

Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечноклеточного рака

И.Н. Дьяков¹, С.К. Зырянов^{2, 3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;
Россия, 105064 Москва, Малый Казенный переулок, 5а;

²кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10

Контакты: Сергей Кенсариневич Зырянов serguei_kensarin@hotmail.ru

Злокачественные новообразования представляют серьезную проблему для системы здравоохранения. При этом отмечается ежегодный рост заболеваемости раком как в России, так и во всем мире. Рак почки составляет 2 % в структуре онкологической заболеваемости, но во многих странах наблюдается выраженный рост заболеваемости и ассоциированной с ней смертности населения. По темпу прироста этих показателей почечноклеточный рак (ПКР) занимает 2-е место после опухолей предстательной железы – ежегодно в мире ПКР заболевают более 200 тыс. человек. До 2005 г. стандартом лечения распространенного ПКР была цитокиновая терапия с применением препаратов интерлейкина 2 и/или интерферона альфа, однако в последнее десятилетие широкое распространение получил метод таргетной терапии (target – мишень), в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки, что повышает эффективность и безопасность терапии. Применение препаратов таргетной терапии позволило добиться значительного увеличения выживаемости пациентов с ПКР. В настоящем обзоре рассмотрены клиническая эффективность препаратов, используемых в 1-й и 2-й линиях терапии ПКР, и фармакоэкономические аспекты их применения.

Ключевые слова: рак почки, распространенный почечноклеточный рак, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназ, pazopanib, sunitinib, aksitinib, bevacizumab, интерферон альфа, эверолимус

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51

Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd target lines

I.N. D'yakov¹, S.K. Zyryanov^{2, 3}

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5a Maliy Kazennyi Pereulok, Moscow 105064, Russia;

²Department of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia; 6 Miklikho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³City Clinical Hospital No 24 of the Moscow Healthcare Department; 10 Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia

Malignant tumors represent a serious problem for healthcare system. At this time, an annual incidence of cancer rate has increased both in Russia and around the world. Renal cancer has 2 % in the structure of oncological incidence. However, in many countries we can see significant increase in oncological incidence and associated mortality. Renal cell carcinoma (RCC) takes the 2nd place after prostate tumors by the growth rate of these parameters: each year more than 200 thousand people become ill with RCC all over the world. Cytokine therapy with interleukin-2 and/or interferon alpha was the standard treatment of the advanced renal cell carcinoma until 2005. However, method of the target therapy became widespread in the last decade. This method is based on the directional drug effect on tumor cells which increases efficiency and safety of the therapy. The use of targeted therapy drugs led to a significant increase in survival rate in RCC patients. In the present review we observe clinical efficacy of the drugs used in the 1st and 2nd line of RCC treatment as well as pharmacoeconomic aspects of their application.

Key words: renal carcinoma, advanced renal cell carcinoma, target therapy, tyrosine kinase inhibitor, pazopanib, sunitinib, aksitinib, bevacizumab, interferon alfa, everolimus

Злокачественные новообразования в настоящее время являются важной медицинской и социальной проблемой и одной из основных причин смертности и инвалидизации в России. В последние годы отмечается рост показателей заболеваемости (увеличение на 18 % за 10 лет – с 2004 по 2014 г.) и смертности

(увеличение на 0,2 % за 10 лет – с 2004 по 2014 г.) от злокачественных новообразований, а также увеличение среднего возраста больных с впервые выявленным раком (увеличение с 63,3 года в 2004 г. до 64,1 года в 2014 г.) [1]. В структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования

почки занимают 10-е место (около 2 %), при этом во многих странах с различным уровнем социально-экономического развития наблюдается как выраженный рост заболеваемости, так и увеличение частоты связанных с ней летальных исходов. Среди них почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 2-е место после опухолей предстательной железы. Ежегодно в мире ПКР заболевают не менее 210 тыс. человек [2, 3].

В России в 2014 г. из 566 970 впервые выявленных онкологических заболеваний диагноз ПКР был поставлен 22 234 (3,92 %) больным (12 156 мужчинам и 10 078 женщинам). Средний возраст пациентов с ПКР – 61,8 года (60,6 года у мужчин и 63,1 года у женщин). Среднегодовой прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями почки в нашей стране за 10-летний период с 2004 по 2014 г. составил 3,43 %. Суммарный прирост за указанный период достиг 42,29 % и является одним из самых больших в структуре онкологической патологии, уступая лишь злокачественным новообразованиям головного мозга и других отделов центральной нервной системы [1]. Более 40 % пациентов с впервые выявленным ПКР имеют III–IV стадию заболевания, что составляет 7750 новых пациентов в год. При этом летальность на 1-м году жизни с момента постановки диагноза регистрируют в 18 % случаев. У трети больных диссеминация опухолевого процесса может развиваться после ранее проведенного радикального лечения [1]. В 75 % случаев диагностируют светлоклеточный ПКР [4].

Лечение ПКР затруднено, поскольку эта опухоль практически не чувствительна к химиотерапии цитостатическими препаратами – в большинстве исследований ответ на лечение не превышал 6 %, а средняя продолжительность жизни больных составляла порядка 6 мес [5].

Такая устойчивость ПКР по крайней мере частично обусловлена гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости MDR-1 (Р-гликопротеина) [6]. Однако в исследованиях, проведенных с ингибиторами MDR-помпы, не удавалось достичь увеличения эффективности цитостатической терапии. Таким образом, резистентность клеток ПКР к терапии обусловлена комбинацией механизмов лекарственной резистентности, в частности гиперэкспрессией глутатиона, а также фактора BCL-2, повышающего жизнеспособность опухолевых клеток, активность ангиогенеза и т. д.

Для лечения распространенного ПКР использовали различные подходы. Ранее широко применяли гормональные препараты класса прогестинов (медроксипрогестерона ацетат) и антиэстрогенов (тамоксифен). Однако общий ответ на терапию при этом не превышал 2 и 5 % соответственно. Общая выживаемость таких пациентов не отличалась

от выживаемости больных контрольных групп [7–9].

Клетки ПКР обладают определенной чувствительностью к иммунотерапии [10, 11]. В связи с этим до 2005 г. стандартом лечения распространенного ПКР была цитокиновая терапия с применением препаратов интерлейкина 2 (IL-2) и/или интерферона альфа (IFN- α). К сожалению, этот подход имел не только ограниченную эффективность, но и высокую токсичность, обусловленную наличием широкого круга мишеней для данных препаратов в организме человека [12]. Частота ответа на лечение при использовании таких препаратов достаточно низкая и составляет порядка 5–20 %, а медиана общей выживаемости – примерно 12 мес [13–17].

В последнее десятилетие широкую распространенность получил метод таргетной терапии (target – мишень), в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки, что повышает эффективность и безопасность терапии. Применение таргетной терапии значительно увеличило выживаемость пациентов с ПКР [18, 19].

Высокая эффективность таргетной терапии обусловлена воздействием на один из ключевых патогенетических механизмов роста и диссеминации злокачественных новообразований – ангиогенез. Наиболее изученный механизм патогенеза ПКР – потеря активности гена *VHL* (von Hippel–Lindau). При потере активности *VHL* происходит гиперэкспрессия генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и трансформирующий фактор роста альфа (transforming growth factor alfa, TGF- α). Эти факторы стимулируют ангиогенез и рост опухоли, а также образование метастазов [20–23]. VEGF играет важную роль в ангиогенезе, его гиперэкспрессия обеспечивает активный рост новых сосудов и васкуляризацию опухоли. Избыточное образование PDGF занимает ключевое место в процессе стабилизации клеток эндотелия [24]. TGF- α служит важным аутокринным фактором роста и напрямую взаимодействует с рецептором фактора роста эпителия (endothelial growth factor receptor, EGFR), гиперэкспрессия которого наблюдается в 50–90 % случаев ПКР [24]. Таким образом, *VHL*-зависимый путь передачи сигнала – важная мишень противоопухолевой терапии распространенного ПКР.

Для таргетной терапии ПКР используют препараты нового поколения – ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела и другие препараты, способные увеличивать выживаемость пациентов [18, 19]. В частности, к ним относятся бевацизумаб (применяется в комбинации с IFN- α), пазопаниб, сунитиниб, эверолимус, акситиниб и др. [25–29]. Эти препараты

различаются по структуре и механизму действия.

Бевацизумаб является человеческим рекомбинантным моноклональным антителом, специфичным к VEGF. Связывание бевацизумаба с VEGF приводит к ингибированию биологической активности последнего как *in vitro*, так и *in vivo* [30]. Существуют данные исследований эффективности бевацизумаба в комбинации с IFN- α при терапии распространенного ПКР [31, 32].

Пазопаниб — пероральный ингибитор тирозинкиназ, способный угнетать ангиогенез, взаимодействуя с рецепторами к VEGF-1,-2 и -3 (VEGFR-1, -2, и -3) и рецептором тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Эти рецепторные тирозинкиназы играют важную роль в патогенезе светлоклеточного ПКР — доминирующего типа ПКР. Кроме этого, пазопаниб способен блокировать с-KIT (CD117), являющийся рецептором для фактора роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF), что также может приводить к уменьшению роста опухоли [33, 34].

Сунитиниб — еще один ингибитор тирозинкиназ, нацеленный на угнетение ангиогенеза. К его мишеням относятся VEGFR и PDGFR [23, 35, 36]. Эффект от применения этого препарата проявляется посредством вовлечения упомянутого выше гена *VHL*.

Эверолимус нацелен на другую мишень противоопухолевой терапии у больных ПКР—mTOR (mammalian target of rapamycin). Это серин-треониновая киназа, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена *HIF1 α* , в результате чего происходит стимуляция ангиогенеза. Эверолимус применяется преимущественно во 2-й линии терапии ПКР.

Акситиниб — сильный селективный ингибитор VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 2-го поколения [37]. По данным G. Sopravde и соавт., активность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR 1-го поколения (сунитиниба, сорафениба и пазопаниба) [38]. Кроме этого, в отличие от препаратов 1-го поколения акситиниб не блокирует некоторые другие мишени, такие как PDGFR, b-RAF, KIT и FLT-3 [35, 39, 40]. Акситиниб также рекомендуют для применения во 2-й линии терапии распространенного ПКР.

Эффективность препаратов 1-й линии терапии распространенного почечноклеточного рака

Как уже упоминалось, ПКР высокорезистентен к химиотерапии и слабо отвечает на терапию цитокинами или гормональными препаратами. По этой причине при оценке эффективности терапии 1-й линии будут рассматриваться только препараты для таргетной терапии, применение которых позволяет продлить как общую выживаемость пациентов, так и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Именно ВБП

является первичной конечной точкой в клинических исследованиях III фазы для всех препаратов, используемых для лечения распространенного ПКР.

Один из наиболее изученных препаратов 1-й линии терапии распространенного ПКР — сунитиниб. В 2007 г. R.J. Motzer и соавт. опубликовали результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, в котором оценивали эффективность терапии распространенного ПКР со светлоклеточным гистологическим компонентом препаратом сунитиниб по сравнению с IFN- α [41]. Авторы показали, что применение сунитиниба позволяет увеличить ВБП у больных — 11 мес против 5 мес у пациентов, получавших IFN- α . Отношение рисков (ОР) прогрессирования заболевания для сунитиниба по сравнению с IFN- α составило 0,45 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,54; $p < 0,001$). Кроме этого, при приеме сунитиниба ответ на лечение регистрировался чаще — 31 % против 6 % для IFN- α ($p < 0,001$).

Впоследствии сунитиниб часто использовали в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях препаратов для лечения распространенного ПКР III фазы или при проведении метаанализов таких исследований [42, 43].

В таблице приведены данные ОР прогрессирования ПКР для препарата сунитиниб по сравнению с компараторами. Эти данные были опубликованы J. Larkin и соавт. в 2015 г. в систематическом обзоре и метаанализе, посвященном 1-й линии терапии распространенного ПКР. Отметим, что в настоящем обзоре мы не рассматриваем препараты акситиниб и эверолимус в качестве препаратов 1-й линии, однако приведенные данные позволяют сопоставить эффективность всех 5 препаратов.

Из таблицы видно, что наиболее эффективными препаратами являются 2 ингибитора протеинкиназ — сунитиниб и пазопаниб, ОР прогрессирования для которых стремится к 1, тогда как для других препаратов наступление прогрессирования заболевания в ранние сроки считается более вероятным. Эти данные подтверждаются в открытом рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ, посвященном прямому сравнению пазопаниба и сорафениба при лечении распространенного ПКР [27]. R.J. Motzer и соавт. показали, что пазопаниб обладает не меньшей эффективностью чем сунитиниб — медиана ВБП для пазопаниба составила 8,4 мес, для сунитиниба — 9,5 мес. ОР прогрессирования для пазопаниба по сравнению с сунитинибом составило 1,05 (95 % ДИ), что соответствовало предопределенному пределу не меньшей эффективности (верхняя граница 95 % ДИ $< 1,25$). При этом вероятность летального исхода в группе пациентов, получавших пазопаниб, была несколько меньше (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,76–1,08). Веро-

Непрямое сравнение отношения риска прогрессирования почечноклеточного рака
Indirect comparison of the risk ratio of renal cell carcinoma progression

Препараты Drugs	Среднее отношение риска (95 % доверительный интервал) Average risk ratio (95 % confidence interval)
Сунитиниб vs пазопаниб Sunitinib vs pazopanib	0,94 (0,80–1,08)
Сунитиниб vs бевацизумаб + интерферон альфа Sunitinib vs bevacizumab + interferon-alpha	0,79 (0,64–0,96)
Сунитиниб vs акситиниб Sunitinib vs axitinib	0,75 (0,46–1,15)
Сунитиниб vs эверолимус Sunitinib vs everolimus	0,70 (0,56–0,87)

ятность появления токсичности в группе пациентов, получавших пазопаниб, была ниже вероятности развития рвоты (55 % против 63 % для сунитиниба), акральной эритемы (29 % против 50 %) и тромбоцитопении (41 % против 78 %). В то же время при приеме пазопаниба была несколько увеличена частота повышения уровня аланинаминотрансферазы (60 % против 43 % для сунитиниба). С учетом этого авторы сделали заключение, что пазопаниб и сунитиниб имеют сходную эффективность, но безопасность терапии и качество жизни пациентов при применении пазопаниба выше, чем при использовании сунитиниба [27]. Отметим, что в регистрационном исследовании пазопаниба (III фаза) у пациентов, получавших препарат в 1-й линии терапии, ВВП составила 11,1 мес [44], тогда как в регистрационном исследовании сунитиниба, как уже упоминалось, – 11,0 мес [41].

Еще один препарат, рассматриваемый в настоящем обзоре в качестве препарата 1-й линии терапии, – бевацизумаб. Как уже было отмечено, он относится к другой группе таргетных препаратов – моноклональным антителам. При лечении распространенного ПКР бевацизумаб применяют совместно с IFN- α . В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что медиана общей выживаемости при использовании бевацизумаба + IFN- α была несколько выше, чем при применении IFN- α + плацебо, – 18,3 мес (95 % ДИ 16,5–22,5 мес) и 17,4 мес (95 % ДИ 14,4–20,0 мес) соответственно ($p = 0,097$) [32]. ВВП в данном исследовании не определяли. По данным другой публикации, ВВП в группе больных, получавших бевацизумаб + IFN- α , составила 8,5 мес (95 % ДИ 7,5–9,7 мес), а пациентов, находящихся на терапии только IFN- α , – 5,2 мес (95 % ДИ 3,1–5,6 мес) ($p < 0,0001$) [45]. Таким образом, ОР прогрессирования заболевания для группы бевацизумаб + IFN- α по сравнению с группой IFN- α составило 0,71 (95 % ДИ 0,61–0,83; $p < 0,0001$).

В таблице приведены результаты сопоставления ОР прогрессирования заболевания для схемы бевацизумаб + IFN- α и сунитиниба. Для того чтобы провести оценку сравнения ОР данной комбинации и пазопаниба, следует обратиться к данным рандомизированного исследования III фазы VEG105192, в котором оценивали эффективность терапии распространенного ПКР пазопанибом по сравнению с IFN- α [44]. Согласно результатам этого исследования медиана ВВП для пазопаниба была 9,2 мес, для IFN- α – 4,2 мес. Таким образом, ОР прогрессирования ПКР для пазопаниба по сравнению с IFN- α составило 0,46. Если использовать в качестве компаратора группу терапии IFN- α , можно провести не прямое сравнение ОР для пазопаниба и схемы бевацизумаб + IFN- α , которое составит 0,65. Это свидетельствует о большей эффективности пазопаниба чем схемы бевацизумаб + IFN- α , в отношении увеличения ВВП у пациентов.

Таким образом, в 1-й линии терапии распространенного ПКР наибольшей и сопоставимой эффективностью обладают ингибиторы протеинкиназ пазопаниб и сунитиниб. Согласно оценке по ВВП схема терапии бевацизумаб + IFN- α проявляет меньшую эффективность.

Эффективность препаратов 2-й линии терапии распространенного почечноклеточного рака

Терапию 2-й и 3-й линии при распространенном ПКР назначают в случаях неэффективности терапии предыдущей линии и начала прогрессирования опухолевого процесса. В качестве терапии 2-й линии при лечении пациентов с распространенным ПКР в ряде исследований использовали препарат эверолимус [46–49].

По данным А. Thierry-Vuillemin и соавт., медиана ВВП при применении эверолимуса после прогрессирования заболевания на схеме бевацизумаб + IFN- α составляет 17 мес [49]. Следует отметить, что это мно-

гоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование включало всего 42 пациента, и полученные в нем данные значительно отличаются от результатов более крупных исследований, о которых будет упомянуто ниже. T. Vuchleg и соавт. провели проспективное исследование эффективности приема препарата эверолимус при лечении распространенного ПКР во 2-й и 3-й линиях терапии [47]. В качестве препаратов 1-й и 2-й линий использовали ингибиторы протеинкиназ — сунитиниб, сорафениб и пазопаниб. Эверолимус назначали в 3-й линии в случае, если в 1-й и 2-й линиях использовали 2 различных ингибитора протеинкиназ. Согласно полученным данным как в 1-й, так и во 2-й линии терапии медиана ВВП у пациентов составила 6,1 мес (во 2-й линии 95 % ДИ 5,4–6,8 мес; в 3-й линии 95 % ДИ 4,1–8,1 мес). Отметим, что эти результаты были приведены для общей когорты без стратификации по ингибиторам протеинкиназ. В другом неинтервенционном исследовании оценивали эффективность использования эверолимуса во 2-й линии терапии после неудачной терапии препаратами анти-VEGF (ингибиторами протеинкиназ и бевацизумабом) [46]. В этом исследовании медиана ВВП составила 6,9 мес (5–9 мес).

В клиническом исследовании III фазы R.J. Motzer и соавт. показали, что по независимой центральной оценке, исключающей субъективный фактор исследователя, ВВП при применении эверолимуса во 2-й линии терапии распространенного ПКР составляет 4,9 мес. По оценке самих исследователей этот показатель был 5,5 мес. ВВП в группе плацебо в обоих случаях составила 1,9 мес (ОР эверолимус против плацебо 0,33; $p < 0,01$ и 0,32; $p < 0,01$ соответственно). В качестве препаратов 1-й линии терапии использовали ингибиторы протеинкиназ — сунитиниб и/или сорафениб, а также бевацизумаб [48].

Еще один препарат, рекомендуемый во 2-й линии терапии распространенного ПКР, — акситиниб [37, 38, 50]. Как уже было отмечено, активность акситиниба считается более высокой, чем у ингибиторов протеинкиназ 1-го поколения, что и определило его назначение в качестве препарата 2-й линии. B.I. Rini и соавт. в клиническом исследовании III фазы AXIS сравнивали эффективность акситиниба и сорафениба во 2-й линии терапии, при этом в 1-й линии применяли сунитиниб, бевацизумаб + IFN- α , темсиролимус или цитокины [50]. По данным авторов, медиана ВВП в группе акситиниба составила 6,7 мес, тогда как в группе сорафениба — 4,7 мес (ОР 0,665; 95 % ДИ 0,544–0,812). ВВП на фоне приема акситиниба оказалась сопоставимой с таковой на фоне терапии эверолимусом (см. выше), что свидетельствует о их сходной эффективности. Это подтверждается данными работы N.J. Vogelzang и соавт., в которой оценивали эффективность применения акситиниба и эверолимуса

во 2-й линии терапии распространенного ПКР после использования в 1-й линии ингибиторов протеинкиназ — сунитиниба, сорафениба или пазопаниба (сунитиниб назначали в 73 % случаев) [51]. По результатам исследования авторы сделали заключение о том, что по общей выживаемости и ВВП статистически значимых различий между группами акситиниба и эверолимуса нет.

Таким образом, оба рассмотренных препарата 2-й линии терапии обладают сходной эффективностью и могут быть рекомендованы для лечения распространенного ПКР при прогрессировании заболевания на фоне применения ингибиторов протеинкиназ и бевацизумаба в терапии 1-й линии.

Экономические аспекты применения препаратов 1-й и 2-й линий в терапии распространенного почечноклеточного рака

В современных условиях выбор медицинской технологии определяется не только ее клинической эффективностью, но и объемом затрат, необходимых для ее реализации. В связи с этим актуальной представляется клиничко-экономическая оценка медицинских технологий. Этот вопрос становится значимым при рассмотрении терапии онкологических заболеваний, как правило являющейся весьма дорогостоящей. В предыдущих разделах обзора была рассмотрена клиническая эффективность 1-й и 2-й линий терапии распространенного ПКР. Ниже представлены данные зарубежных фармакоэкономических исследований по оценке финансовых затрат на лечение пациентов с данной злокачественной опухолью.

В 1-й линии терапии распространенного ПКР мы рассматриваем 3 препарата: бевацизумаб, сунитиниб и пазопаниб. Фармакоэкономическая эффективность применения препарата сунитиниб была доказана в ряде исследований, проведенных за рубежом. E. Remak и соавт. оценили затраты на лечение при использовании сунитиниба по сравнению с IFN- α и IL-2 [52]. Авторы определили детерминированное и вероятностное среднее значение затрат на терапию, из которого были определены инкрементальные соотношения «затраты–эффективность» и «затраты–польза». Согласно полученным данным, фармакоэкономическая эффективность сунитиниба и IFN- α доминирует над IL-2. В то же время показатель «затраты–эффективность» для сунитиниба по сравнению с IFN- α составил 18 611 долларов на 1 год жизни без прогрессирования заболевания и 67 215 долларов на 1 год жизни, а соотношение «затраты–польза» — 52 593 доллара на 1 QALY (quality-adjusted life-year — год жизни приемлемого качества) (коэффициент дисконтирования 5 %). При этом результаты были наиболее чувствительны к значениям показателя по-

лезности, затратам на сунитиниб и оптимальную поддерживающую терапию. По мнению авторов, сунитиниб является фармакоэкономически эффективной альтернативой IFN- α при лечении распространенного ПКР.

По данным A. Benedict и соавт., сунитиниб был более эффективен и требовал меньших финансовых затрат, чем сорафениб и комбинация бевацизумаб + IFN- α [53]. Так, применение сунитиниба в США позволяло снизить затраты на терапию ПКР на 67 798 долларов на человека по сравнению с комбинацией бевацизумаб + IFN- α . Также авторы провели анализ соотношения «затраты—эффективность» для Швеции — сунитиниб также оказался фармакоэкономически более эффективным, позволяя снизить затраты на лечение на 47 264 доллара на человека.

Сравнение сунитиниба с комбинацией бевацизумаб + IFN- α при лечении распространенного ПКР проводили также R. Rivasio и соавт. [54]. Авторы оценили финансовые затраты на терапию распространенного ПКР, а также на лечение побочных эффектов. Согласно приведенным расчетам при использовании схемы бевацизумаб + IFN- α затраты за 1 год были ниже, чем при применении сунитиниба. Затраты на курс терапии сунитинибом составляют 37 700 евро, а размер экономии за 1 год при использовании IFN- α в зависимости от дозы — от 4805 до 9460 евро. Следует отметить, что анализируемые схемы терапии имеют различную эффективность — применение сунитиниба позволяет добиться большей эффективности по сравнению с комбинацией бевацизумаб + IFN- α . Таким образом, при анализе показателя «затраты—эффективность» преимущества сунитиниба становятся очевидны, что было доказано в работе A. Benedict и соавт. [53].

Таким образом, сунитиниб в 1-й линии терапии распространенного ПКР является фармакоэкономически более эффективным препаратом по сравнению с цитокинами или комбинацией бевацизумаб + IFN- α . При сравнении сунитиниба с другим ингибитором протеинкиназ — пазопанибом — наблюдается обратная закономерность. Фармакоэкономическую эффективность сунитиниба и пазопаниба сравнивали в ряде работ, выполненных в Европе и США [55–58]. Показано, что применение пазопаниба требует меньших финансовых затрат по сравнению с сунитинибом. С учетом сопоставимой клинической эффективности этих препаратов пазопаниб оказывается более предпочтительным с фармакоэкономической точки зрения. Так, в работе R. N. Hansen и соавт. было показано, что общие затраты на применение пазопаниба при лечении распространенного ПКР были ниже на 8 %, чем при терапии сунитинибом (80 464 и 86 886 долларов

соответственно; $p = 0,20$) [59]. При оценке с помощью метода Каплана—Майера затраты при лечении пазопанибом составили 143 585 долларов, а сунитинибом — 156 128 долларов ($p = 0,003$). У пациентов, у которых было более 1 нежелательного явления, затраты при использовании пазопаниба увеличивались на 8118 долларов, тогда как при применении сунитиниба такое возрастание было почти в 1,8 раза выше и составляло 14 343 доллара. T.E. Delea и соавт. продемонстрировали, что пазопаниб является доминирующим препаратом в США по сравнению с сунитинибом (обеспечивает большее значение QALY при меньших затратах) [55]. При анализе чувствительности пазопаниб доминировал в 69 % случаев. Вероятность того, что пазопаниб более предпочтителен с фармакоэкономической точки зрения сунитиниба, составила ≥ 90 %. В работе G. Villa и соавт. были получены сходные результаты, рассчитанные для Испании в 2013 г. [58]. По данным авторов, при лечении пазопанибом затраты на 1 пациента составили 32 365 евро, сунитинибом — 39 232 евро. При терапии нежелательных явлений затраты составили 662 и 974 евро соответственно. Согласно представленной авторами модели в Испании в 2013 г. лечение требовалось 1591 пациенту с распространенным ПКР. При использовании для терапии только пазопаниба (вместо сунитиниба) для такой группы пациентов экономия средств в 2013 г. составила бы 6 723 622 евро.

В 2016 г. было проведено отечественное проспективное фармакоэкономическое исследование, в котором получены сходные результаты — применение пазопаниба оказалось фармакоэкономически более выгодным, чем применение сунитиниба [60]. При этом при анализе отношения «затраты—эффективность» результаты наиболее чувствительны к изменению лекарственных затрат, поскольку сунитиниб и пазопаниб, как было отмечено, обладают сходной эффективностью.

Таким образом, среди препаратов 1-й линии терапии распространенного ПКР наименее затратным на единицу эффективности является пазопаниб, т.е. данный препарат фармакоэкономически наиболее предпочтителен.

Фармакоэкономическую эффективность препаратов 2-й линии акситиниба и эверолимуса оценивали в сравнительном исследовании, проведенном в США [61]. В 1-й линии терапии использовали сунитиниб. Авторы продемонстрировали, что применение эверолимуса во 2-й линии терапии снижает затраты на лечение каждого пациента на 11 % (на 12 985 долларов) по сравнению с акситинибом. Анализ чувствительности показал, что нежелательные явления и прогрессирование заболевания не влияют на результаты.

С учетом одинаковой эффективности этих препаратов в отношении первичной конечной точки можно заключить, что эверолимус является фармакоэкономически более предпочтительным препаратом 2-й линии терапии распространенного ПКР.

По данным R. Casciano и соавт., применение эверолимуса во 2-й линии терапии после сорафениба почти в 3 раза затратнее использования сорафениба [62]. Инкрементальный показатель затрат на 1 год жизни для эверолимуса в отношении сорафениба составил 64 155 долларов, а на 1 QALY — 89 160 долларов.

Исходя из приведенных данных можно предположить, что при сравнении с акситинибом сорафениб будет менее затратным. Действительно, в работе P. Petrou показано, что инкрементальные затраты на акситиниб по сравнению с сорафенибом составили 87 936 евро на 1 QALY [63]. При этом при пороге готовности платить 60 000 евро вероятность того, что акситиниб будет фармакоэкономически более предпочтительным, составляет всего 13 %, а при по-

роге 100 000 евро — 69,9 %. Отметим, что сорафениб в настоящем обзоре не рассматривается среди препаратов 2-й линии терапии распространенного ПКР и в данном примере приводится исключительно в качестве препарата сравнения при оценке показателя «затраты—эффективность» для акситиниба и эверолимуса.

При подведении итогов оценке фармакоэкономической эффективности различных схем терапии распространенного ПКР можно заключить, что препаратом выбора в 1-й линии терапии является пазопаниб, во 2-й — эверолимус. Представленные данные были получены из зарубежных источников, что может вносить определенное искажение при их интерпретации в условиях России. Для подбора наименее затратного варианта терапии 1-й и 2-й линий в условиях здравоохранения России требуется проведение отечественного фармакоэкономического исследования лечения распространенного ПКР с проанализированными в обзоре препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskiy tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Эффективность применения таргетной терапии в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. Онкоурология 2012;(3):37–42. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Efficiency of targeted therapy used in the heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Oncourology* 2012;(3):37–42. (In Russ.)].
3. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108. PMID: 15761078.
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Oncourology* 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
5. Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(2):408–17. PMID: 10647643.
6. Fojo A.T., Shen D.W., Mickley L.A. et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987;5(12):1922–7. PMID: 3681376.
7. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85(8):1130–6. PMID: 11710825. PMID: PMC2375150. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2076.
8. Huland E., Heinzer H. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 2000;82(1):246–7. PMID: 10638997. PMID: PMC2363186. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0952.
9. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353(9146):14–7. PMID: 10023944.
10. Oliver R.T., Miller R.M., Mehta A., Barnett M.J. A phase II study of surveillance in patients with metastatic renal cell and assessment of response of such patients to therapy on progression. *Mol Biother* 1998;1(1):14–20. PMID: 3267368.
11. Vogelzang N.J., Priest E.R., Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992;148(4):1247–8. PMID: 1404646.
12. Atkins M.B., Regan M., McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(18):6342S–6S. PMID: 15448028. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-040029.
13. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6 (Suppl 1):55–7. PMID: 10685660.
14. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133–41. PMID: 15625368. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.206.
15. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2972–80. PMID: 10944130.
16. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma.

- N Engl J Med 1998;338(18):1272–8. PMID: 9562581. DOI: 10.1056/NEJM199804303381805.
17. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3127–32. PMID: 12915604. PMCID: PMC2275327. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.122.
18. SEER. Program coding and staging manual 2007 Appendix C Part 6: C64.9–C80.9. 2008. Available at: <http://seer.cancer.gov/tools/codingmanuals/>.
19. Wahlgren T., Harmenberg U., Sandstrom P. et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). *Br J Cancer* 2013;108(7):1541–9. PMID: 23531701. PMCID: PMC3629428. DOI: 10.1038/bjc.2013.119.
20. Gnarr J.R., Tory K., Weng Y. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85–90. PMID: 7915601. DOI: 10.1038/ng0594-85.
21. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C. et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel–Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(20):10595–9. PMID: 8855223. PMCID: PMC38198.
22. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399(6733):271–5. PMID: 10353251. DOI: 10.1038/20459.
23. Na X., Wu G., Ryan C.K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel–Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003;170:588–92.
24. de Paulsen N., Brychzy A., Fournier M.C. et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel–Lindau (VHL)(–/–) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(4):1387–92. PMID: 11171960. PMCID: PMC29266. DOI: 10.1073/pnas.031587498.
25. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1287–94. PMID: 24206640. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
26. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2765–72. PMID: 25049330. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
27. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31. PMID: 23964934. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989.
28. Motzer R.J., Nosov D., Eisen T. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a Phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3791–9. PMID: 24019545. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4940.
29. Rini B.I., Bellmunt J., Clancy J. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014;32(8):752–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5305.
30. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505–12. PMID: 16636341. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6723.
31. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144–50. PMID: 20368553. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849.
32. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. PMID: 20368558. PMCID: PMC2860433. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
33. Hurwitz H., Dowlati A., Savage S. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:195.
34. Hutson T., Davis I., Machiels J. et al. Predictive and prognostic factors in phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *Ann Oncol* 2008;19:187.
35. Abrams T.J., Lee L.B., Murray L.J. et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):471–8. PMID: 12748309.
36. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamics relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327–37.
37. Rini B.I., Rixe O., Bukowski R.M. et al. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase II study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol* 2005;23:4509.
38. Sonpavde G., Hutson T.E., Rini B.I. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(5):741–8. PMID: 18447599. DOI: 10.1517/13543784.17.5.741.
39. Flaherty K.T. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(2):747s–52s. PMID: 17255304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2063.
40. O’Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A. et al. SU11248 is a novel FLT-3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101(9):3597–605. PMID: 12531805. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2307.
41. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. PMID: 17215529. DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
42. Chang X., Zhang F., Liu T. et al. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget* 2016;7(13):15801–10. PMID: 26908455. PMCID: PMC4941278. DOI: 10.18632/oncotarget.7511.
43. Larkin J., Paine A., Foley G. et al. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(13):1915–27. PMID: 26194211. DOI: 10.1517/14656566.2015.1058359.
44. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized Phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. PMID: 20100962. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
45. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422–8. PMID: 18936475. PMCID: PMC2651074. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847.
46. Bergmann L., Kube U., Doehn C. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. *BMC Cancer* 2015;15:303. PMID: 25925846. PMCID: PMC4413536. DOI: 10.1186/s12885-015-1309-7.
47. Buchler T., Bortlicek Z., Poprach A. et al. Efficacy of everolimus in second- and third-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: a registry-based analysis. *Urol Oncol* 2014;32(5):569–75. PMID: 24629497. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.12.007.
48. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal

- cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18): 4256–65. PMID: 20549832. DOI: 10.1002/cncr.25219.
49. Thiery-Vuillemin A., Theodore C., Jacobasch L. et al. Efficacy and safety of sequential use of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab with or without interferon therapy: results from the european AVATOR study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(3):231–8. PMID: 25456838. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.09.005.
50. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase III trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. PMID: 22056247. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
51. Vogelzang N.J., Pal S.K., Signorovitch J.E. et al. Comparative effectiveness of everolimus and axitinib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma in the US: a retrospective chart review. *Curr Med Res Opin* 2016;32(4):741–7. PMID: 26744781. DOI: 10.1185/03007995.2016.1140028.
52. Remak E., Charbonneau C., Negrier S. et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(24): 3996–4000. PMID: 18711190. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.2662.
53. Benedict A., Figlin R.A., Sandström P. et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;108(5): 665–72. PMID: 21265994. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x.
54. Ravasio R., Ortega C., Sabbatini R., Porta C. Bevacizumab plus interferon- α versus sunitinib for first-line treatment of renal cell carcinoma in Italy: a cost-minimization analysis. *Clin Drug Investig* 2011;31(7): 507–17. PMID: 21627339. DOI: 10.2165/11590230-000000000-00000.
55. Delea T.E., Amdahl J., Diaz J. et al. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(1):46–54, 54a–b. PMID: 25562772. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.1.46.
56. Kilonzo M., Hislop J., Elders A. et al. Pazopanib for the first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013;31(1):15–24. PMID: 23329590. DOI: 10.1007/s40273-012-0006-5.
57. MacLean E.A., Sandin R., Mardekian J. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(9):841–3. PMID: 26308231. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.841.
58. Villa G., Hernández-Pastor L.J. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer* 2013;13:399. PMID: 24004638. PMCID: PMC3856525. DOI: 10.1186/1471-2407-13-399.
59. Hansen R.N., Hackshaw M.D., Nagar S.P. et al. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Pharm* 2015;21(1):37–44. PMID: 25562771. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.1.37.
- Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая оценка применения pazopaniba в терапии распространенного рака почки. *Онкоурология* 2016;12(1): 106–18. [Zyryanov S.K., Frolov M.Yu., D'yakov I.N. Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Canceroology* 2016;12(1):106–18. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114.
60. Perrin A., Sherman S., Pal S. et al. Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US. *J Med Econ* 2015;18(3):200–9. PMID: 25422989. DOI: 10.3111/13696998.2014.985789.
61. Casciano R., Chulikavit M., Di Lorenzo G. et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health* 2011;14(6):846–51. PMID: 21914504. DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.008.
62. Petrou P. Cost-effectiveness analysis of axitinib through a probabilistic decision model. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(8):1233–43. PMID: 25958963. DOI: 10.1517/14656566.2015.1039982.