

# Клинико-экономическая эффективность использования иммунотерапевтических препаратов у пациентов с уротелиальным раком в условиях системы здравоохранения России

И.С. Крысанов<sup>1,2</sup>, Е.В. Макарова<sup>2</sup>, Д.В. Куркин<sup>2</sup>, В.Ю. Ермакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**Контакты:** Иван Сергеевич Крысанов [krysanov-ivan@mail.ru](mailto:krysanov-ivan@mail.ru)

**Цель исследования** – провести фармакоэкономическую оценку применения схем химиотерапии GC (гемцитабин, цисплатин) и GemCarbo (гемцитабин, карбоплатин) в сравнении с использованием иммунотерапевтических препаратов атезолизумаба, пембролизумаба или авелумаба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком.

**Материалы и методы.** Проведены фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность», анализ чувствительности к изменениям исходных параметров модели.

**Результаты.** Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о лучшей клинической эффективности и безопасности иммунотерапевтических препаратов в сравнении с химиотерапией у пациентов с уротелиальным раком. Затраты на лекарственные препараты были значительно ниже для платиносодержащей химиотерапии (103 625,61 руб. для GC и 88 733,63 руб. для GemCarbo) в сравнении с курсом иммунотерапии (950 092,39 руб. для атезолизумаба, 953 340,21 руб. для пембролизумаба, 1 328 999,43 руб. для GC + авелумаб). Однако стоимость лечения осложнений, возникающих на фоне платиносодержащей химиотерапии, более чем в 20 раз превосходила стоимость лечения осложнений при применении иммунотерапии: 578 853,02 руб. против 15 336,78–26 994,52 руб.). Анализ «затраты–эффективность» показал преимущество атезолизумаба, для которого коэффициент затраты–эффективность составил 53 230,69 руб. на 1 мес жизни пациента. Атезолизумаб оказался выгодней стандартной химиотерапии 1-й линии GC на 10 671,80 руб., а также курсов иммунотерапии с применением пембролизумаба на 9697,57 руб. и GC + авелумаб на 10 824,66 руб. Наибольшие затраты были характерны для курса химиотерапии GemCarbo – на 18 522,82 руб. выше, чем для атезолизумаба. Анализ чувствительности, проведенный в отношении коэффициента затраты–эффективность, продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса с атезолизумабом до +18 % и снижению общей выживаемости при применении этого курса до –15 %.

**Заключение.** Атезолизумаб является клинически эффективной и экономически оправданной опцией для терапии взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком с экспрессией PD-L1  $\geq 5$  % в рамках системы здравоохранения России.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, атезолизумаб, пембролизумаб, авелумаб, карбоплатин, гемцитабин, иммуно-терапия

**Для цитирования:** Крысанов И.С., Макарова Е.В., Куркин Д.В., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическая эффективность использования иммунотерапевтических препаратов у пациентов с уротелиальным раком в условиях системы здравоохранения России. Онкоурология 2023;19(4):104–113. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-104-113>

## Clinical and economic effectiveness of using immunotherapeutic drugs in patients with urothelial carcinoma in the healthcare system of the Russian Federation

I.S. Krysanov<sup>1,2</sup>, E.V. Makarova<sup>2</sup>, D.V. Kurkin<sup>2</sup>, V.Yu. Ermakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

**Contacts:** Ivan Sergeevich Krysanov [krysanov-ivan@mail.ru](mailto:krysanov-ivan@mail.ru)

**Aim.** To perform pharmacoeconomic evaluation of chemotherapy schemes GC (gemcitabine, cisplatin) and GemCarbo (gemcitabine, carboplatin) in comparison with immunotherapy drugs atezolizumab, pembrolizumab or avelumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

**Materials and methods.** Pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis in context of changes of initial model parameters were performed.

**Results.** Literature data analysis allows to make a conclusion of better clinical effectiveness and safety of immunotherapy drugs compared to chemotherapy in patients with urothelial carcinoma. Cost of medications was significantly lower for platinum-based chemotherapy (103,625.61 rubles for GC and 88,733.63 rubles for GemCarbo) compared to a course of immunotherapy (950,092.39 rubles for atezolizumab, 953,340.21 rubles for pembrolizumab, 1,328,999.43 rubles for GC + avelumab). However, the cost of treatment of complications arising during platinum-based chemotherapy was more than 20-fold higher than cost of treatment of immunotherapy complications: 578,853.02 rubles *versus* 15,336.78–26,994.52 rubles). Cost-effectiveness analysis favored atezolizumab for which cost-effectiveness ratio was 53,230.69 rubles for 1 month of patient's life. Atezolizumab had better value than standard 1<sup>st</sup> line GC chemotherapy by 10,671.80 rubles, as well as immunotherapy courses using pembrolizumab by 9,697.57 rubles and GC + avelumab by 10,824.66 rubles. The highest costs were observed for GemCarbo chemotherapy course: it is 18,522.82 rubles more expensive than atezolizumab course. Sensitivity analysis performed for the cost-effectiveness ratio showed stability of the developed model in regards to increased cost of atezolizumab course up to +18 % and decrease in overall survival with this course up to –15 %.

**Conclusion.** Atezolizumab is a clinically effective and economically justified option for treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and PD-L1 expression  $\geq 5$  % in the healthcare system of the Russian Federation.

**Keywords:** urothelial carcinoma, atezolizumab, pembrolizumab, avelumab, carboplatin, gemcitabine, immunotherapy

**For citation:** Krysanov I.S., Makarova E.V., Kurkin D.V., Ermakova V.Yu. Clinical and economic effectiveness of using immunotherapeutic drugs in patients with urothelial carcinoma in the healthcare system of the Russian Federation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):104–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-104-113>

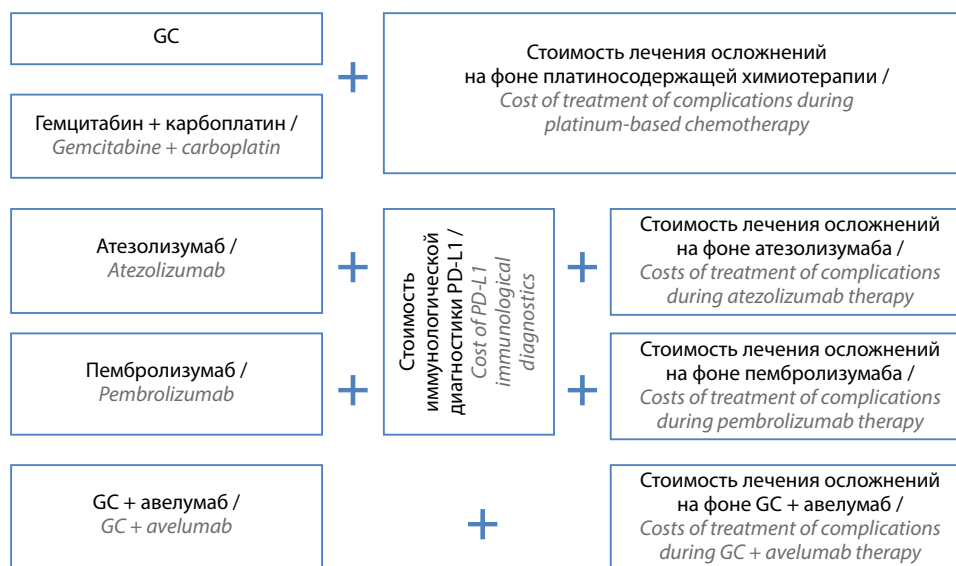
### Введение

Уротелиальный рак (УР) верхних мочевыводящих путей – агрессивная опухоль. На момент установления диагноза у 7 % пациентов уже имеются метастазы, 60 % случаев УР верхних мочевыводящих путей представлены инвазивными формами, в то время как при раке мочевого пузыря инвазивные формы встречаются в 15–25 % случаев [1–3].

Химиотерапия (ХТ) 1-й линии на основе цисплатина остается стандартом лечения пациентов с метастатическим УР, не имеющих противопоказаний [4, 5]. При этом у большинства больных со временем заболевание прогрессирует. В мае 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило 5 иммунологических препаратов для применения у пациентов с рецидивирующим УР [6]. При этом 2 препарата (атезолизумаб, пембролизумаб) были одобрены в качестве 1-й линии терапии для па-

циентов, не имеющих возможности получить ХТ цисплатином. Эти лекарственные средства являются ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 (белок программируемой клеточной смерти 1/лиганд к рецептору программируемой клеточной смерти 1). Блокируя взаимодействие этих белков, препараты восстанавливают клеточные и гуморальные реакции, ассоциированные с противоопухолевым иммунитетом, таким образом подавляя онкогенез [7, 8].

Использование ХТ на основе цисплатина связано с высокой токсичностью у пациентов с УР, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, снижающих способность переносить агрессивную терапию [9]. Таким образом, число кандидатов на ХТ в режиме GC (гемцитабин, цисплатин) оказывается ограниченным. По результатам клинических исследований можно утверждать, что для иммунотерапии характерно меньшее количество осложнений по сравнению с платиносодержащими режимами. Таким образом, ингибиторы



Модель подсчета прямых медицинских трат. GC – гемцитабин, цисплатин  
 Model for calculation of direct medical costs. GC – gemcitabine, cisplatin

PD-1/PD-L1 являются безопасной и эффективной альтернативой [10].

Иммунотерапия имеет ряд преимуществ и относится к дорогостоящему лечению, оказывающему большую финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения [11]. Это подчеркивает необходимость проведения фармакоэкономического анализа разных вариантов терапии, прямых и непрямых трат для выработки стратегии лечения пациентов с УР в условиях системы здравоохранения России.

**Цель исследования** – провести фармакоэкономическую оценку применения схемы ХТ GC и GemCarbo (гемцитабин, карбоплатин) в сравнении с использованием иммунотерапевтических препаратов атезолизумаба (ATZ), пембролизумаба (PEMB) или авелумаба (AVE) у пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  в условиях системы здравоохранения России.

### Материалы и методы

Проведены фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность» [12], анализ чувствительности выбранной модели к изменению исходных параметров [13].

Для выполнения настоящего клинико-экономического анализа были построены модели лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР и экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  в условиях системы здравоохранения России. Построенные 5 моделей в числе прямых медицинских затрат учитывали затраты на лекарственную терапию, иммунологическую диагностику, лечение осложнений (см. рисунок).

Модели включали 5 наиболее распространенных вариантов терапии 1-й линии на основании российских и европейских практических рекомендаций [3, 4]. Медианы длительности лечения получены из данных крупных клинических исследований (табл. 1) [14–18].

Таблица 1. Схемы лечения пациентов с уротелиальным раком

Table 1. Treatment schemes for patients with urothelial carcinoma

Курс Course	Международное непатентованное название International nonproprietary name	Режим дозирования Dosage regimen	Частота Frequency
<b>Химиотерапия Chemotherapy</b>			
GC	Гемцитабин Gemcitabine	1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1, 8, 15-й дни 1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1, 8, 15	Цикл повторяют каждые 4 нед, медиана 4 цикла Cycle is repeated every 4 weeks, median 4 cycles
	Цисплатин Cisplatin	70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1(2)-й день 70 mg/m <sup>2</sup> intravenously on day 1(2)	
GemCarbo	Гемцитабин Gemcitabine	1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни 1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1 and 8	Цикл повторяют каждые 3 нед, медиана 4 цикла Cycle is repeated every 3 weeks, median 4 cycles
	Карбоплатин Carboplatin	AUC 4–5 в 1-й день AUC 4–5 on day 1	

Окончание табл. 1  
End of table 1

Курс Course	Международное непатентованное название International nonproprietary name	Режим дозирования Dosage regimen	Частота Frequency
<b>Иммунотерапия</b> Immunotherapy			
ATZ	Атезолизумаб Atezolizumab	840 мг внутривенная инфузия или 1200 мг внутривенная инфузия 840 mg intravenous infusion or 1200 mg intravenous infusion	Каждые 2–3 нед, медиана 3,0 мес Every 2–3 weeks, median 3.0 months
PEMB	Пембролизумаб Pembrolizumab	200 мг внутривенная инфузия 200 mg intravenous infusion	Каждые 3 нед, медиана 3,5 мес Every 3 weeks, median 3.5 months
GC + AVE	Гемцитабин Gemcitabine	1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1, 8, 15-й дни 1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1, 8, 15	Цикл повторяют каждые 4 нед Cycle is repeated every 4 weeks
	Цисплатин Cisplatin	70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1(2)-й день 70 mg/m <sup>2</sup> intravenously on day 1(2)	
	Авелумаб Avelumab	800 мг внутривенная инфузия 800 mg intravenous infusion	Каждые 2 нед, после 4 циклов GC, до 24,9 нед Every 2 weeks, after 4 GC cycles, up to 24.9 weeks

**Примечание.** AUC – площадь под кривой зависимости концентрации свободного карбоплатина в плазме от времени.  
*Note.* AUC – area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve.

Таблица 2. Цены на лекарственные химио- и иммунопрепараты

Table 2. Prices of chemotherapy and immunotherapy drugs

Препарат (международное непатентованное название) Drug (international nonproprietary name)	Форма выпуска Pharmaceutical form	Цена, руб. Price, rubles	Цена с учетом НДС и ТН, руб. Price with VAT and WP, rubles
Тецентрик® (атезолизумаб) Tecentriq® (atezolizumab)	1200 мг/20 мл флакон, № 1 1200 mg/20 mL vial, No. 1	215 930,09 за флакон 215,930.09 per vial	265 657,71 за флакон 265,657.71 per vial
Тецентрик® (атезолизумаб) Tecentriq® (atezolizumab)	840 мг/14 мл флакон, № 1 840 mg/14 mL vial, No. 1	151 151,06 за флакон 151,151.06 per vial	185 960,39 за флакон 185,960.39 per vial
Китруда® (пембролизумаб) Keytruda® (pembrolizumab)	25 мг/мл флакон 4 мл, № 1 25 mg/mL vial 4 mL, No. 1	154 977,50 за флакон 154,977.50 per vial	190 668,04 за флакон 190,668.04 per vial
Бавенсио® (авелумаб) Bavencio® (avelumab)	20 мг/мл флакон 10 мл, № 1 20 mg/mL vial 10 mL, No. 1	49 800,00 за флакон 49,800.00 per vial	61 268,69 за флакон 61,268.69 per vial
Гемцитабин Gemcitabine	10 мг/мл флакон 4 мл, № 1 10 mg/mL vial 4 mL, No. 1	3,62 за 1 мл 3.62 per 1 mL	4,45 за 1 мл 4.45 per 1 mL
Цисплатин Cisplatin	0,5 мг или 1,0 мг/мл флаконы разного объема 0.5 mg 05 1 mg/mL vials of varying volume	8,26 за 1 мл 8.26 per 1 mL	10,10 за 1 мл 10.10 per 1 mL
Карбоплатин Carboplatin	10 мг/мл флаконы разного объема 10 mg/mL vials of varying volume	6,70 за 1 мл 6.70 per 1 mL	8,26 за 1 мл 8.26 per 1 mL

**Примечание.** Источник цен – Государственный реестр лекарственных средств [19]. НДС – налог на добавленную стоимость; ТН – средневзвешенная предельная оптовая надбавка.  
*Note.* Prices are taken from the State Register of Medicinal Remedies [19]. VAT – value added tax; WP – weighted average wholesale price.

Следующим этапом был проведен подсчет затрат на лекарственные препараты. Данные взяты из Государственного реестра лекарственных средств на февраль 2023 г. (табл. 2) [19].

Расчетная стоимость лабораторной диагностики экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом с учетом расходных материалов и начисления заработной платы медицинскому персоналу составила 13 004,00 руб.

Для подсчета стоимости осложнений частота развития нежелательных явлений была взята из работ Н.Н. Sung и соавт., A.V. Balaz и соавт., J. Bellmunt и соавт., T. Powles и соавт. [17, 18, 20, 21]. Был выбран метод расчета стоимости 1 случая лечения (СС) на основании клинико-статистических групп (КСГ) согласно Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (от 26.01.2023) [22] по формуле:

$$CC = BC \times КД \times КЗ_{КСГ} \times КУСмо + BC \times КД^* \times КСПЛ,$$

где: BC (базовая ставка) – размер средней стоимости законченного случая; КД – коэффициент дифференциации;  $КЗ_{КСГ}$  – коэффициент затратоемкости по КСГ; КУСмо – коэффициент уровня медицинской организации, в которой был пролечен пациент; КСПЛ – коэффициент сложности лечения пациента [22].

В рамках базовой программы обязательного медицинского страхования по профилю «онкология» (п. 4) BC равна 104 007,1 руб. Согласно рекомендациям фонда обязательного медицинского страхования, сумма была умножена на коэффициент 0,65 для круглосуточного стационара. Таким образом, BC составила 67 604,61 руб.

В табл. 3, 4 представлены расчеты затрат на лечение осложнений на фоне платиносодержащей химиотерапии и иммунотерапии.

Таблица 3. Стоимость лечения осложнений на фоне платиносодержащей химиотерапии

Table 3. Cost of treatment of complications during platinum-based chemotherapy

КСГ CSG	Нежелательное явление Adverse event	Частота, % Frequency, %				Коэффициент затратоемкости Input intensity ratio			
		Уро- вень 1 Grade 1	Уро- вень 2 Grade 2	Уро- вень 3 Grade 3	Уро- вень 4 Grade 4	Уро- вень 1 Grade 1	Уро- вень 2 Grade 2	Уро- вень 3 Grade 3	Уро- вень 4 Grade 4
st05.001	Анемия Anaemia	49	27	5	0	0,94	0,94	5,32	5,32
st05.001	Лекопения Leukopenia	20	15	2	3	0,94	5,32	5,32	5,32
st05.001	Нейтропения Neutropenia	12	7	7	3	0,94	0,94	0,94	5,32
st05.001	Лимфопения Lymphopenia	14	39	22	3	0,94	0,94	0,94	5,32
st05.003	Тромбоцитопения Thrombopenia	19	0	0	2	4,5	4,5	4,5	4,5
st18.001	Повышение уровня креатинина Increased creatinine level	19	9	0	0	1,66	1,82	1,82	1,82
st18.001	Снижение клиренса креатинина Decreased creatinine clearance	25	35	4	0	1,66	1,82	1,82	1,82
st04.001	Тошнота Nausea	22	31	12	0	0	0,89	0,89	0,89
st04.002	Рвота Vomiting	19	15	14	0	2,01	2,01	2,01	2,01
st04.002	Диарея Diarrhea	9	3	2	0	2,01	2,01	2,01	2,01
Базовая ставка Base rate		67 604,62 руб. 67,604.62 rubles							
Всего Total		578 853,02 руб. 578,853.02 rubles							

Примечание. Здесь и в табл. 4: КСГ – клинико-статистическая группа.  
 Note. Here and in table 4: CSG – clinical-statistical group.

Таблица 4. Стоимость лечения осложнений на фоне иммунотерапии

Table 4. Cost of treatment of complications during platinum-based immunotherapy

КСГ CSG	Наименование КСГ CSG name	Коэффициент затраженности Input intensity ratio	Частота, % Frequency, %	Стоимость на 1 пациен- та, руб. Cost per 1 patient, rubles
<b>Атезолизумаб</b> Atezolizumab				
st35.004	Другие болезни эндокринной системы, взрослые (гипотиреоз) Other disorders of the endocrine system, adults (hypothyroidism)	1,25	0,07	5915,40
st05.001	Анемии (уровень 1) Anaemias (grade 1)	0,94	0,05	3177,42
st05.003	Нарушения свертываемости крови Blood clotting disorders	4,5	0,03	9126,62
st27.004	Другие болезни органов пищеварения, взрослые Other disorders of the digestive organs	0,59	0,22	8775,08
Базовая ставка Base rate		67 604,615 руб. 67,604.615 rubles		
<i>Всего</i> <i>Total</i>		26 994,52 руб. 26,994.52 rubles		
<b>Пембролизумаб</b> Pembrolizumab				
st05.001	Анемии (уровень 1) Anaemias (grade 1)	0,94	0,22	13 980,63
st27.004	Другие болезни органов пищеварения, взрослые Other disorders of the digestive organs	0,59	0,034	1356,14
Базовая ставка Base rate		67 604,62 руб. 67,604.62 rubles		
<i>Всего</i> <i>Total</i>		15 336,78 руб. 15,336.78 rubles		
<b>Авелумаб</b> Avelumab				
st35.004	Другие болезни эндокринной системы, взрослые (гипотиреоз) Other disorders of the endocrine system, adults (hypothyroidism)	1,25	0,116	9802,66
st05.001	Анемии (уровень 1) Anaemias (grade 1)	0,94	0,11	6990,31
st27.004	Другие болезни органов пищеварения, взрослые Other disorders of the digestive organs	0,59	0,44	17 550,15
st30.005	Другие болезни, врожденные аномалии, повреждения мочевой системы и мужских половых органов Other disorders, congenital anomalies, injuries of the urinary system and male sex organs	0,64	0,172	7441,91
Базовая ставка Base rate		67 604,62 руб. 67,604.62 rubles		
<i>Всего</i> <i>Total</i>		41 785,06 руб. 41,785.06 rubles		



### Результаты

**Анализ затрат.** Затраты на ХТ были заметно ниже, чем на иммунотерапию. Не было значительной разницы между стоимостью 2 вариантов платиносодержащей ХТ. Стоимости курсов АТЗ и РЕМВ были примерно равны. Курс АВЕ после 4 циклов GC оказался наиболее дорогим вариантом лечения (табл. 5).

**Анализ «затраты–эффективность».** В качестве критерия эффективности были выбраны показатели общей выживаемости (ОВ), полученные из результатов крупных

рандомизированных клинических исследований и мета-анализов [23]. При проведении анализа «затраты–эффективность» преимущество показал курс АТЗ, для которого коэффициент затраты–эффективность составил 59 281,15 руб. на 1 мес жизни пациента. Таким образом, АТЗ оказался выгодней стандартной ХТ 1-й линии GC на 4621,35 руб., а также курсов иммунотерапии РЕМВ на 3647,12 руб. и GC + АВЕ на 4774,20 руб. Наибольшие затраты были характерны для курса ХТ GemCarbo – на 12 502,36 руб. выше, чем для АТЗ (табл. 6).

**Таблица 5.** Расчет прямых медицинских затрат на лечение пациентов с уротелиальным раком (цены в рублях с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной предельной оптовой надбавки)

**Table 5.** Calculation of direct medical costs for treatment of patients with urothelial carcinoma (prices in rubles taking into account value added tax and weighted average wholesale price)

Курс Course	Стоимость лекарственного средства Drug price	Стоимость лечения нежелательного явления Cost of adverse event treatment	Стоимость диагностики Cost of diagnostics	Прямые затраты Direct costs
<b>Химиотерапия</b> Chemotherapy				
GC	103 625,61	578 853,02	–	682 478,64
GemCarbo	88 733,63	578 853,02	–	667 586,66
<b>Иммунотерапия</b> Immunotherapy				
Атезолизумаб Atezolizumab	950 092,39	26 994,52	13 004,0	1 102 629,36
Пембролизумаб Pembrolizumab	953 340,22	15 336,78	13 004,0	981 681,00
GC + авелумаб GC + avelumab	1 328 999,43	41 785,06	–	1 370 784,50

**Примечание.** Здесь и в табл. 6: GC – гемцитабин, цисплатин; GemCarbo – гемцитабин, карбоплатин.  
*Note.* Here and in table 6: GC – gemcitabine, cisplatin; GemCarbo – gemcitabine, carboplatin.

**Таблица 6.** Анализ «затраты–эффективность»

**Table 6.** Cost–effectiveness analysis

Курс Course	Прямые медицинские затраты, руб. Direct medical costs, rubles	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	CER, руб. на 1 мес жизни пациента CER, rubles per 1 month of patient's life
<b>Химиотерапия</b> Chemotherapy			
GC	682 478,64	10,68	63 902,49
GemCarbo	667 586,66	9,3	71 783,51
<b>Иммунотерапия</b> Immunotherapy			
Атезолизумаб Atezolizumab	1 102 629,36	18,6	59 281,15
Пембролизумаб Pembrolizumab	981 681,00	15,6	62 928,27
GC + авелумаб GC + avelumab	1 370 784,50	21,4	64 055,35

**Примечание.** Здесь и в табл. 7: CER – коэффициент затраты–эффективность.  
*Note.* Here and in table 7: CER – cost–effectiveness ratio.

Таблица 7. Результаты анализа чувствительности, руб.

Table 7. Results of sensitivity analysis, rubles

Изменение параметров Parameter change	±5 %	±10 %	±15 %	±20 %
CER для курса с атезолизумабом при повышении цены CER for atezolizumab course with increased price	62 245,20	65 209,26	68 173,32	71 137,37
CER для курса с атезолизумабом при снижении общей выживаемости CER for atezolizumab course with decreased overall survival	62 401,20	65 867,90	69 742,52	74 101,43

**Анализ чувствительности модели.** На следующем этапе исследования был проведен анализ чувствительности [24], цель которого – определить чувствительность модели (чувствительность коэффициента затраты–эффективность) к изменению основных исходных параметров: стоимости курса терапии на 1 пациента с УР и показателя ОВ. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса АТЗ до +6 %, снижению ОВ при применении этого курса до –5 % (табл. 7).

#### Обсуждение

Химиотерапия с использованием препаратов платины является стандартом лечения УР в 1-й линии. Эффективность комбинации GC была доказана в исследовании H. von der Maase и соавт. [14], тогда как M. De Santis и соавт. [15] изучили использование схемы GemCarbo. Однако большое количество серьезных осложнений оставляло под вопросом безопасность данных схем.

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1. В мае 2016 г. АТЗ был одобрен FDA для использования в 1-й линии у пациентов с метастатическим УР, имеющих противопоказания к применению цисплатина, и позволил значительно улучшить исходы пациентов.

В исследовании IMvigor210 были включены 119 пациентов с прогрессированием заболевания в процессе или после ХТ на основе платины либо в течение 12 мес после завершения терапии. АТЗ вводили внутривенно в дозе 1200 мг/сут в течение 3-недельного цикла. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 14,4 мес частота объективного ответа составила 14,8 %, в том числе у 17 (5,5 %) пациентов достигнут полный ответ. При этом наибольшая частота объективного ответа отмечена в группе высокой экспрессии PD-L1 (26 %), включая 12 случаев полного ответа у пациентов с более чем 5 % экспрессией PD-L1. У большинства пациентов (84 %) с объективным ответом на лечение достигнута долгосрочная ремиссия. При завершении исследования частота

объективного ответа для когорты АТЗ составила 23 %. Медиана ОВ достигла 15,9 мес, 21 % пациентов продолжали лечение более года. Медиана ОВ не зависела от статуса PD-L1: 12,3 мес против 19,1 мес при экспрессии >5 и <5 % соответственно.

В испытании III фазы IMvigor130 провели сравнение АТЗ с ХТ на основе платины или без нее. Были включены нелеченные пациенты в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим УР ( $n = 1213$ ). Группа А получала АТЗ в сочетании с ХТ, группа В – АТЗ в монорежиме, группа С – плацебо + ХТ на основе препаратов платины. Выживаемость без прогрессирования в группе А составила 8,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,5–8,3), в группе С – 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) ( $p = 0,007$ ). Медиана ОВ в группе А составила 16,0 мес (95 % ДИ 13,9–18,9), в группе В – 15,7 мес (95 % ДИ 13,1–17,8), в группе С – 13,4 мес (95 % ДИ 12,0–15,2) ( $p = 0,027$  между группами А и С). Авторы предположили, что добавление АТЗ к ХТ на основе препаратов платины в качестве терапии 1-й линии увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим УР [17].

На основании данных рандомизированных клинических исследований схема АТЗ была включена в клинические рекомендации как вариант 1-й линии терапии у пациентов с УР. Анализ данных крупных исследований позволяет сделать вывод о хорошей клинической эффективности иммунотерапии у пациентов с УР, в том числе без предварительного использования ХТ.

В проведенной нами работе показано, что стоимость лечения осложнений на фоне ХТ (578 853,02 руб.) значительно превышает стоимость лечения осложнений при использовании иммунологических препаратов (15 336,78–26 994,52 руб.). Несмотря на высокую стоимость иммунотерапии, анализ соотношения затрат и эффективности показал преимущество использования АТЗ у взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР. Дальнейшие исследования в отношении клинической и экономической эффективности, безопасности необходимы для разработки лучших практик и стандартов лечения.



### Заключение

Затраты на лекарственные препараты были значительно ниже для курса платиносодержащей ХТ (103 625,61 руб. для GC и 88 733,63 руб. для GemCarbo) по сравнению с курсом иммунотерапии (1 102 629,36 руб. для ATZ, 953 340,21 руб. для PEMB, 1 328 999,43 руб. для GC + AVE). Однако стоимость лечения осложнений, возникающих на фоне платиносодержащей ХТ, более чем в 20 раз превосходила стоимость лечения осложнений при применении иммунотерапии (578 853,02 руб. против 15 336,78–26 994,52 руб.).

При проведении анализа «затраты–эффективность» преимущества показал курс ATZ, для которого коэффициент затраты–эффективность составил 59 281,15 руб. на 1 мес жизни пациента. Таким образом, ATZ оказался выгодней стандартной ХТ 1-й линии GC на 4621,35 руб., а также курсов иммунотерапии PEMB на 3647,12 руб. и GC + AVE на 4774,20 руб. Наибольшие

затраты были характерны для курса ХТ GemCarbo – на 12 502,36 руб. выше, чем для ATZ.

Анализ чувствительности, проведенный в отношении коэффициента затраты–эффективность, продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса ATZ до +6 % и снижению ОВ при применении этого курса –5 %.

Использование ATZ в качестве 1-й линии терапии взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  является клинически эффективной и экономически оправданной опцией в рамках системы здравоохранения России, так как позволяет снизить расходы на лечение осложнений ХТ и пролечить большее число пациентов с УР, что полностью соответствует достижению целевых показателей федеральной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaseb H., Aeddula N.R. Bladder Cancer. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
3. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации 2022. Bladder cancer. Clinical guidelines 2022. (In Russ.).
4. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2-1):542–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32 Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Practical guidelines on drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2020;10(3s2-1):542–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32
5. Cathomas R., Lorch A., Bruins H.M. et al. EAU Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. Eur Urol 2022;81(1):95–103. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.09.026
6. Do O.A., Ferris L.A., Holt S.K. et al. Treatment of metastatic urothelial carcinoma after previous cisplatin-based chemotherapy for localized disease: a retrospective comparison of different chemotherapy regimens. Clin Genitourin Cancer 2021;19(2):125–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.10.006
7. Logothetis C.J., Dexeus F.H., Finn L. et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990;8(6):1050–5. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.6.1050
8. Fischer C., Hofmann R., Hegele A. Chemotherapy of locally advanced or metastatic urothelial cell carcinoma: monocentric real-life data. Cancer Manag Res 2020;12:5077–84. DOI: 10.2147/CMAR.S231508
9. Qu H.C., Huang Y., Mu Z.Y. et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis. Front Pharmacol 2020 15;10:1507. DOI: 10.3389/fphar.2019.01507
10. Galsky M.D., Stensland K.D., Moshier E. et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34(8):825–32. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.1076
11. Болотина Л.В., Королева Л.А. Современные подходы к лекарственной терапии рака мочевого пузыря после первого прогрессирования. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине) 2015;2(2):29–34. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34 Bolotina L.V., Koroleva L.A. Modern approaches to drug therapy of bladder cancer after first progression. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal 2015;2(2): 29–34. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34
12. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). М., 2019. Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Sura M.V. et al. Methodological guidelines on comparative clinical-economic evaluation of a medication (new edition). Moscow, 2019. (In Russ.).
13. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. и др. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М., 2019. Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Khachatryan G.R. et al. Methodological guidelines on application of mathematical modeling in clinical-economic studies and studies using analysis of budget effect. Moscow, 2019. (In Russ.).
14. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757
15. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study

30986. J Clin Oncol 2012;30(2):191–9.  
DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
16. Vuky J., Balar A.V., Castellano D. et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2020;38(23):2658–66.  
DOI: 10.1200/JCO.19.01213
17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
18. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
19. Государственный реестр предельных отпускных цен, 2023. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. State Register of Medicinal Remedies, 2023. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.).
20. Sung H.H., Kim H., Kim R. et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin followed by selective bladder preservation chemoradiotherapy in muscle-invasive urothelial carcinoma of bladder. Investig Clin Urol 2022;63(2):168–74.  
DOI: 10.4111/icu.20210407
21. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
22. Письмо Минздрава России от 26.01.2023 № 31-2/И/2-1075 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Letter from the Ministry of Health of Russian from 26.01.2023 No. 31-2/И/2-1075 “On methodological guidelines on the payment methods for medical care covered by compulsory health insurance”. (In Russ.).
23. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе. Фармакоэкономика: теория и практика 2014;5(3):5–10. Yagudina R.I., Serpik V.G., Babiy V.V., Ugrekheldize D.T. Effectiveness criteria in pharmaco-economic analysis. Farmakoeconomika: teoriya i praktika = Pharmaco-economics: Theory and Practice 2014; 5(3):5–10. (In Russ.).
24. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. М., 2017. Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Sura M.V. et al. Methodological guidelines on costs calculations in clinical-economic studies of medications. Moscow, 2017. (In Russ.).

#### Вклад авторов

И.С. Крысанов: разработка концепции и дизайна исследования;  
Е.В. Макарова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
Д.В. Куркин: статистический анализ данных;  
В.Ю. Ермакова: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

I.S. Krysanov: developing the research concept and design;  
E.V. Makarova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
D.V. Kurkin: statistical data analysis;  
V.Yu. Ermakova: obtaining data for analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Крысанов / I.S. Krysanov: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>  
Е.В. Макарова / E.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>  
Д.В. Куркин / D.V. Kurkin: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>  
В.Ю. Ермакова / V.Yu. Ermakova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

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

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