР. В качестве 1-й линии были использованы сунитиниб или пазопаниб, в качестве 2-й линии – ниволумаб, кабозантиниб, акситиниб, пазопаниб или эверолимус. Было показано, что наименьшие средние затраты на 1 год жизни будут ассоциированы с применением во 2-й линии терапии ниволумаба как после сунитиниб (75,268 доллар США), так и после пазопаниба (84,459 доллар США) по сравнению с акситинибом, пазопанибом, эверолимусом и кабозантинибом [33].

В исследовании J. Guilani и соавт. проводился анализ затрат на лекарственную терапию 2-й линии на основании данных 5 крупных клинических исследований

III фазы в отношении ОВ и ВБП. Было показано, что наименьшие затраты за 1 мес ВБП и ОВ связаны с применением кабозантиниба (2,006 и 1,473 евро соответственно), наибольшие затраты за 1 мес ОВ ассоциированы с использованием эверолимуса (28,590 евро) [34].

В работе J. Meng и соавт. выполнялась оценка показателей «затраты—эффективность» для препарата кабозантиниба по сравнению со стандартами оказания медицинской помощи во 2-й линии терапии распространенного ПКР, принятыми в Англии, — эверолимус, ниволумаб, акситиниб. Было показано, что применение кабозантиниба по сравнению с ниволумабом является более эффективным и менее затратным (разница в инкрементальных затратах составила —6,742 фунтов стерлингов, а в показателе QALY — 0,18). Инкрементальные показатели затрат на 1 сохраненный год качественной жизни при применении кабозантиниба по сравнению с акситинибом и эверолимусом составили 98,967 и 137,450 фунтов стерлингов соответственно [35].

Отличия полученных результатов клинико-экономической оценки в представленных исследованиях

можно обосновать применением различных методов моделирования, источников о клинической эффективности и безопасности, а также различными подходами к оценке затрат на терапию.

Обзор отечественной литературы продемонстрировал, что на сегодняшний день не было опубликовано результатов клинико-экономического анализа с участием препарата кабозантиниба.

В настоящем исследовании было показано, что применение кабозантиниба по сравнению с ниволумабом является строго предпочтительной альтернативой, так как оно демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что применение кабозантиниба в качестве терапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения является клинически эффективным и экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с распространенным ПКР на территории России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечно-клеточном раке. М., 2010. [Minimum clinical guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO clinical guidelines for renal cell carcinoma diagnosis, treatment and follow-up. Moscow, 2010. (In Russ.)].
2. Ljungberg V., Bensalah K., Vex A. и др. Рекомендации по почечно-клеточному раку Европейской ассоциации урологов. Перевод Ю. Сиromолот. Науч. ред.: В.Б. Матвеев. 2014 [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-RCC-2014-Russian-%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D0%BF%D0%BE-%D0%BF%D0%BE%D1%87%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%83-%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%83.pdf> (дата последнего обращения 18.01.2020). [Ljungberg V., Bensalah K., Vex A. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma. Translated by Yu. Siromolot. Scientific ed.: V.B. Matveev. 2014 [Online version]. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-RCC-2014-Russian-%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8-%D0%BF%D0%BE-%D0%BF%D0%BE-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%83-%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%83.pdf> (last access on 01.18.2020). (In Russ.)].
3. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183(2):131–3. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin 2019;69:7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.
6. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FG BU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FG BU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, Version 2.2020. 2019.
9. Albiges L., Powles T., Staehler M. et al. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2019;76(2):151–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.022>.

10. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. «Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России, М., 2014 [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf> (дата последнего обращения 18.01.2020). [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinsky A.S. et al. Association of Oncologists of Russia. Clinical guidelines on kidney cancer diagnosis and treatment. Approved at the board meeting of Association of Oncologists of Russia, Moscow, 2014 [Online version]. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf> (last access on 01.18.2020). (In Russ.)].
11. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2019;3s2(9):498–506. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-498-506 [Nosov D.A., Alekseev B.Ya., Volkova M.I. et al. Practical guidelines on renal cell carcinoma treatment. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines 2019;3s2(9):498–506. (In Russ.)].
12. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки. Российское общество урологов, Российское общество онкологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. 2018 [Электронный ресурс]. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pochki_pr2018.pdf (дата последнего обращения 18.01.2020). [Clinical recommendations. Carcinoma of renal parenchyma. Russian Society of Urologists, Russian Society of Oncurologists, Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology. 2018 [Online source]. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pochki_pr2018.pdf (last access 01.18.2020). (In Russ.)].
13. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата последнего обращения 05.02.2020). [State Register of Pharmaceutical Products for Medical Purposes. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
14. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
15. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2660–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4145.
16. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014;25(8):1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu184.
17. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
18. Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. *Онкоурология* 2019;15(3):28–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41. [Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):28–41. (In Russ.)].
19. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C. et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14(1):579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0.
20. Edwards S.J., Wakefield V., Cain P. et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22(6):1–278. DOI: 10.3310/hta22060.
21. Amzal B., Fu S., Meng J. et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184423. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.
22. El Rassy E., Aoun F., Sleilaty G. et al. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. *Future Oncol* 2017;13(29):2709–17. DOI: 10.2217/fon-2017-0268.
23. Tremblay G., McElroy H.J., Westley T. et al. Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2019;14(3):e0212899. DOI: 10.1371/journal.pone.0212899.
24. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
25. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2013;14(7):e254]. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
26. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
27. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. Сайт Федеральной антимонопольной службы России. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> (дата последнего обращения 05.02.2020). [Maximum wholesale and retail markups to the prices of vital and essential medicines established in the federal subjects of the Russian Federation. Website of the Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation. Available at: <https://fas.gov.ru/documents/684978> (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
28. Данные Федеральной службы государственной статистики. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2018 года. Доступно по: <https://www.gks.ru/folder/12781> (дата последнего обращения 05.02.2020). [Data of the Federal State Statistics Service. Estimated resident population as of January 1, 2018. Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781> (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
29. Налоговый кодекс Российской Федерации (часть 2) от 05.08.2000 № 117-ФЗ (ред. от 29.09.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.11.2019). Статья 164. Налоговые ставки. П. 2. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adc4507baa31c9cfd42516d068/ (дата последнего обращения 05.02.2020). [The Tax Code of the Russian Federation (part 2) of 05.08.2000 No. 117 – FZ (as amended on 09.29.2019) (as amended and supplemented, entered into force on 01.01.2019). Article 164. Tax rates. P. 2. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adc4507baa31c9cfd42516d068/ (last access on 05.02.2020). (In Russ.)].
30. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: Cabozantinib for Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma [ID931]. Committee Papers. London: NICE, 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10075/documents/committee-papers (last contact date 05.02.2020)

31. Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021–2022 годов» от 7 декабря 2019 г. № 1610. [Order of the Government of the Russian Federation “About the Program of the state guarantees of free rendering medical care to citizens for 2020 and for planning period of 2021 and 2022” of December 7, 2019 No. 1610. (In Russ.)].
32. Swallow E., Messali A., Ghate S. et al. The additional costs per month of progression-free survival and overall survival: an economic model comparing everolimus with cabozantinib, nivolumab, and axitinib for second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Manag Care Special Pharm* 2018;24(4):335–43. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.4.335.
33. Deniz B., Ambavane A., Yang S. et al. Treatment sequences for advanced renal cell carcinoma: a health economic assessment. *PLoS One* 2019;14(8):e0215761. DOI: 10.1371/journal.pone.0215761.
34. Giuliani J., Bonetti A. Cost–effectiveness of second-line treatments for metastatic renal-cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(2):e258–62. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.11.010.
35. Meng J., Lister J., Vataire A.L. et al. Cost–effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:243–50. DOI: 10.2147/CEOR.S159833.

Вклад авторов

И.С. Крысанов: разработка дизайна исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
 В.С. Крысанова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Б.Я. Алексеев: редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 В.Ю. Ермакова: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.В. Гамеева: разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

I.S. Krysanov: study design development, scientific advice, article editing;
 V.S. Krysanova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 B.Ya. Alekseev: article editing, reviewing of publications of the article's theme;
 V.Yu. Ermakova: reviewing of publications of the article's theme;
 E.V. Gameeva: study concept development, scientific advice, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Крысанов / I.S. Krysanov: <http://orcid.org/0000-0002-3541-1120>
 В.С. Крысанова / V.S. Krysanova: <http://orcid.org/0000-0002-0547-2088>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 В.Ю. Ермакова / V.Yu. Ermakova: <http://orcid.org/0000-0002-4822-7226>
 Е.В. Гамеева / E.V. Gameeva: <http://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.