

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-112-127



Сравнительный фармакоэкономический анализ иммуноонкологических лекарственных препаратов при метастатическом уротелиальном раке

А.Г. Толкушин, Е.А. Лучинин, М.Э. Холонья-Волоскова

ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115184 Москва, Большая Татарская ул., 30

Контакты: Александр Геннадьевич Толкушин tolkushin@inbox.ru

Цель исследования – определить экономические и клинические последствия использования атезолизумаба при метастатическом уротелиальном раке по сравнению с пембролизумабом и ниволумабом.

Материалы и методы. Проведены оценка эффективности и безопасности лекарственных препаратов при уротелиальном раке на основании систематического поиска и обзора клинических исследований и анализ прямых медицинских затрат на лекарственные средства в соответствии с данными о ценах на них в рамках государственных закупок в г. Москве в 2019–2020 гг. и информацией о режимах использования лекарственных препаратов из официальных инструкций по медицинскому применению.

Результаты. В результате систематического поиска было отобрано 4, 4 и 7 клинических исследований эффективности ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба соответственно, а также 2 метаанализа. Полученные сведения об эффективности и безопасности рассматриваемых лекарственных препаратов не позволили выделить лекарственные препараты с большим или меньшим влиянием на выживаемость. В результате расчета стоимости курса терапии (в расчете на 3 мес) выявлено, что стоимость терапии атезолизумабом (935 тыс. руб.) на 7 % ниже по сравнению со стоимостью терапии пембролизумабом (1 млн руб.) и на 18 % ниже по сравнению со стоимостью терапии ниволумабом (1,136 млн руб.). Таким образом, при применении атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба может возникнуть экономия затрат бюджета, позволяющая обеспечить дополнительно терапией каждого 14-го или каждого 6-го пациента соответственно при условии фиксированного бюджета.

Заключение. Применение атезолизумаба при метастатическом уротелиальном раке приводит к экономии затрат бюджета или к возможности дополнительно пролечить больных с использованием иммуноонкологической терапии.

Ключевые слова: фармакоэкономическая оценка, клинико-экономическое исследование, анализ влияния на бюджет, уротелиальный рак мочевого пузыря, уротелиальный рак почек, уротелиальный рак мочеточников, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб

Для цитирования: Толкушин А.Г., Лучинин Е.А., Холонья-Волоскова М.Э. Сравнительный фармакоэкономический анализ иммуноонкологических лекарственных препаратов при метастатическом уротелиальном раке. Онкоурология 2021;17(2):112–27. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-112-127.

Comparative pharmacoeconomic analysis of biologicals used for metastatic urothelial carcinoma

A.G. Tolkushin, E.A. Luchinin, M.E. Holownia-Voloskova

Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 30 Bol'shaya Tatarskaya St., Moscow 115184, Russia

Contacts: Aleksandr Gennad'evich Tolkushin tolkushin@inbox.ru

Objective: to determine the economic and clinical consequences of using atezolizumab in metastatic urothelial cancer compared with pembrolizumab and nivolumab.

Materials and methods. An assessment of the effectiveness and safety of medicines for urothelial cancer was carried out on the basis of a systematic search and review of clinical studies and an analysis of direct medical costs for medicines from public procurement in Moscow in 2019–2020 and information from official instructions for medical use.

Results. Systematic search identifies 4, 4 and 7 clinical trials of nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab, respectively, as well as 2 meta-analyses. The obtained data on the efficacy and safety did not allow us to identify greater

or lesser effective options. Calculation of cost of three months therapy revealed that the cost of atezolizumab (935 thousand rubles) is 7 % lower vs. pembrolizumab (1 million rubles) and 18 % lower vs. nivolumab (1,136 million rubles). Thus, when using atezolizumab instead of pembrolizumab or atezolizumab, budget savings may occur, or allowing additional therapy to be provided to every 14th or every 6th patient, respectively within fixed budget.

Conclusion. The use of atezolizumab in metastatic urothelial cancer led to budget savings or the possibility of additional treatment coverage with immuno-oncological therapy.

Key words: Pharmacoeconomic assessment, cost-effectiveness study, budget impact analysis, urothelial cancer of the bladder, cancer of the kidneys, cancer of the ureters, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab

For citation: Tolokushin A.G., Luchinin E.A., Holownia-Voloskova M.E. Comparative pharmacoeconomic analysis of biologicals used for metastatic urothelial carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):112–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-112-127.

Введение

Уротелиальный (переходно-клеточный) рак/карцинома — злокачественное новообразование из клеток уротелия, которое представляет собой полиморфную ткань, включающую элементы плоского и цилиндрического эпителия, неоднородно выстилающую мочевые пути от почечных чашечек до мочеиспускательного канала (уретры). Таким образом, уротелиальный рак может быть представлен злокачественными новообразованиями верхних мочевыводящих путей — почечных лоханок (С65 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), мочеточника (С66) и нижних мочевыводящих путей — мочевого пузыря (С67) и мочеиспускательного канала (С68.0).

Наиболее часто встречается рак мочевого пузыря (около 70 % всех злокачественных новообразований мочевыделительной системы), при этом данная опухоль является более изученной и менее агрессивной по сравнению с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей [1]. В частности, инвазивные формы рака в момент установления диагноза встречаются у 60 % пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей и у 15–25 % пациентов с раком мочевого пузыря [2, 3].

Рак мочевого пузыря занимает 11-е место по распространенности среди всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют более 550 тыс. новых случаев заболеваемости данной патологией [4], в 2012 г. этот показатель был на уровне 430 тыс. случаев [5]. Заболеваемость раком мочевого пузыря в России также продолжает расти, помимо этого, отмечен рост числа больных с поздними стадиями, что говорит о поздней диагностике заболевания [6]. Для патологии характерны низкие показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), а на лечение поздних форм рака мочевого пузыря выделяют значительные средства. В настоящий момент продолжаются активные исследования по выявлению факторов риска в целях усовершенствования методов диагностики и раннего лечения [7]. Пик заболеваемости приходится на возраст 70–90 лет, в 3 раза чаще рак

мочевого пузыря встречается у мужчин, чем у женщин [8, 9].

Переходно-клеточные карциномы часто бывают мультифокальными, причем 30–40 % пациентов при постановке диагноза имеют более одной опухоли. Характер роста переходно-клеточных карцином может быть папиллярным, сидячим или *in situ*. Наиболее распространенной локализацией метастазирования переходно-клеточного рака вне таза являются кости (35 %), из них 40 % случаев приходится на позвоночник [10]. В основном (70 %) встречается папиллярный тип переходно-клеточных карцином [11].

Наиболее часто используется классификация Всемирной организации здравоохранения 1973 г. для переходно-клеточных карцином (папиллома, G₁, G₂ или G₃), несмотря на то что она была заменена в 2004 г. [12] для папиллярных типов (папиллярные неоплазмы с низким злокачественным потенциалом, low grade и high grade папиллярная карцинома).

Переходно-клеточный рак очень трудно поддается лечению. Лечение его локализованной стадии заключается в хирургической резекции опухоли, но довольно часто встречаются рецидивы. Некоторым пациентам вводят в мочевой пузырь митомицин либо в разовой дозе в ближайшем послеоперационном периоде (в течение 24 ч), либо через несколько недель после операции в 6-дозовом режиме [13].

Локализованные/ранние переходно-клеточные карциномы также можно лечить аппликациями БЦЖ-вакцины (бацилла Кальметта—Герена) непосредственно в мочевой пузырь еженедельно в течение 6 нед (индукционный курс) или 3 нед (поддерживающая/бустерная доза). Побочные эффекты включают небольшую вероятность развития системного туберкулеза или сенсibilизации пациента к БЦЖ, вызывая тяжелую непереносимость и возможное уменьшение объема мочевого пузыря из-за рубцевания [14].

У пациентов с признаками ранней мышечной инвазии также может быть выполнено радикальное лечение в виде цистопростатэктомии, обычно с биопсией лимфатических узлов. У таких пациентов петля

кишечника часто используется для создания неопузыря либо подвздошного канала, которые действуют как место для хранения мочи, прежде чем она будет удалена из организма через уретру либо через уростому соответственно [15].

Схемы химиотерапии 1-й линии при прогрессирующем или метастатическом переходном-клеточном раке состоят из гемцитабина и цисплатина или комбинации метотрексата, винбластина, адриамицина и цисплатина [16]. Таксаны и винфлунин были использованы в качестве терапии 2-й линии (после прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии).

Иммунотерапия такими препаратами, как пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб, часто используется во 2-й линии при метастатической уротелиальной карциноме, которая прогрессирует, несмотря на терапию гемцитабином и цисплатином или комбинацией метотрексата, винбластина, адриамицина и цисплатина [17].

В последние годы начали развиваться новые стратегии лечения метастатического уротелиального рака, включающие традиционную химиотерапию, иммунотерапию и таргетное воздействие. С учетом множества недавно одобренных лекарственных агентов парадигма лечения продолжает меняться, при этом проводимые исследования направлены на то, чтобы наилучшим образом включить эти препараты в текущую хорошо налаженную систему терапии или в новые комбинации с другими методами лечения при разных стадиях заболевания. С учетом отсутствия прогностических данных на лечебный ответ продолжают исследования, направленные на разработку биомаркеров или молекулярных профилей, которые могут оптимизировать выбор лечения пациентов [18].

Материалы и методы

Исследование включало 2 основных этапа:

- обзор и анализ клинических исследований;
- анализ прямых медицинских затрат и оценка влияния использования атезолизумаба на бюджет льготного лекарственного обеспечения.

Цель обзора клинических исследований — определение клинических преимуществ рассматриваемых лекарственных препаратов (ЛП).

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- выполнить поиск проведенных клинических исследований и опубликованных результатов;
- определить уровни изученности ЛП в клинических исследованиях у пациентов с уротелиальным раком;
- оценить клинические исследования по уровню доказательности, практической ценности;
- кратко описать проведенные клинические исследования;
- рассмотреть полученные в клинических исследованиях результаты, в частности по критериям ОВ и ВБП;

- оценить сопоставимость клинических исследований между собой и определить их особенности;
- сделать заключение о сравнительной эффективности и безопасности.

На первом этапе обзора был проведен поиск клинических исследований рассматриваемых ЛП в терапии уротелиального рака.

Поиск клинических исследований проводили по 2 базам данных: MedLine/PubMed и ClinicalTrials.gov.

В потоковой диаграмме PRISMA (ниволумаб) (рис. 1) отражены процесс поиска и отбор публикаций по ключевым словам “nivolumab” и “urothelial carcinoma”. В базе PubMed было найдено 25 научных работ, на портале ClinicalTrials.gov — 8. После удаления повторов к оставшимся 25 публикациям был применен фильтр по типу публикации (клиническое исследование, рандомизированное клиническое исследование, обзор литературы), что сократило количество найденных работ до 11. Из них были исключены еще 7 публикаций по следующим критериям: немецкий язык — 1, не соответствующий протокол — 1, исследования маркеров — 1, иная нозология — 2, неоадьювантная терапия — 1, иной препарат — 1. Результатом отбора стали 4 полнотекстовые статьи, которые и были включены в анализ.

Аналогичным образом происходил отбор публикаций, посвященных пембролизумабу (рис. 2). По поисковому запросу в базе PubMed по ключевым словам “pembrolizumab” и “urothelial carcinoma” было найдено 77 публикаций. На портале ClinicalTrials.gov по тем же ключевым словам — 22 научные работы. После удаления повторов к оставшимся 77 был применен фильтр по типу публикации (клиническое исследование, рандомизированное клиническое исследование, обзор литературы), что сократило количество найденных публикаций до 20, 16 из которых были исключены по следующим критериям: немецкий язык — 2, нет интересующего показателя эффективности — 1, иная терапия (новая комбинация, иная нозология) — 4, неоадьювантная терапия — 1, не является клиническим исследованием — 8. Таким образом, для дальнейшего рассмотрения были отобраны 4 полнотекстовые статьи, которые включены в описание.

Для отбора публикаций, посвященных атезолизумабу, был сформирован поисковый запрос по ключевым словам “atezolizumab” и “urothelial carcinoma” (рис. 3). В базе PubMed было найдено 63 научные работы, на портале ClinicalTrials.gov — 15. После удаления повторов к оставшимся 63 был применен фильтр по типу публикации (клиническое исследование, рандомизированное клиническое исследование, обзор литературы), что сократило количество публикаций до 23, 16 из которых были исключены по следующим критериям: немецкий язык — 1, неоадьювантная терапия — 1, исследование прогностических факторов и/или маркеров — 3, неклинические исследования — 10, исследование

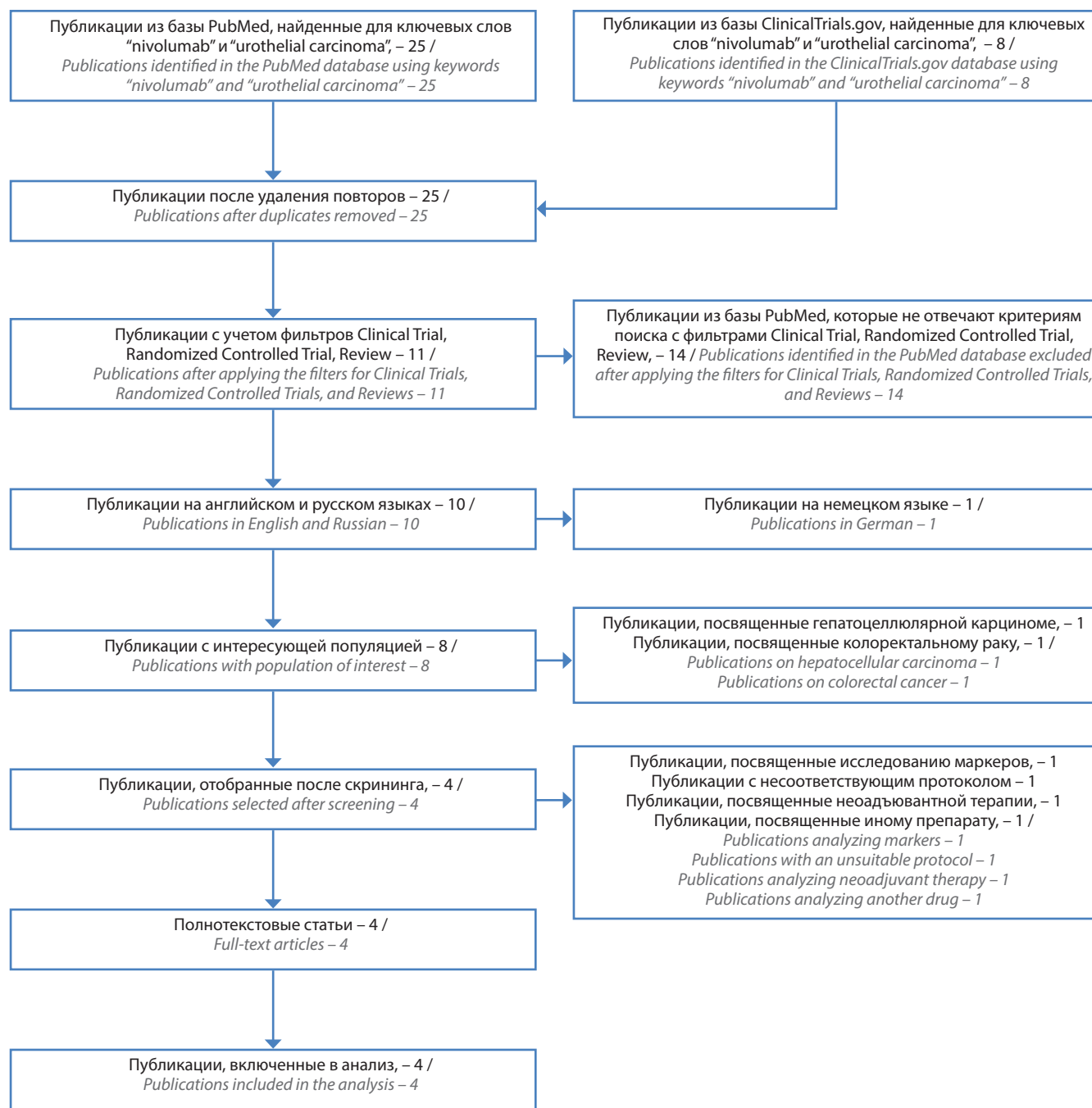


Рис. 1. Поточковая диаграмма (PRISMA) поиска, скрининга и отбора для анализа записей о проведенных клинических исследованиях ниволумаба при уротелиальном раке

Fig. 1. Flowchart (PRISMA) of search, screening, and selection of records of clinical trials analyzing the efficacy of nivolumab in patients with urothelial carcinoma

I фазы – 1. Таким образом, для дальнейшего рассмотрения было отобрано 7 полнотекстовых статей, которые включены в описание.

Цель анализа прямых медицинских затрат – определить размер экономии затрат бюджета в расчете на 1 пациента при использовании атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба.

Исходные данные о ценах: реальные цены ЛП в рамках закупок в г. Москве (данные Центра лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения г. Москвы). Режимы использования: официальные инструкции по применению.

На 1-м этапе анализа минимизации затрат определяли количество упаковок (флаконов) ЛП по формуле:

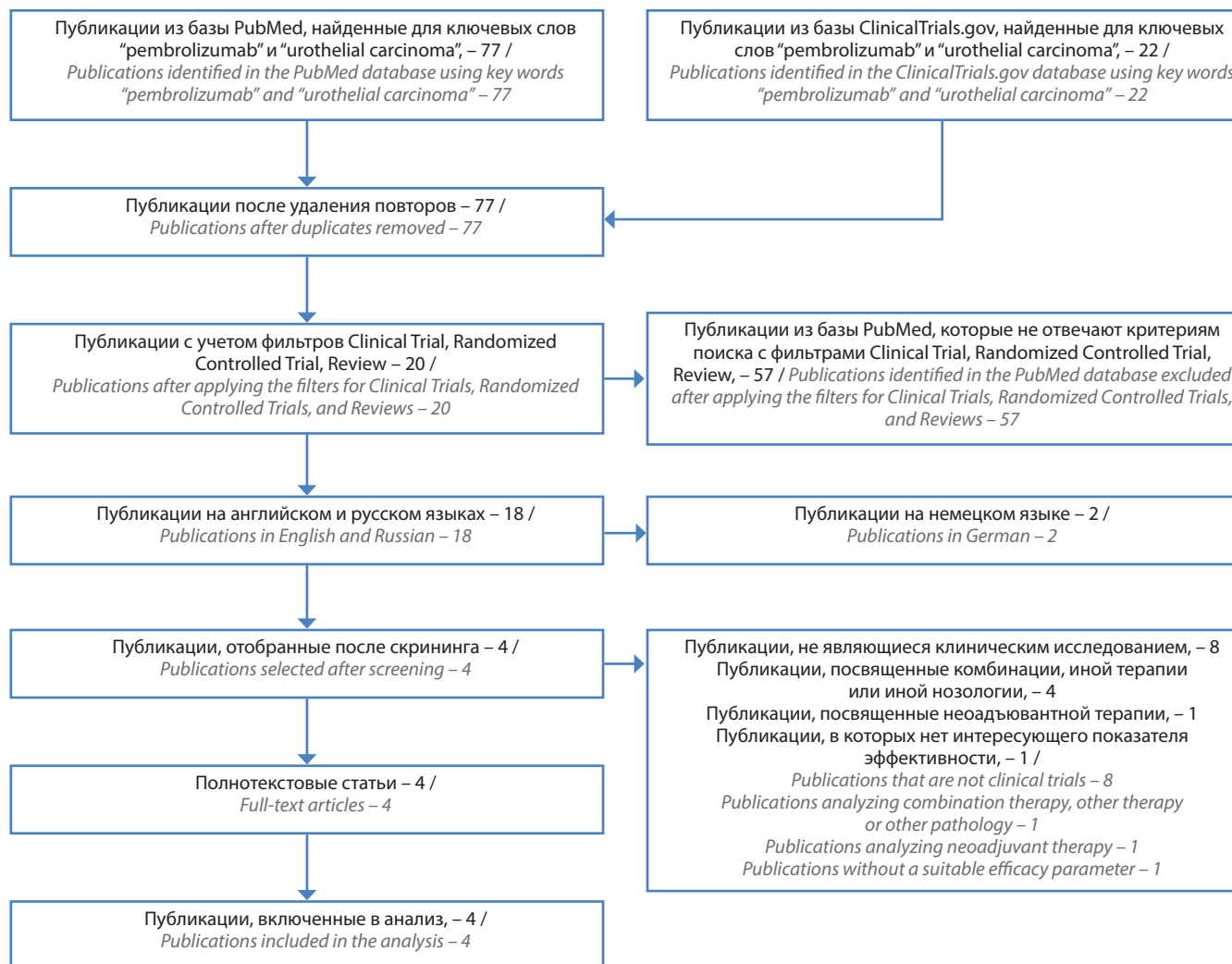


Рис. 2. Поточковая диаграмма (PRISMA) поиска, скрининга и отбора для анализа записей о проведенных клинических исследованиях пембролизумаба при уротелиальном раке

Fig. 2. Flowchart (PRISMA) of search, screening, and selection of records of clinical trials analyzing the efficacy of pembrolizumab in patients with urothelial carcinoma

$$K = \frac{D}{d} \times \frac{T}{t},$$

где К — количество упаковок; D — разовая доза (мг); d — доза (мг) в упаковке/флаконе; T — временной горизонт/длительность терапии (нед); t — временной интервал между приемом разовых доз (нед).

При расчете разовой дозы в случаях дозирования на единицу массы тела пациента в качестве средней массы тела принимали значение 75 кг.

Продолжительность курса терапии: использовали значение 3 мес в качестве эквивалентного. Этот временной горизонт анализа минимизации затрат был определен на основании данных о ВБП, отмеченных в ходе обзора клинических исследований. При этом

реальные значения ВБП в клинических исследованиях существенно колебались.

Допущение: ЛП предоставляются пациентам таким образом, что имеется возможность использования флакона без остатка (разделение содержимого).

На 2-м этапе анализа определяли цены ЛП. Цены получены из Государственного реестра цен на жизненно необходимые и важнейшие ЛП. Для ниволумаба имелось 2 дозировки (100 и 40 мг в упаковке/флаконе), однако стоимость одного условного миллиграмма действующего вещества была сопоставима (868,8 руб.) поэтому для расчетов использовали упаковку по 100 мг.

На заключительном этапе анализа минимизации затрат рассчитывали суммы экономии затрат при применении атезолизумаба вместо других ЛП, а также процент экономии затрат, достижимый при такой замене.

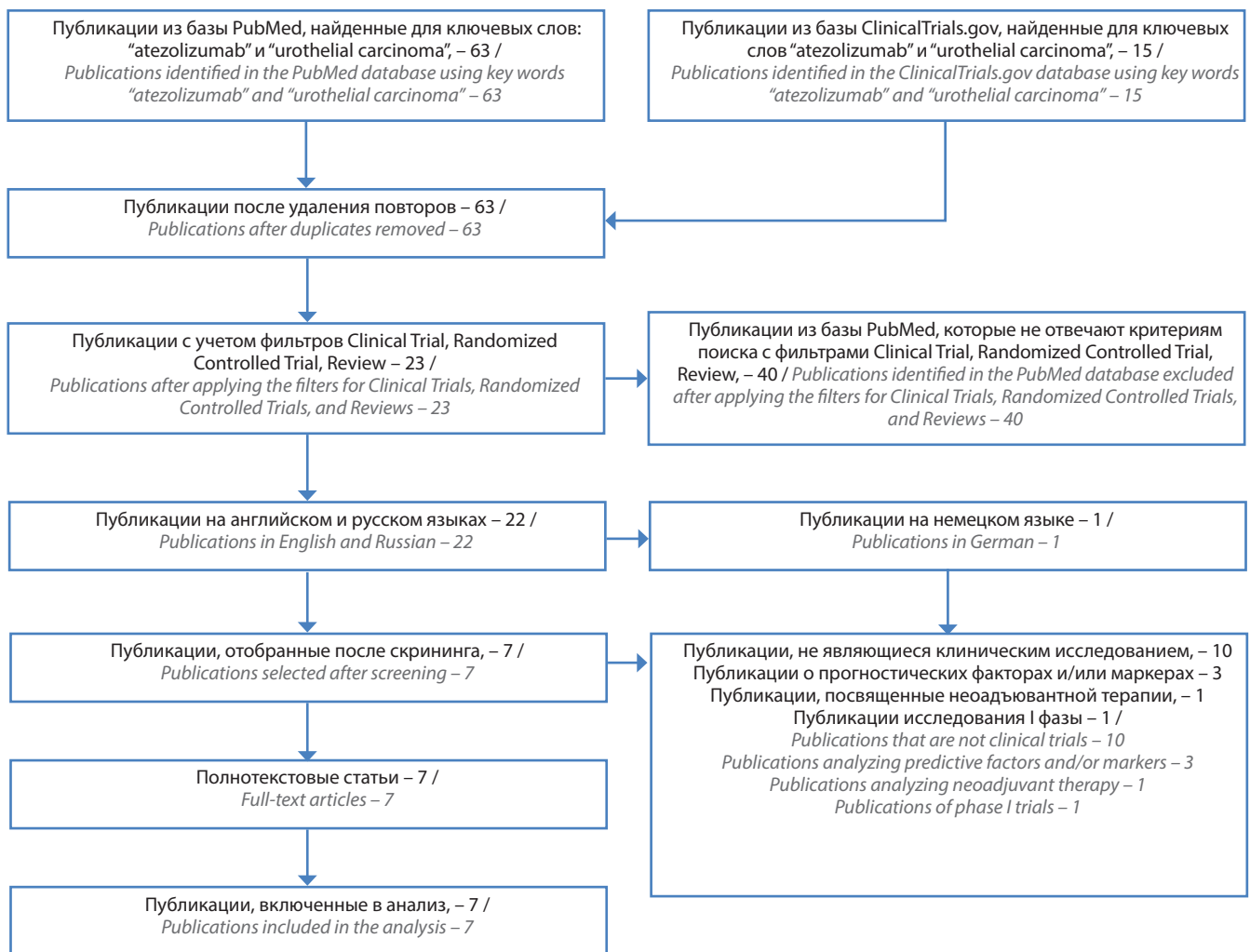


Рис. 3. Поточковая диаграмма (PRISMA) поиска, скрининга и отбора для анализа записей о проведенных клинических исследованиях атезолизумаба при уротелиальном раке
Fig. 3. Flowchart (PRISMA) of search, screening, and selection of records of clinical trials analyzing the efficacy of atezolizumab in patients with urothelial carcinoma

Результаты и обсуждение

Обзор клинических исследований

В результате поиска литературы и отбора было выявлено 4 работы, отражающие клинические исследования **ниволумаба** при уротелиальном раке, причем 2 из них — описание рандомизированных контролируемых исследований CheckMate032 и CheckMate275, 2 — описание продленного наблюдения за пациентами, включенными в эти рандомизированные контролируемые исследования.

В открытое клиническое исследование CheckMate032 (ClinicalTrials.gov — NCT01928394) [19] были включены взрослые пациенты (в возрасте ≥ 18 лет) с уротелиальной карциномой почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала в 16 центрах Финляндии, Германии, Испании, Великобритании и США в независимости от наличия экспрессии PD-L1.

При этом уровни экспрессии были оценены ретроспективно. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или прекращения лечения из-за неприемлемой токсичности либо по другим причинам, определенным протоколом, в зависимости от того, что произошло позже. Первичной конечной точкой был объективный ответ опухоли на проводимую терапию, оцениваемый исследователями. Общее число включенных пациентов составило 86, 78 из них получили по крайней мере 1 дозу препарата.

На момент обработки данных минимальный период наблюдения за пациентами составил 9 мес. Подтвержденный исследователями объективный ответ был достигнут у 19 (24,4 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 15,3–35,4) из 78 пациентов. Нежелательные явления

(НЯ) III–IV степени тяжести, связанные с лечением, имели место у 17 (22 %) из 78 пациентов. Наиболее распространенными НЯ были повышение уровней липазы (4 (5,1 %)), амилазы (3 (3,8 %)), усталость, макулопапулярная сыпь, одышка, снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов (по 2 (3 %)). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 36 (46,2 %) из 78 пациентов. Из 78 пациентов 2 (2,6 %) прекратили лечение из-за связанных с терапией НЯ (пневмонит IV степени и тромбоцитопения IV степени), впоследствии эти больные умерли. Таким образом, монотерапия ниволумабом была связана со значительным и длительным клиническим ответом, управляемым профилем безопасности у ранее леченых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой.

Результаты продленного наблюдения за пациентами, включенными в исследование CheckMate032, были опубликованы в 2019 г. [20]. При этом помимо пациентов, получающих ниволумаб в монорежиме (группа NIVO3), часть пациентов были рандомизированы в группы комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб. Ипилимуаб назначали в дозе 1 мг/кг (группа NIVO3 + IPI1), а также в дозе 3 мг/кг, но в этом случае доза ниволумаба была снижена до 1 мг/кг (группа NIVO1 + IPI3). Пациенты этих групп после 4 доз комбинации в режиме 1 раз в 3 нед переходили на монотерапию ниволумабом в стандартном режиме (3 мг/кг 1 раз в 2 нед). В группу NIVO3 вошли 78 пациентов (минимальная продолжительность наблюдения за пациентами — от 37,7 мес), в группу NIVO3 + IPI1 — 104 пациента (наблюдение — от 38,8 мес), в группу NIVO1 + IPI3 — 92 пациента (наблюдение — от 7,9 мес). Частота ответов на терапию, оцененная с применением критериев RECIST v1.1 [21], составила 25,6; 26,9 и 38,0 % в группах NIVO3, NIVO3 + IPI1 и NIVO1 + IPI3 соответственно. Средняя продолжительность ответа составила >22 мес во всех группах. НЯ III–IV степени, связанные с лечением, наблюдались у 21 (26,9 %), 32 (30,8 %) и 36 (39,1 %) пациентов групп NIVO3, NIVO3 + IPI1 и NIVO1 + IPI3 соответственно. Пневмонит V степени, связанный с лечением, возник в группах NIVO3 и NIVO3 + IPI1 по 1 случаю. Результаты продленного наблюдения за пациентами, у которых был использован ниволумаб, продемонстрировали его устойчивую противоопухолевую активность как в монотерапии, так и в комбинации с ипилимуабом. В группе NIVO1 + IPI3 обнаружена наибольшая противоопухолевая активность.

Другое крупное клиническое исследование ниволумаба при уротелиальном раке — CheckMate275 (ClinicalTrials.gov — NCT02387996) [22]. В это исследование были включены взрослые пациенты (в возрасте ≥18 лет) со статусом ECOG 0–1, с метастатической или хирургически нерезектабельной уротелиальной

карциномой, которая прогрессировала или рецидивировала, несмотря на предыдущее лечение по крайней мере одним режимом химиотерапии на основе платины. Первичной конечной точкой был общий объективный ответ, а также объективный ответ отдельно у пациентов с опухолями, экспрессирующими PD-L1 (≥5 и ≥1 %). Всего в исследование были включены 270 пациентов из 63 центров в 11 странах, которые получали ниволумаб. Медиана наблюдения составила 7,00 (2,96–8,77) мес. Подтвержденный объективный ответ был достигнут у 52 (19,6 %; 95 % ДИ 15,0–24,9) из 265 релевантных пациентов, а также:

- у 23 (28,4 %; 95 % ДИ 18,9–39,5) из 81 пациента с экспрессией PD-L1 ≥5 %;
- у 29 (23,8 %; 95 % ДИ 16,5–32,3) из 122 пациентов с экспрессией PD-L1 ≥1 %;
- у 23 (16,1 %; 95 % ДИ 10,5–23,1) из 143 пациентов с экспрессией PD-L1 <1 %.

Связанные с лечением НЯ III–IV степени тяжести имели место у 48 (18 %) из 270 пациентов. Чаще всего регистрировали усталость III степени и диарею, которые возникли у 5 пациентов. С проводимой терапией были ассоциированы 3 летальных исхода (пневмонит, острая дыхательная недостаточность и сердечно-сосудистая недостаточность). Монотерапия ниволумабом обеспечивала значимую клиническую эффективность, независимо от экспрессии PD-L1, и была связана с приемлемым профилем безопасности у ранее леченых пациентов с метастатической или хирургически нерезектабельной уротелиальной карциномой.

В продолжение этого исследования в 2019 г. были опубликованы результаты двухлетнего анализа с дополнительным выделением субпопуляции пациентов из Японии [23], а также анализа дополнительных критериев эффективности во взаимосвязи с анализом биомаркеров [24].

В двухлетнем анализе первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа, подтвержденная слепым независимым исследовательским комитетом по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1). Вторичные конечные точки включали ВБП, также оцениваемую независимым комитетом, и ОВ. Минимальный срок наблюдения составил 33,7 мес. В этот анализ были включены 270 пациентов. В общей популяции частота объективного ответа на терапию соответственно составила 20,4 %; медиана ВБП — 1,9 (95 % ДИ 1,9–2,3), медиана ОВ — 8,6 (95 % ДИ 6,1–11,3). НЯ III–IV степени тяжести, связанные с лечением, имели место у 61 (22,6 %) пациента из общей популяции. В целом ниволумаб продолжает оставаться эффективным в долгосрочной перспективе.

Эффективность и безопасность **пембролизумаба** были изучены отдельно при его применении во 2-й линии терапии (KEYNOTE-045), а также в 1-й линии (KEYNOTE-052).

В открытое международное исследование III фазы KEYNOTE-045 (ClinicalTrials.gov — NCT02256436) [25] были включены 542 пациента с прогрессирующим рецидивирующим уротелиальным раком, которые получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед ($n = 270$) или химиотерапию на выбор: паклитаксел (175 мг/м² 1 раз в 3 нед), доцетаксел (75 мг/м² 1 раз в 3 нед) или винфлулин (320 мг/м² 1 раз в 3 нед) ($n = 272$). Первичными конечными точками были ОВ и ВБП (по критериям RECIST v1.1), которые оценивались среди всех пациентов и среди пациентов с экспрессией PD-L1 (по проценту PD-L1-экспрессирующих опухолевых и инфильтрирующих иммунных клеток относительно общего числа опухолевых клеток) ≥ 10 %. Медиана ОВ в общей популяции составила 10,3 мес (95 % ДИ 8,0–11,8) в группе пембролизумаба по сравнению с 7,4 мес (95 % ДИ 6,1–8,3) в группе химиотерапии (отношение рисков (ОР) смерти 0,73; 95 % ДИ 0,59–0,91; $p = 0,002$). Медиана ОВ среди пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 10 % составила 8,0 мес (95 % ДИ 5,0–12,3) в группе пембролизумаба по сравнению с 5,2 мес (95 % ДИ 4,0–7,4) в группе химиотерапии (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,37–0,88; $p = 0,005$). Не выявлено достоверной межгрупповой разницы в продолжительности ВБП в общей популяции (ОР смерти или прогрессирования заболевания 0,98; 95 % ДИ 0,81–1,19; $p = 0,42$), а также среди пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 10 % (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,61–1,28; $p = 0,24$). В группе пембролизумаба было зарегистрировано меньше связанных с лечением НЯ любой степени тяжести, чем в группе химиотерапии (60,9 % против 90,2 %). Кроме этого, в группе пембролизумаба было зарегистрировано меньше НЯ III, IV или V степеней тяжести, чем в группе химиотерапии (15,0 % против 49,4 %). Таким образом, пембролизумаб ассоциировался со значительно более длительной ОВ и более низкой частотой побочных эффектов, связанных с лечением, чем химиотерапия в качестве лечения 2-й линии при платинорезистентной прогрессирующей уротелиальной карциноме.

Результаты последующего долгосрочного (медиана 27,7 мес) наблюдения за пациентами, включенными в исследование KEYNOTE-045, представлены отдельно [26]. Медианы 1- и 2-летней ОВ были выше при применении пембролизумаба (44,2 и 26,9 % соответственно), чем химиотерапии (29,8 и 14,3 % соответственно). Показатели ВБП не различались между группами лечения, однако 1- и 2-летние показатели ВБП были выше при применении пембролизумаба. Объективная частота ответов также была выше при использовании пембролизумаба (21,1 % против 11,0 %). Пембролизумаб по сравнению с химиотерапией имел более низкую вероятность связанных с лечением НЯ любой степени (62,0 % против 90,6 %) и степени \geq III (16,5 % против 50,2 %).

Пембролизумаб также был исследован при назначении в 1-й линии терапии в случаях непереносимости

платиносодержащих ЛП, например по причине дисфункции почек (ClinicalTrials.gov — NCT02335424; KEYNOTE-052) [27]. Пациенты получали внутривенно пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед. Первичной конечной точкой был объективный ответ (доля пациентов, достигших полного или частичного ответа) у всех пациентов и у пациентов со статусом экспрессии PD-L1. Экспрессию PD-L1 оценивали в опухолевых и иммунных клетках из биоптатов опухоли, полученных при включении в исследование. Активность и безопасность были проанализированы у всех пациентов, получавших хотя бы 1 дозу пембролизумаба.

В исследование были включены 374 пациента, и 370 пациентов получили по крайней мере 1 дозу пембролизумаба. Частота объективного ответа на терапию составила 24 % (89 из 370 пациентов; 95 % ДИ 20–29 %). Экспрессия PD-L1 на уровне 10 % точки отсечения была связана с более высокой частотой ответа на терапию пембролизумабом. В случае экспрессии PD-L1 ≥ 10 % частота объективного ответа составила 38 % (42 из 110 пациентов; 95 % ДИ 29–48 %). Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести, связанными с лечением, были усталость (2 %), повышение уровня щелочной фосфатазы (1 %), колит и мышечная слабость (1 %). Серьезные НЯ, связанные с лечением, имели 36 (10 %) из 370 пациентов. Среди 370 пациентов 17 (5 %) больных умерли от НЯ, не связанных с лечением, и 1 пациент умер от НЯ, связанных с лечением (миозит в дополнение к тиреоидиту III степени, гепатиту III степени, пневмонии III степени и миокардиту IV степени). Полученные результаты позволили сделать заключение о перспективности использования пембролизумаба у пациентов с раком уротелия, которым химиотерапия не показана.

Атезолизумаб был изучен в нескольких клинических исследованиях.

В 1-й линии атезолизумаб был рассмотрен у ранее не леченых пациентов и пациентов, которым не показан цисплатин, в клиническом исследовании IMvigor210 — когорта 1 (ClinicalTrials.gov — NCT02951767) [28]. Медиана ОВ составила 16,3 мес при лечении атезолизумабом ($n = 119$). Частота общего ответа достигла 24 % в общей популяции пациентов (95 % ДИ 16–32), а полного ответа — 8 %. Медиана длительности ответа не была достигнута на момент среза данных 29,3 мес (30,4 — не достигнуто), демонстрируя длительные эффекты с препаратом атезолизумаб. Двухлетняя выживаемость пациентов составила 41 %.

После завершения исследования эффективности и безопасности атезолизумаба у пациентов, получавших препараты платины для терапии местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (IMvigor210), пациенты могли продолжать прием атезолизумаба. Пациенты, которые продолжали прием атезолизумаба, несмотря на прогрессию опухоли, были описаны отдельно [29]. Всего были

проанализированы данные 220 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания. Из них 137 продолжали прием атезолизумаба, 19 получали другую системную терапию и 64 не получали дальнейшей системной терапии. По сравнению с теми, кто прекратил прием атезолизумаба, пациенты, продолжающие лечение атезолизумабом после прогрессирования заболевания, с большей вероятностью имели исходный статус ECOG 0 (43,1 % против 31,3 %), с меньшей вероятностью имели исходные метастазы в печени (27,0 % против 41,0 %) и с большей вероятностью имели начальный ответ на терапию атезолизумабом (11,7 % против 1,2 %). У 5 (3,6 %) пациентов, продолжавших прием атезолизумаба после прогрессирования заболевания, наблюдался ответ на терапию. Медиана ОВ после прогрессирования составила 8,6 мес у пациентов, продолжавших лечение атезолизумабом, 6,8 мес у пациентов, получавших другое лечение, и 1,2 мес у пациентов, не получавших дальнейшего лечения. Частота НЯ в целом была одинаковой до и после прогрессирования заболевания.

Еще одно крупное ($n = 1213$) клиническое исследование, в котором атезолизумаб был рассмотрен в качестве 1-й линии терапии в комбинации с химиотерапией, — IMvigor130 (ClinicalTrials.gov — NCT02807636) — многоцентровое (221 центр из 35 стран) плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы [30]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: группа А — атезолизумаб + химиотерапия на основе платины ($n = 451$); группа В — монотерапия атезолизумабом ($n = 362$); группа С — плацебо + химиотерапия на основе платины ($n = 400$). Пациенты получали 21-дневные циклы гемцитабина (1000 мг/м^2 площади поверхности тела, внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого цикла) + карбоплатин (площадь под кривой $4 \times 5 \text{ мг/мл}$ в мин, внутривенно) либо цисплатин (70 мг/м^2 площади поверхности тела, внутривенно) в 1-й день каждого цикла с атезолизумабом (1200 мг , внутривенно в 1-й день каждого цикла), либо плацебо. Пациенты группы В получали 1200 мг атезолизумаба, вводимого внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Медиана ОВ составила 16,0 (95 % ДИ 13,9–18,9) мес в группе А по сравнению с 13,4 (95 % ДИ 12,0–15,2) мес в группе С. Медиана ВБП была статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (на момент отсечения данных для представления 11,8 мес) и составила 8,2 мес (95 % ДИ 6,5–8,3) в группе А и 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) в группе С (стратифицированное ОР 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96; $p = 0,007$). Медиана ОВ составила 15,7 (95 % ДИ 13,1–17,8) мес в группе В против 13,1 (95 % ДИ 11,7–15,1) мес в группе С (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,83–1,24). Частота общего ответа в группе монотерапии при экспрессии PD-L1 (IC2/3) составила 39 %, медиана ОВ на период анализа не была достигнута (95 % ДИ 17,7–не достигнуто). НЯ, которые привели к отмене любого препарата, имели место

у 156 (34 %) пациентов группы А, у 22 (6 %) пациентов группы В и у 132 (34 %) пациентов группы С. Связанные с лечением НЯ III–IV степени тяжести были зафиксированы у 367 (81 %) пациентов группы А, у 315 (81 %) пациентов группы С и у 54 (15 %) пациентов группы В, демонстрируя, что комбинирование атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией не увеличивает токсичность такого подхода по сравнению со стандартным. Монотерапия препаратом атезолизумаб подтвердила известный профиль безопасности, характерный для препарата атезолизумаб.

Также было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы IMvigor211 (ClinicalTrials.gov — NCT02302807) в 217 центрах [31], в котором пациенты (в возрасте ≥ 18 лет) с метастатической уротелиальной карциномой, с прогрессированием после химиотерапии на основе платины были рандомизированы (1:1) для получения атезолизумаба 1200 мг либо химиотерапии (на выбор лечащего врача предложены: винфлуниин 320 мг/м^2 , паклитаксел 175 мг/м^2 или доцетаксел 75 мг/м^2) внутривенно каждые 3 нед. Рандомизация была стратифицирована по экспрессии PD-L1 (< 1 % (IC0), от ≥ 1 до < 5 % (IC1), а также ≥ 5 % (IC2/3) опухольинфильтрирующих иммунных клеток), типу химиотерапии (винфлуниин или таксаны), метастазам в печени (наличие или отсутствие) и количеству прогностических факторов (отсутствие, наличие 1, 2 или 3). Всего в исследование был включен 931 пациент. В популяции IC2/3 ($n = 234$) ОВ достоверно не различалась между группами атезолизумаба и химиотерапии (медиана 11,1 мес (95 % ДИ 8,6–15,4) против 10,6 мес (95 % ДИ 8,4–12,2); стратифицированное ОР 0,87; 95 % ДИ 0,64–1,17; $p = 0,41$), что не допускает их дальнейшего формального статистического анализа. Подтвержденные показатели объективного ответа были сходны между группами лечения в популяции IC2/3: объективный ответ имели 26 (23 %) из 113 пациентов группы атезолизумаба по сравнению с 25 (21,6 %) из 116 пациентов группы химиотерапии. Продолжительность ответа была численно больше в группе атезолизумаба, чем в группе химиотерапии (медиана 15,9 мес (95 % ДИ 10,4–не достигнуто) против 8,3 мес (95 % ДИ 5,6–13,2)). У пациентов, получавших атезолизумаб, было зарегистрировано значимо меньше НЯ III–IV степени тяжести, связанных с лечением, чем у тех, кто получал химиотерапию (99 (22 %) из 459 против 190 (43 %) из 443 пациентов), и вдвое меньше НЯ, приводящих к прекращению лечения (43 (9 %) против 79 (18 %) пациентов).

В другом клиническом исследовании атезолизумаб был изучен у сильно предлеченных пациентов (в качестве 3-й и более поздних линий терапии). Медиана наблюдения — 37,8 (0,7–44,4) мес. В исследование были включены 95 пациентов. Атезолизумаб в качестве терапии 3-й линии или выше получали 45 (47 %) пациентов.

пациентов. Связанные с лечением НЯ III–IV степени тяжести, в основном в течение 1-го года лечения, отмечены у 9 (9 %) пациентов; в дальнейшем серьезных НЯ не наблюдалось. По причине НЯ прекратил лечение 1 (1 %) пациент. Случаев смерти, связанных с лечением, не было. Ответ на терапию наблюдали у 26 % (95 % ДИ 18–36 %) пациентов. Медиана продолжительности ответа составила 22,1 мес (от 2,8 до >41,0 мес). Медиана ВБП составила 2,7 мес (95 % ДИ 1,4–4,3 мес); медиана ОВ – 10,1 мес (95 % ДИ 7,3–17,0 мес); 3-летняя ОВ – 27 % (95 % ДИ 17–36 %). Ответ наблюдался у 40 % (95 % ДИ 26–55 %; $n = 40$) и 11 % (95 % ДИ 4–25 %; $n = 44$) пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5 % на опухольинфильтрирующих иммунных клетках (IC2/3) или < 5 % (IC0/1) соответственно. Медиана ОВ у пациентов с IC2/3 и IC0/1 составила 14,6 мес (95 % ДИ от 9,0 мес до не поддающихся оценке) и 7,6 мес (95 % ДИ 4,7–13,9 мес) соответственно [32].

Атезолизумаб также был изучен в качестве 2-й линии терапии после прогрессирования опухоли на фоне применения платиносодержащих схем химиотерапии у пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) с неоперабельной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой (ClinicalTrials.gov – NCT02108652) [33]. Пациенты получали внутривенно атезолизумаб 1200 мг каждые 3 нед. В исследование были включены 315 пациентов. Из них 310 пациентов получали лечение атезолизумабом (5 включенных в исследование пациентов позже не соответствовали критериям и не получали исследуемый препарат). Состояние экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих иммунных клетках (ICs) в микроокружении опухоли определялось процентом PD-L1-положительных иммунных клеток: IC0 (< 1 %), IC1 (≥ 1 %, но < 5 %) и IC2/3 (≥ 5 %). Первичный анализ (отсечение данных 5 мая 2015 г.) показал, что по сравнению с историческим контролем общая частота ответа составила 10 %, лечение атезолизумабом привело к значительному увеличению объективной частоты ответа по критериям RECIST v1.1 для каждой заранее определенной группы иммунных клеток (IC2/3: 27 % (95 % ДИ 19–37); $p < 0,0001$; IC1/2/3: 18 % (95 % ДИ 13–24); $p = 0,0004$) и у всех пациентов (15 % (95 % ДИ 11–20); $p = 0,0058$). При более длительном наблюдении частота объективного ответа составила 28 % (95 % ДИ 19–38) в группе IC2/3, 19 % (95 % ДИ 14–25) в группе IC1/2/3 и 16 % (95 % ДИ 12–20) в целом у всех 310 пациентов. При медиане наблюдения 11,7 мес (95 % ДИ 11,4–12,2) текущие ответы были зафиксированы у 38 (84 %) из 45 респондентов. Повышенные уровни экспрессии PD-L1 на иммунных клетках были связаны с повышенным ответом. Дополнительный анализ результатов исследования показал, что TCGA и мутационная нагрузка независимо предсказывают ответ на терапию атезолизумабом. Связанные с лечением НЯ III–IV степени, из которых усталость была наиболее

распространенным (у 5 (2 %) пациентов), имели место у 50 (16 %) из 310 пролеченных пациентов. У 15 (5 %) из 310 пациентов наблюдались иммуноопосредованные НЯ III–IV степени, причем наиболее частыми были пневмонит, повышение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, сыпь и одышка. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая смерти, связанного с лечением.

Систематические обзоры и метаанализы. Один из наиболее целостных обзоров клинических исследований рассматриваемых препаратов был опубликован в 2018 г. [34]. В этом обзоре обобщены самые последние данные об одобренных ингибиторах контрольных точек, используемых в настоящее время для лечения прогрессирующего рака мочевого пузыря. Подробно рассмотрены ранние и поздние фазы испытаний 5 ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб (дурвалумаб и авелумаб не имеют регистрации по данным показаниям на территории России)) при распространенном раке мочевого пузыря. Этот обзор также описывает потенциальное применение ингибиторов PD-1/PD-L1 в адьювантных и неоадьювантных режимах при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, а также при лучевой терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В результате систематического анализа авторами выявлено, что рассмотренные ингибиторы контрольных точек (ингибиторы PD-1 и PD-L1) имеют сходные профили эффективности и безопасности при метастатическом платинорефрактерном раке мочевого пузыря, но различаются по дозе, частоте необходимого применения и стоимости. Например, по показателю, который наиболее часто оценивается в клинических исследованиях, — частоте объективного ответа на проводимую терапию — рассматриваемые ЛП не различались (рис. 4). Однако только пембролизумаб показал превосходство над стандартной химиотерапией в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы. Авторы акцентируют на отсутствии консенсуса относительно полезности тестирования PD-L1 в качестве прогностического биомаркера, поскольку у пациентов без экспрессии PD-L1 также получены сведения об эффективности рассматриваемых ЛП.

Еще один крупный метаанализ проводился в целях сравнительного изучения безопасности ингибиторов иммунных контрольных точек (ингибиторов PD-1 и PD-L1). По данным метаанализа 125 клинических исследований, включившего 20128 пациентов, применение ингибиторов PD-1 было связано с более высокой частотой НЯ III степени тяжести и более по сравнению с терапией ингибиторами PD-L1. Риск развития НЯ III степени тяжести и выше на фоне терапии ингибиторами PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) на 58 % выше (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,00–2,54), чем при использовании ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) [35].

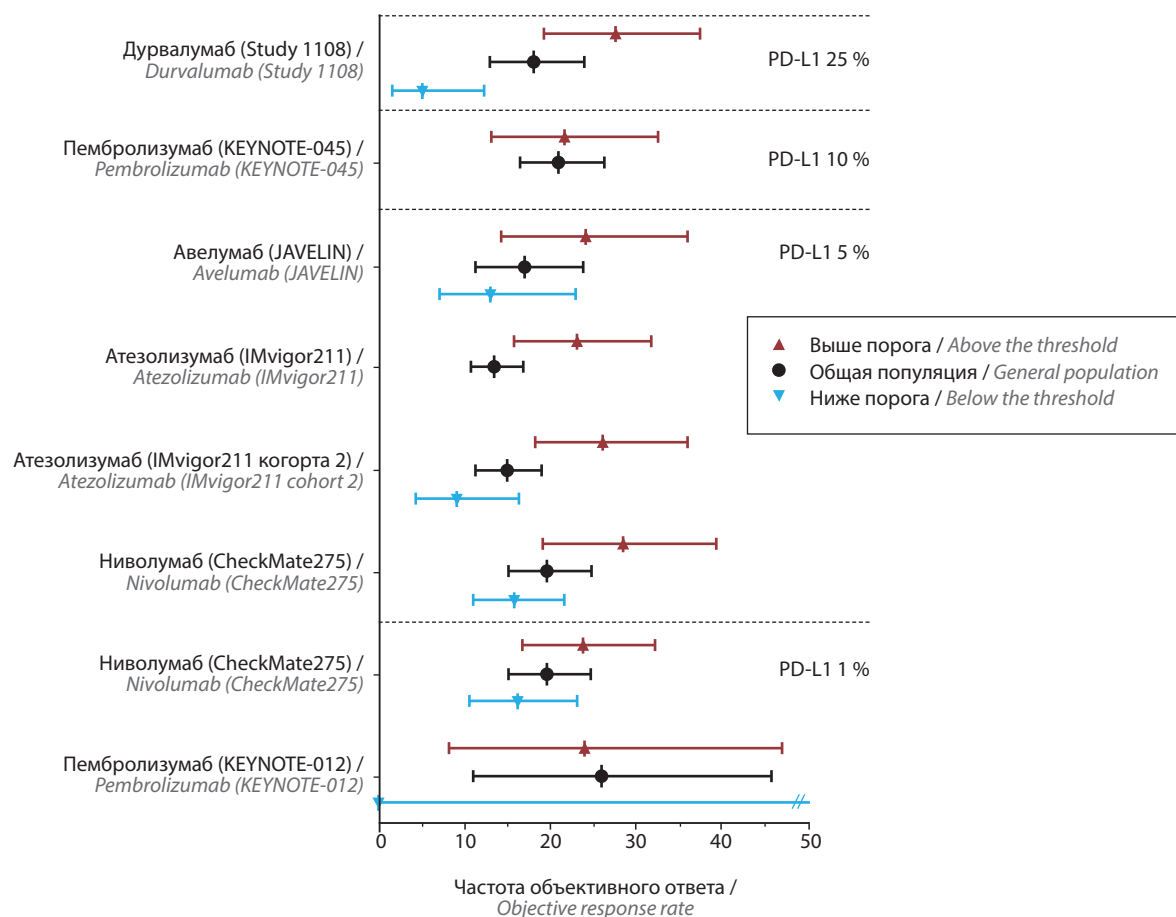


Рис. 4. Результаты сравнительной оценки лекарственных препаратов по критерию частоты объективного ответа с порогом отсечения уровня экспрессии PD-L1 (из источника [34])

Fig. 4. Results of comparison of drugs by their objective response rates with a cutoff value for PD-L1 expression (from the source [34])

В результате проведенного обзора клинических исследований рассматриваемых ЛП сделано заключение об отсутствии возможности сопоставления их результатов непосредственно (табл. 1). При этом полученные в клинических исследованиях показатели выживаемости могут быть рассмотрены отдельно. Метаанализы продемонстрировали сопоставимую эффективность ингибиторов PD-1 и PD-L1 при лучшей переносимости и безопасности ингибиторов PD-L1.

Анализ минимизации затрат

В результате расчета количества упаковок выявлено, что на 3-месячный курс терапии необходимо 4,33; 6,50 и 14,625 упаковки атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба соответственно. Регистрационные цены упаковок — 215 930, 154 977 и 77 691 руб./упаковка соответственно. Сумма затрат бюджета составила 934 977, 1 007 353 и 1 136 235 руб. соответственно (табл. 2).

Экономия затрат при применении атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба в расчете

на 3 мес терапии составила 72 376,46 и 201 258,70 руб. соответственно. Таким образом, сумма прямых медицинских затрат бюджета на эквивалентную курсовую дозу сократилась на 7 и 18 % соответственно. При условии фиксированного бюджетного финансирования за указанный временной интервал при применении атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба может быть пролечено соответственно 7 и 18 пациентов на 100 пациентов. Таким образом, каждый 14-й пациент или каждый 6-й пациент может быть пролечен дополнительно в рамках фиксированного выделенного бюджета.

Оценка влияния использования атезолизумаба на бюджет лекарственного обеспечения (на примере г. Москвы).

В условиях реальной клинической практики возможен постепенный переход от применения одного препарата к использованию другого.

Для исходного (базового) сценария оценки влияния на бюджет размер целевой популяции пациентов

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в рассмотренные клинические исследования
Table 1. Characteristics of patients included in the clinical trials analyzed

Препарат Drug	Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	Статус по шкале ECOG, n (%) ECOG performance status, n (%)				Уровень экспрессии PD-L1, n (%) PD-L1 expression level, n (%)			Первичная локализация опухоли, n (%) Primary tumor location, n (%)		Метастазирование, n (%) Metastasis, n (%)	Локализация метастазов, n (%) Location of metastases, n (%)		
				0	1	2	3	IC0	IC1	IC2/3	верхние мочевыводящие пути upper urinary tract	нижние мочевыводящие пути lower urinary tract		только лимфатические узлы only lymph nodes	висцеральная локализация visceral metastases	печень liver
Пембролизумаб Pembrolizumab	A. Balar et al., 2017 [27]	370	74 (34–94)	80 (22)	133 (36)	156 (42)	1 (<1)	–	–	–	69 (19)	300 (81)	–	51 (14)	315 (85)	78 (21)
	J. Bellmunt et al., 2017 [25]	270	67 (29–88)	119 (44,1)	143 (53,0)	2 (0,7)	6 (2,2)	–	–	–	–	232 (85,9)	–	–	240/269 (89,2)	91/270 (33,7)
Атезолизумаб Atezolizumab	M. Gasky et al., 2020 (IMvigor130) [30]	362	67 (32–74)	157 (43)	174 (48)	31 (9)	–	114 (31)	160 (44)	88 (24)	89 (25)	271 (75)	319 (88)	70 (19)	201 (56)	85 (23)
	T. Powles et al., 2018 (IMvigor211) [31]	467	67 (33–88)	218 (47)	249 (53)	–	–	–	–	116 (24)	126 (27)	333 (71)	425 (91)	54 (12)	361 (77)	138 (30)
	A. Balar et al., 2017 [28]	119	73 (51–92)	–	–	24 (20)	–	39 (33)	48 (40)	32 (27)	33 (28)	85 (71)	110 (92)	31 (26)	78 (66)	25 (21)
Ниволумаб Nivolumab	J. Rosenberg et al., 2016 [33]	310	66 (32–91)	117 (38)	193 (62)	–	–	103 (33)	107 (34)	100 (32)	65 (21)	235 (76)	–	43 (14)	243 (78)	96 (31)
	P. Sharma et al., 2016 [19]	78	65,5 (31–85)	42 (54)	36 (46)	–	–	42 (62,7)	11 (16,4)	14 (20,9)	–	–	–	13 (17)	61 (78)	20 (26)
	P. Sharma et al., 2017 [22]	270	66 (38–90)	145 (54)	125 (46)	–	–	143 (54)	41 (15,5)	81 (30,5)	–	–	–	43 (16)	227 (84)	75 (28)

Таблица 2. Исходные данные и результаты расчета анализа минимизации затрат

Table 2. Baseline parameters and results of cost-minimization analysis

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Дозировка Dosage	Режим применения Treatment regimen	Количество флаконов (упаковок) на 3 мес (91 дней; 13 нед), шт Number of vials (packages) for 3 months (91 days; 13 weeks)	Цена упаковки, руб. Price per package, rub.	Стоимость терапии на 3 мес, руб. Cost of therapy for 3 months, rub.
Атезолизумаб Atezolizumab	Флакон 20 мл (1200 мг) 20 mL vial (1200 mg)	1200 мг каждые 3 нед 1200 mg every 3 weeks	4,33	215 930,09	934 977,2897
Пембролизумаб Pembrolizumab	Флакон 4 мл (100 мг) 4 mL vial (100 mg)	$75 \text{ кг} \times 2 \text{ мг/кг} = 150 \text{ мг/}$ пациент/прием каждые 3 нед $75 \text{ kg} \times 2 \text{ mg/kg} = 150 \text{ mg/patient}$ every 3 weeks	6,50	154 977,50	1 007 353,75
Ниволумаб Nivolumab	Флакон 10 мл (100 мг) 10 mL vial (100 mg)	$75 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 225 \text{ мг/}$ пациент/прием каждые 2 нед $75 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 225 \text{ mg/patient}$ every 2 weeks	14,625	77 691,35	1 136 235,994

с уротелиальным раком, которым показано применение иммуноонкологических препаратов на территории г. Москвы, был ограничен фактическими данными за 2019 г. Число пациентов составило 54. Из них 15 больных получали атезолизумаб, 14 — пембролизумаб и 25 — ниволумаб.

В рамках альтернативного сценария анализа влияния на бюджет рассматривали возможность постепенного изменения структуры потребления иммуноонкологических препаратов с учетом сохранения общего числа пациентов и переходом на наиболее экономичную терапевтическую опцию (табл. 3).

Размер бюджета, затраченный в 2019 г. на лекарственное обеспечение иммуноонкологическими препаратами (пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб), составил примерно 95 млн руб.

Средняя длительность терапии, которая соответствовала сумме затрат бюджета, составила 4,5 мес.

На основании полученных на предыдущих этапах анализа данных рассчитан объем затрат бюджета, который требуется для обеспечения ЛП пациентов с учетом выбора атезолизумаба для большего числа пациентов с уротелиальным раком (табл. 4).

В результате расчетов выявлено, что экономия бюджета на ЛП в рамках оцениваемых препаратов может

Таблица 3. Динамика распределения пациентов для анализа влияния на бюджет

Table 3. Dynamics of patient distribution for budget impact analysis

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Число пациентов Number of patients			
	Исходный сценарий Baseline scenario	Альтернативный сценарий Alternative scenario		
	год 0 year 0	год 1 year 1	год 2 year 2	год 3 year 3
Атезолизумаб Atezolizumab	15	23	31	38
Пембролизумаб Pembrolizumab	14	11	8	8
Ниволумаб Nivolumab	25	20	15	10

Таблица 4. Результаты анализа влияния на бюджет

Table 4. Results of budget impact analysis

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Затраты бюджета, руб. Budget expenditures, rub.			
	Исходный сценарий Baseline scenario	Альтернативный сценарий Alternative scenario		
	год 0 year 0	год 1 year 1	год 2 year 2	год 3 year 3
Атезолизумаб Atezolizumab	24 294 862	37 252 122	50 209 381	64 786 298
Пембролизумаб Pembrolizumab	23 085 168	18 138 346	13 191 525	11 542 584
Ниволумаб Nivolumab	47 648 519	38 118 815	28 589 111	13 341 585
Общая сумма Total sum	95 028 549	93 509 283	91 990 017	89 670 468
Экономия бюджета: Budget savings:				
в абсолютном выражении, руб. absolute, rub.		1 519 266	3 038 532	5 358 081
в относительном выражении, % relative, %		2	3	6

составить 1 519 226 руб. в 1-й год, 3 038 532 руб. во 2-й год и 5 358 081 руб. в 3-й год. Таким образом, сумма экономии за 3 года может составить 9 915 839 руб. в абсолютном выражении (или 10 % в относительном выражении).

Заключение

Имеющиеся клинические данные не позволяют провести разграничение между рассматриваемыми ЛП

по их клинической эффективности и безопасности у пациентов с уротелиальным раком.

Применение атезолизумаба может привести к экономии затрат в расчете на эквивалентный курс терапии. Внедрение атезолизумаба в практику лекарственного обеспечения может привести к экономии затрат бюджета, что позволит пролечить дополнительное число пациентов с уротелиальным раком.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Теплов А.А., Грицкевич А.А., Степанова Ю.А. и др. Первично-множественный рак переходного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(4):22–9. [Teplov A.A., Grickevich A.A., Stepanova Yu.A. et al. Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2018;(4):22–9. (In Russ.)].
2. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
3. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135.
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
5. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
6. Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг. Онкоурология 2018;14(4):110–7. [Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017–2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):110–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-110-117.
7. Cumberbatch M.G.K., Jubber I., Black P.C. et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. Eur Urol 2018;74(6):784–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
8. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2011;29(4):481–6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7.

9. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения России, 2018. [Urothelial cancer of the upper urinary tract. Clinical guideline. Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
10. Punyavoravut V., Nelson S.D. Diffuse bony metastasis from transitional cell carcinoma of urinary bladder: a case report and review of literature. *J Med Assoc Thai* 1999;82(8):839–43.
11. Andreassen B.K., Aagnes B., Gislefoss R. et al. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981–2014. *BMC Cancer* 2016;16(1):799. DOI: 10.1186/s12885-016-2832-x.
12. Sauter G., Algaba F., Amin M.B. et al. Noninvasive urothelial neoplasias: WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors. In: *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Eds.: J.N. Eble, J.I. Epstein, I. Sesterhenn. Lyon, IARCC Press, 2004. P. 110.
13. Фигурин К.М. Химиотерапия опухолей мочевыводящих путей. *PMЖ* 2003;11:631. [Figurin K.M. Chemotherapy for urinary tract tumors. *RMZh = RMJ* 2003;11:631. (In Russ.)].
14. Фигурин К.М. Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2012;(1):14–23. [Figurin K.M. Intravesical BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;(1):14–23. (In Russ.)].
15. Васильченко М.И., Переходов С.Н., Сергиенко Н.Ф. и др. Пятнадцатилетний опыт радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи. *Онкоурология* 2017;13(1):74–84. [Vasil'chenko M.I., Perekhodov S.N., Sergienko N.F. et al. Fifteen years of experience radical cystectomy and intestinal urinary diversion. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):74–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-74-84.
16. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/jco.2000.18.17.3068.
17. Syn N.L., Teng M.W.L., Mok T.S.K., Soo R.A. *De novo* and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e731–41. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30607-1.
18. Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(6):28–35. [Gafanov R.A., Dzidzariya A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma: current standards and recommendations for treatment. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2018;2(6):28–35. (In Russ.)].
19. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30496-x.
20. Sharma P., Siefker-Radtke A., de Braud F. et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1608–16. DOI: 10.1200/jco.19.00538.
21. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
22. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30065-7.
23. Ohya C., Kojima T., Kondo T. et al. Nivolumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: CheckMate275 2-year global and Japanese patient population analyses. *Int J Clin Oncol* 2019;24(9):1089–98. DOI: 10.1007/s10147-019-01450-w.
24. Galsky M.D., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate275. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162.
25. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Eng J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/nejmoa1613683.
26. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127.
27. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30616-2.
28. Balar A.V., Loriot Y., Perez-Gracia J.L., Dreicer R. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4523–3. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4523.
29. Necchi A., Joseph R.W., Loriot Y. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol* 2017;28(12):3044–50. DOI: 10.1093/annonc/mdx518.
30. Galsky M.D., Arranz A.J., Bamas A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
31. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet* 2018;392(10156):1402. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
32. Petrylak D.P., Powles T., Bellmunt J. et al. Atezolizumab (MPDL3280A) monotherapy for patients with metastatic urothelial cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(4):537–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5440.
33. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
34. Stenhejm D.D., Tran D., Nkrumah M.A., Gupta S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *Oncol Target Ther* 2018;11:5973–89. DOI: 10.2147/OTT.S135157.
35. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.

Вклад авторов

А.Г. Толкушин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, формирование текста статьи;

Е.А. Лучинин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.Э. Холовня-Волоскова: разработка дизайна исследования, общее руководство.

Authors' contributions

A.G. Tolkushin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, formation of the text of the article;

E.A. Luchinin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

M.E. Holownia-Voloskova: developing the research design, general leadership.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Толкушин / A.G. Tolkushin: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

Е.А. Лучинин / E.A. Luchinin: <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>

М.Э. Холовня-Волоскова / M.E. Holownia-Voloskova: <https://orcid.org/0000-0002-2437-298X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Информация о проведенных клинических исследованиях и данные международных метаанализов предоставлены компанией «Рош».

Financing. Information about the conducted clinical trials and data from international meta-analyses are provided by Roche.

Статья поступила: 18.05.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.

Article submitted: 18.05.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.