

# Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии

М.Ю. Фролов<sup>1</sup>, И.С. Крысанов<sup>2, 3</sup>, В.С. Крысанова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>2</sup>Институт медико-социальных технологий ФГБУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»;

Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики;

Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

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

**Цель исследования** — проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

**Материалы и методы.** Была разработана модель Маркова оказания помощи пациентам с распространенным ПКР. Фармако-экономический анализ проводили методами «затраты—эффективность», «затраты—полезность» и «влияние на бюджет». Были рассчитаны прямые медицинские затраты: стоимость лекарственных препаратов, их введения (для внутривенного введения), контроля за терапией и лечения развившихся побочных эффектов. Для расчета затрат на лекарственные препараты были использованы средневзвешенные тендерные цены, представленные информационно-аналитической системой Headway за 2016 г., для лекарственного препарата ниволумаб — цена, представленная заказчиком. Затраты на контроль за терапией и лечения развившихся побочных эффектов рассчитывали на основании тарифов обязательного медицинского страхования согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2016 г. от 25.12.2015, Приложения №6, 8.1, 10 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015.

**Результаты.** Общие прямые затраты при применении ниволумаба в качестве монотерапии составили 2451 712 руб., а при использовании комбинации леватиниб + эверолимус — 5232 592 руб. Применение ниволумаба в качестве монотерапии сопряжено с меньшими затратами на лекарственные препараты, мониторинг терапии и лечение развившихся побочных эффектов. Использование комбинации леватиниб + эверолимус при относительно схожей эффективности связано с неоправданно высокими инкрементальными затратами по сравнению с ниволумабом — 5561 760 руб. за 1 сохранный месяц жизни и 2339 823 руб. за 1 сохранный месяц жизни с учетом ее качества. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на препараты в сторону увеличения и уменьшения на 25 %. Анализ «влияние на бюджет» показал, что применение в течение 1 года препарата ниволумаб в качестве монотерапии ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии является наиболее экономически целесообразной технологией, что позволяет при использовании ниволумаба вместо комбинации леватиниб + эверолимус пролечить дополнительно 198 пациентов в рамках исследуемой когорты.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что при доказанной эффективности и безопасности применение в течение 1 года препарата ниволумаб в качестве монотерапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения — клинически эффективный и экономически целесообразный способ терапии на территории Российской Федерации.

**Ключевые слова:** распространенный почечно-клеточный рак, анализ «затраты—эффективность», анализ «затраты—полезность», анализ «влияние на бюджет», ниволумаб, комбинация леватиниб + эверолимус

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-53-66

Clinical and economic analysis of effectiveness of Nivolumab (Opdivo®) use as second-line monotherapy in adult patients with advanced renal cell carcinoma after previous systemic therapy

M. Yu. Frolov<sup>1</sup>, I.S. Krysanov<sup>2, 3</sup>, V.S. Krysanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Place, Volgograd 400131, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>3</sup>Research Center for Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics;  
21/6 Novomytishchinskiy Prospekt, Mytishchi, Moscow Region 141008, Russia;

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Objective.** To conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of using nivolumab (Opdivo®) as monotherapy in advanced renal cell carcinoma (RCC) in adult patients 2-line therapy.

**Materials and methods.** “Cost–effectiveness” was assessed using a Markov model for one patient with advanced RCC. “Cost–effectiveness” analysis, “cost–utility” analysis “budget impact” analysis were performed. Overall survival and QALYs were included into the model as the effectiveness criteria. All the direct costs were calculated from the Russian healthcare system perspective.

**Results.** Treatment with nivolumab was associated with lower total direct costs, less frequent adverse events compared with the combination lenvatinib + everolimus. Total costs per patient were 2 451 712 rubles and 5 232 592 rubles for nivolumab and the combination lenvatinib + everolimus, respectively. The incremental “cost–effectiveness” ratio was 5 561 760 rubles per life-months gained and 2 339 823 rubles per quality-adjusted life month. A sensitivity analysis confirmed the base case results. “Budget impact” analysis showed that the using of nivolumab allows to save budget costs and to treat additional 198 patients without spending healthcare resources.

**Conclusion.** The results of the study showed that using nivolumab (Opdivo®) as monotherapy in advanced RCC in adult patients as 2-line therapy is clinically effective and “cost–effective” method of treatment of adult patients with RCC in the Russian Federation.

**Key words:** advanced renal cell carcinoma, “cost–effectiveness” analysis, “cost–utility” analysis, “budget impact” analysis, nivolumab, lenvatinib + everolimus

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — злокачественная опухоль почки, которая развивается из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек. В среднем в мире ежегодно регистрируется приблизительно 210 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2–3 % в структуре злокачественных новообразований у взрослого населения. Ежегодно от этой патологии погибают 102 тыс. больных [1].

В России в 2015 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак почки занял 11-е место (3,9 %). Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в России в 2015 г. составил 62,1 года (для мужчин — 60,9 года, для женщин — 63,6 года) [2].

ПКР за последние 10 лет (2005–2015 гг.) показал один из самых высоких темпов прироста заболеваемости населения России, среднегодовой темп прироста составляет 2,47 % [2]. В 2015 г. стандартизированный показатель общей заболеваемости раком почки был 9,77 на 100 тыс. населения, при этом удельный вес больных с распространенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые установленным диагнозом — 19,8 % [2].

Летальность от рака почки остается достаточно высокой, в 2015 г. стандартизированный показатель составил 3,27 на 100 тыс. населения, в течение года с момента установления диагноза летальный исход имел место в 16,1 % случаев [2].

Согласно зарубежным рекомендациям [3, 4] и рекомендациям Ассоциации онкологов России [5] для лечения распространенного ПКР в настоящее время применяется несколько методов, таких как циторедуктивная нефрэктомия, хирургическое удаление

метастазов, лучевая терапия и лекарственная терапия. Циторедуктивная нефрэктомия приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов [5]. У большинства больных распространенным ПКР нефрэктомия носит паллиативный характер, в связи с этим им необходимо проведение дальнейшей системной терапии. Удаление солитарных или единичных метастазов на различных этапах лечения может рассматриваться в качестве возможного подхода в хорошо отобранной группе больных ПКР с благоприятным прогнозом и индолентным биологическим течением опухолевого процесса [5]. Применение лучевой терапии с различными модальностями у пациентов с метастазами в кости приводит к уменьшению болевого синдрома в костях. При метастазах в головной мозг различные варианты стереотаксической лучевой терапии и/или радиохирургии демонстрируют хороший местный контроль над опухолью у больных с ограниченным числом метастазов [5].

В качестве лекарственного лечения в последнее время применяются 2 подхода: таргетная терапия и иммунотерапия. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [5] для лечения распространенной формы ПКР (1-й и 2-й линии терапии) одобрены 9 препаратов: интерферон альфа, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб в комбинации с интерфероном, эверолимус, пазопаниб и акситиниб, алдеслейкин (табл. 1). Алдеслейкин (интерлейкин 2) в режиме болюсных внутривенных инфузий используется только в специализированных центрах из-за высокой частоты развития осложнений [6].

С 2005 г. наблюдается существенный прогресс в лечении ПКР, связанный с появлением 5 ингибиторов VEGF-пути (сорафениб, сунитиниб, беваци-

**Таблица 1.** Лекарственные препараты, рекомендованные Ассоциацией онкологов России, для лечения распространенного почечно-клеточного рака [5]

**Table 1.** Medications recommended by the Association of Russian Oncologists for treatment of advanced renal cell carcinoma [5]

Лекарственный препарат Medication	Доза Dose	Путь введения Route of administration	Режим дозирования Dosing regimen	Продолжительность терапии Therapy duration	
<b>Иммунотерапия</b> <i>Immunotherapy</i>					
Интерферон альфа Interferon alfa	3–6–9 МЕ (с эскалацией дозы) 3–6–9 IU (with dose escalation)	п/к SC	3 раза в неделю 3 times a week	До прогрессирования или до развития неприемлемой токсичности. Оценка эффективности терапии каждые 1,5–2,0 мес Until progression or unacceptable toxicity. Evaluation of therapy efficacy every 1.5-2 months	
Алдеслейкин (интерлейкин 2) Aldesleukin (interleukin 2)	(18–9) × 106 МЕ (18–9) × 106 IU	п/к или в/в SC or IV	5 дней ежедневно, затем перерыв 2–6 дней 5 days daily, then a break for 2–6 days		
<b>Таргетная терапия</b> <i>Targeted therapy</i>					
Сунитиниб Sunitinib	50 мг 50 mg	Внутри Oral	1–4 нед ежедневно 1 раз в день, затем 2 нед перерыв 1 dose daily for 1–4 weeks, then a break for 2 weeks		
Сорафениб Sorafenib	800 мг 800 mg	Внутри Oral	Ежедневно 1 раз в день 1 time a day daily		
Темсиролимус Temsirolimus	25 мг 25 mg	в/в IV	1 раз в неделю Once a week		
Пазопаниб Pazopanib	800 мг 800 mg	Внутри Oral	Ежедневно 1 раз в день 1 time a day daily		
Акситиниб Axitinib	5 мг 5 mg	Внутри Oral	Ежедневно 2 раза в день 2 times a day daily		
Эверолимус Everolimus	10 мг 10 mg	Внутри Oral	Ежедневно 1 раз в день 1 time a day daily		
Бевацизумаб + интерферон Bevacizumab + interferon	10 мг/кг + (6–9) млн ЕД 10 mg/kg + (6–9) million U	в/в + п/к IV + SC	1 раз в 2 недели + 3 раза в неделю Once in 2 weeks + 3 times a week		

**Примечание.** МЕ – международная единица; в/в – внутривенно; п/к – подкожно.  
*Note.* IU – international unit; IV – intravenously; SC – subcutaneously.

зумаб, пазопаниб и акситиниб) и 2 ингибиторов mTOR (эверолимус и темсиролимус), показавших свою эффективность в исследованиях III фазы, что явилось основанием для одобрения их к применению регуляторными органами. До этого момента нечастые, но иногда длительные ответы наблюдались при использовании цитокинов, включая высокие дозы интерлейкина 2 [7]. Положительный эффект от одобренных к применению таргетных препаратов, за исключением одного [8], был установлен в исследованиях III фазы, в которых при их использовании отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости по сравнению

со стандартным лечением, включавшим интерферон альфа, и с плацебо [4].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [3] и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [4] в качестве терапии 2-й линии распространенного ПКР для группы пациентов высокого риска с недавнего времени также применяют ниволумаб, который показал увеличение общей выживаемости по сравнению с эверолимусом (рис. 1).

Лекарственный препарат ниволумаб, который полностью представляет собой человеческое антитело

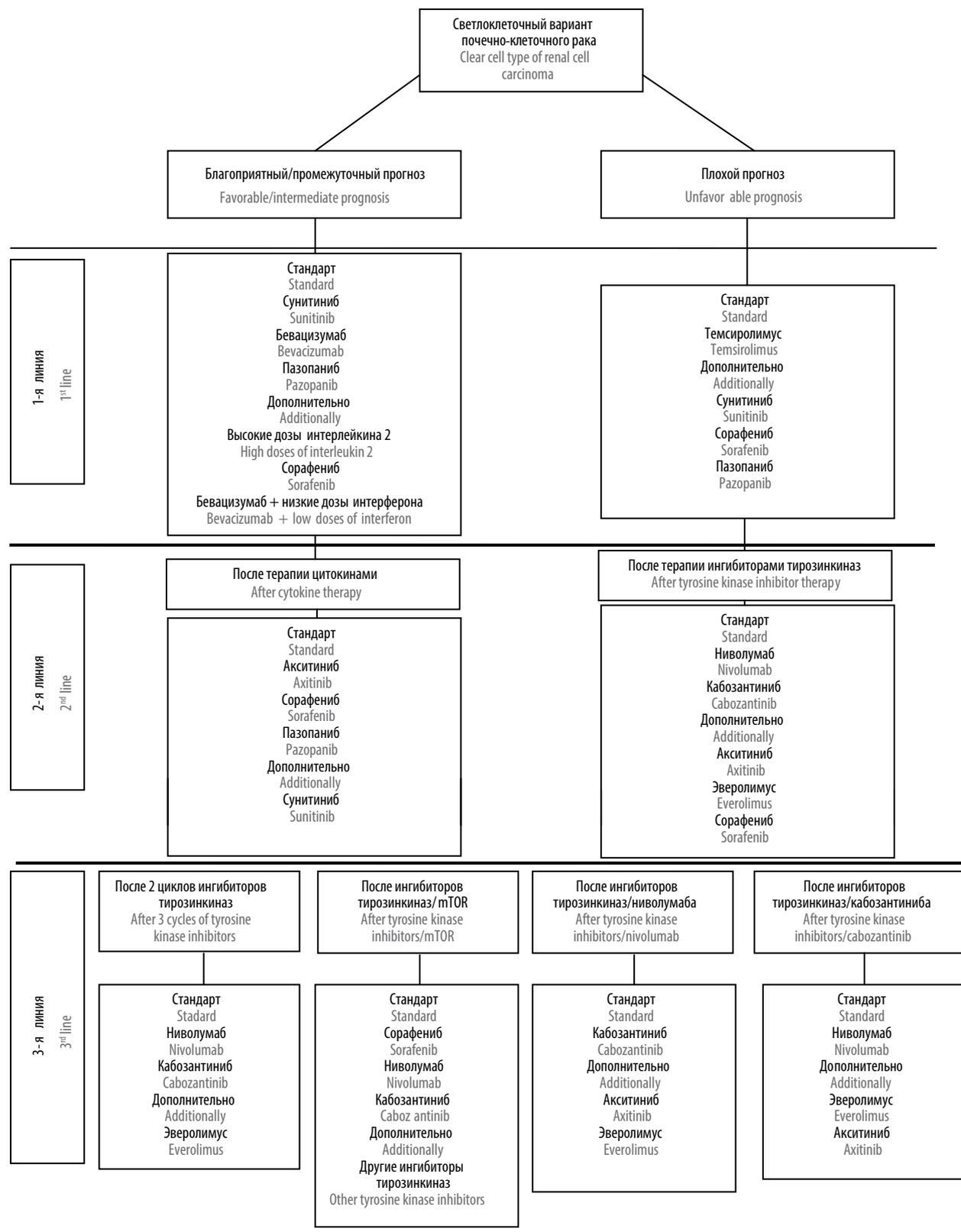


Рис. 1. Алгоритм лекарственного лечения распространенной формы почечно-клеточного рака согласно рекомендациям Европейского онкологического общества (ESMO, 2016) [3]

Fig. 1. Algorithm of advanced renal cell carcinoma drug therapy in accordance with the European Society for Medical Oncology (ESMO, 2016) [3]

к иммуноглобулину G4, ингибирующее контрольную точку иммунного ответа — белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1), демонстрирует более высокую эффективность по сравнению со стандартной терапией в отношении общей выживаемости и длительности ответа на лечение при благоприятном профиле безопасности [9]. Ниволумаб был одобрен в 2015 г. Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения распространенного ПКР в качестве монотерапии после предшествующего системного лечения, а в декабре 2016 г. был зарегистрирован на территории России.

Сравнимую эффективность показывает использование комбинации таргетных препаратов лenvатиниб + эверолимус. Так, в рандомизированном исследовании II фазы с включением 150 пациентов данная комбинация показала лучшие показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования заболевания по сравнению с монотерапией эверолимусом [10]. Применение этой комбинации в качестве терапии 2-й линии распространенного ПКР у группы пациентов высокого риска было включено в рекомендации NCCN [4].

Таким образом, применение как нового иммуноонкологического препарата ниволумаба, так и комбинации лenvатиниб + эверолимус демонстрирует увеличение эффективности лечения распространенного ПКР по сравнению со стандартной терапией, но при этом является дорогостоящим подходом, что обуславливает актуальность проведения клинико-экономического анализа для нахождения наиболее экономически оправданного варианта лечения распространенного ПКР после предшествующей терапии.

**Цель исследования** — проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

#### **Задачи исследования:**

- поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения ниволумаба и комбинации лenvатиниб + эверолимус у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей терапии;
- разработка и построение модели Маркова оказания помощи больным распространенным ПКР, учитывающую применение различных вариантов лекарственной терапии;
- анализ прямых медицинских затрат на лечение пациентов с распространенным ПКР;
- проведение сравнительного фармакоэкономического анализа различных вариантов терапии пациентов с распространенным ПКР с учетом данных об их эффективности;
- анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров;
- проведение анализа «влияние на бюджет» при использовании различных вариантов терапии распространенного ПКР для определения наиболее экономически целесообразной технологии.

**Дизайн исследования:** метод клинико-экономического анализа «затраты—эффективность», «затраты—полезность», а также анализ «влияние на бюджет».

**Гипотеза исследования.** Применение препарата ниволумаб в качестве монотерапии при распространенном ПКР у взрослых пациентов после предшествующего системного лечения — клинически эффективная и экономически оправданная стратегия организации помощи больным на территории России.

#### **Материалы и методы**

В доступных источниках был проведен поиск работ по эффективности и безопасности использования препарата ниволумаб в качестве монотерапии и комбинации лenvатиниб + эверолимус для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

#### **Источники данных:**

- Кокрановская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 10 of 12, October 2016) ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com));
- электронная база данных Medline ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)).

Ключевыми словами поиска являлись: «nivolumab», «lenvatinib», «everolimus», «renal cell carcinoma».

Для поискового запроса по лекарственному препарату ниволумаб в базе данных Medline было найдено 116 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 22. Для поискового запроса по комбинации лекарственных препаратов лenvатиниб + эверолимус в базе данных Medline было найдено 11 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 9. Дальнейший ход отбора публикаций отображен на рис. 2.

Для анализа были отобраны работы с высоким уровнем доказательности, в которых исследовалось сравнение эффективности и безопасности применения ниволумаба в качестве монотерапии и комбинации лenvатиниб + эверолимус для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей терапии.

Поскольку группа препаратов — ингибиторы белка PD-1 — относительно недавно появилась на фармацевтическом рынке, на настоящий момент было проведено 1 крупное рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения ниволумаба в качестве



Рис. 2. Методика отбора исследований  
Fig. 2. Methodology of study selection

монотерапии по сравнению с эверолимусом при лечении распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей терапии [9].

Для комбинации левватиниб + эверолимус также было отобрано 1 рандомизированное исследование II фазы, в котором проводилось сравнение данной комбинации и каждого из компонентов по отдельности [10].

На настоящий момент не было проведено прямых сравнительных исследований препарата ниволумаб в качестве монотерапии и комбинации левватиниб + эверолимус, в связи с этим в данной работе сравнение показателей было выполнено с использованием непрямого сравнительного анализа.

Анализируемые исходы: первичная конечная точка – общая выживаемость, вторичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования, оценка качества жизни и частота возникновения побочных эффектов.

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводился клинико-экономическим методом – «затраты–эффективность» и «затраты–полезность».

Метод «затраты–эффективность» подразумевает соотношение затрат на терапию с ее эффективностью и сравнение 2 и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляются в виде «натуральных» показателей клинической эффективности или иных значимых для конкретной патологии объективных критериев [11].

В случае терапии распространенного ПКР после предшествующего лечения таким показателем будет медиана общей выживаемости.

Расчет проводили по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER (cost – effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), DC – прямые затраты, Ef – медиана общей выживаемости.

На следующем этапе выполняли анализ «затраты–полезность», суть которого состоит в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности в сравниваемых методах терапии. Данный вид анализа – частный случай анализа «затраты–эффективность», мерой эффективности в этом случае являются добавленные годы жизни с учетом качества (quality-adjusted life-year, QALY) [12]. Расчет медианы количества сохраненных лет качественной жизни проводили на основании модели Маркова (рис. 3) и для большей точности выражали в месяцах.

Для выполнения фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи взрослым пациентам с распространенным ПКР после предшествующей терапии, учитывающая различные подходы к лечению – ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии, комбинация левватиниб в дозе 18 мг/сут + эверолимус в дозе 5 мг/сут ежедневно.



Рис. 3. Схема марковского цикла  
Fig. 3. Markov cycle diagram

Данная модель включала 3 состояния пациента: до прогрессирования, после прогрессирования, смерть. Моделирование проводили из расчета на 1 пациента, начинали с состояния «до прогрессирования», далее пациент получал один из вариантов терапии (ниволумаб или комбинацию леватиниб + эверолимус), продолжительность которого была определена на основании данных крупных исследований, включенных в настоящий анализ (для ниволумаба – 5,5 мес, для комбинации леватиниб + эверолимус – 7,6 мес). Далее переходили в состояние «после прогрессирования», которое длилось до наступления абсорбирующего состояния – «смерть». Длительность состояния «после прогрессирования» определялась как разница медианы общей выживаемости и медианы выживаемости без прогрессирования. На заключительном этапе выполняли расчет медианы количества сохраненных месяцев качественной жизни (табл. 2).

Прямые медицинские затраты на оказание помощи пациентам с распространенным ПКР во 2-й линии терапии включали затраты:

- на лекарственные препараты;
- введение препаратов (для лекарственных средств с внутривенным введением);
- контроль за терапией;
- лечение развившихся побочных эффектов.

Для расчета дозы ниволумаба было сделано допущение о том, что средняя масса тела пациента составляет 70 кг. Затраты на курс рассчитывали с учетом продолжительности терапии, определенной в рамках рандомизированных клинических исследований [9, 10] (табл. 3).

При расчете затрат на лекарственные препараты были использованы средневзвешенные тендерные цены, представленные информационно-аналитической системой Headway за 2016 г. Для лекарственного препарата ниволумаб расчет затрат производили на осно-

Таблица 2. Общая характеристика модели оказания помощи взрослым пациентам с распространенным почечно-клеточным раком после предшествующей терапии

Table 2. Characteristics of the model of care for adult patients with advanced renal cell carcinoma after previous therapy

Показатель Feature	Значение Value	
	Ниволумаб [9] Nivolumab [9]	Леватиниб + эверолимус [10] Lenvatinib + everolimus [10]
Медиана общей выживаемости, мес (95 % доверительный интервал) Median overall survival, months (95 % confidence interval)	25,0	25,5
Средняя продолжительность терапии, мес Mean therapy duration, months	5,5	7,6
Медиана выживаемости до прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,6	14,6
Показатель полезности для состояния «до прогрессирования» заболевания [9] Utility indicator for “before disease progression” state [9]	0,895	
Показатель полезности для состояния «после прогрессирования» заболевания [9] Utility indicator for “after disease progression” state [9]	0,817	

вании цены, представленной заказчиком (без налога на добавленную стоимость (НДС)).

Для базовых расчетов использовали следующие данные о ценах (без НДС) на лекарственные препараты:

- ниволумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 10 мл – 94789 руб. за 1 упаковку;
- ниволумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 4 мл – 37940 руб. за 1 упаковку;
- эверолимус, таблетки 5 мг – 124935 руб. за 1 упаковку;
- леватиниб, капсулы 10 мг – 181152 руб. за 1 упаковку;
- леватиниб, капсулы 4 мг – 181152 руб. за 1 упаковку.

НДС для лекарственных препаратов в России составляет 10 % (льготное налогообложение).

Таблица 3. Варианты лекарственной терапии, анализируемые в модели  
Table 3. Types of drug therapies analyzed in the model

Международное непатентованное название International generic name	Торговое название Commercial name	Форма выпуска Dosage form	Количество единиц в упаковке Number of units in package	Путь введения Route of administration	Дозировка Dose	Режим дозирования Dosing regimen	Количество единиц на 1 мес, шт. Number of units for 1 month, pcs
Ниволумаб Nivolumab	Опдиво® Opdivo®	100 мг 100 mg	1	Внутривенно Intravenously	3 мг/кг 3 mg/kg	1 раз в 2 недели Once in 2 weeks	4
		40 мг 40 mg	1				0,5
Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	Ленвима® Lenvima®	10 мг 10 mg	30	Внутри Oral	18 мг 18 mg	Ежедневно Daily	28
		4 мг 4 mg	30				56
	Афинитор® Afinitor®	5 мг 5 mg	30		5 мг 5 mg		28

Таблица 4. Данные о частоте возникновения побочных эффектов при терапии распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей системной терапии

Table 4. Data on adverse effects rate in advanced renal cell carcinoma therapy after previous systemic therapy

Лекарственный препарат Medicine	Усталость, % Fatigue, %	Диарея, % Diarrhea, %	Гипертриглицеридемия, % Hypertriglyceridemia, %	Анемия, % Anemia, %	Гипертония, % Hypertension, %	Протеинурия, % Proteinuria, %	Источник данных Data source
Ниволумаб Nivolumab	2,46	1,23	0	1,72	0,74	0	[9]
Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	14	20	8	8	14	4	[10]

Для ниволумаба было сделано допущение, что внутривенное введение препарата осуществляется в условиях дневного стационара. Частота введения была определена на основании режима дозирования препарата – 1 раз в 2 недели. Для контроля за принимаемой терапией было сделано допущение, что пациент 1 раз в месяц посещает врача-онколога.

Для оценки затрат на лечение возникших побочных эффектов были определены наиболее частые, III–IV степени тяжести на основании данных исследований [9, 10] (табл. 4).

Затраты на введение препарата, мониторинг и терапию побочных эффектов рассчитывали на основании тарифов обязательного медицинского страхования согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхо-

вания г. Москвы на 2016 г. от 25.12.2015, Приложения № 6, 8.1, 10 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 (табл. 5).

В ходе анализа чувствительности оценивалась устойчивость результатов моделирования к изменению стоимости лекарственных препаратов в сторону увеличения и уменьшения.

На завершающем этапе исследования проводили анализ «влияние на бюджет» для оценки возможных экономических последствий включения лекарственного средства в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Анализ «влияние на бюджет» включал следующие этапы:

- определение показаний к применению лекарственного препарата – терапия распространенной формы ПКР после предшествующей системной терапии;

**Таблица 5.** Характеристика прямых затрат (за исключением стоимости лекарственных препаратов) на терапию распространенного почечно-клеточного рака

**Table 5.** Characteristics of direct costs (excluding the costs of drugs) of advanced renal cell carcinoma therapy

Показатель Feature	Тариф обязательного медицинского страхования Rate of compulsory health insurance	Стоимость, руб. Cost, rubles	Источник данных Data source	
Введение лекарственного препарата Administration of the drug	Дневной стационар онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии, № 97007 Day patient oncological facility for chemotherapy procedures, No 97007	3330,52	Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2016 г. Rate agreement for compensation of costs of medical care received in accordance with the Moscow compulsory health insurance territorial program in 2016	Приложение № 10 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 Appendix No 10 of the Rate agreement for 2016 of 25.12.2015
Контроль за терапией Therapy control	Прием врача-онколога лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1191 Oncologist's appointment for diagnostics and treatment, primary, outpatient, No 1191	228,2		
<b>Побочные эффекты</b> <i>Adverse effects</i>				Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 Appendix No 6 of the Rate agreement for 2016 of 25.12.2015
Усталость Fatigue	Прием врача-онколога на дому, № 1193 Oncologist's home visit, No 1193	426,94		
Диарея Diarrhea	Прием врача-инфекциониста лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1091 Infectious disease specialist's appointment for diagnostics and treatment, primary, outpatient, No 1091	209,29		
	Консультация врача-гастроэнтеролога, № 1703 Consultation of a gastroenterologist, No 1703	185,86		
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	Прием врача-терапевта лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1001 Primary care physician's appointment for diagnostics and treatment, primary, outpatient, No 1001	108,22		
	Консультация врача-кардиолога, № 1702 Cardiologist's consultation, No 1702	192,56		
Анемия Anemia	Железодефицитная анемия, № 64010 Iron-deficient anemia, No 64010	22460,69		
Гипертония Hypertension	Гипертоническая болезнь, артериальная гипертония с сердечной недостаточностью и хронической почечной недостаточностью, № 69080 Hypertensive heart disease, arterial hypertension with heart failure and chronic renal disease, No 69080	39786		
Протеинурия Proteinuria	Нефротический синдром без азотемии, № 74040 Nephrotic syndrome without azotemia, No 74040	100367,85		

- определение временного горизонта анализа — 1 год;
- определение характеристик и численности целевой популяции пациентов, у которых предпо-

лагается применение препарата при оказании медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий, — пациенты в возрасте 18 лет и старше с гистологически подтвержден-

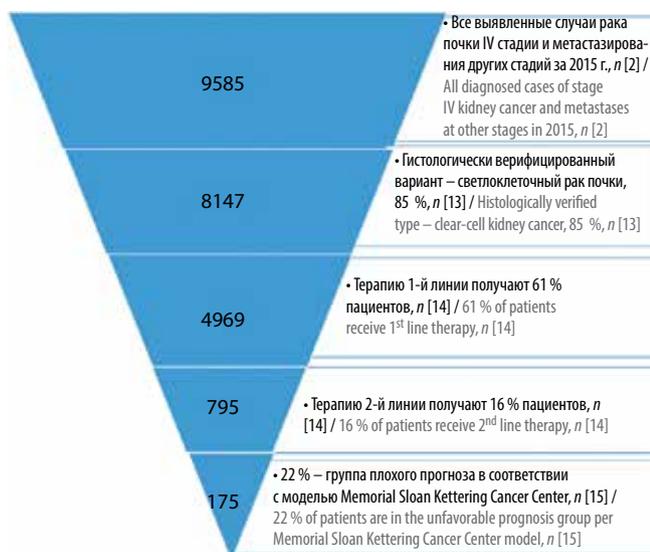


Рис. 4. Алгоритм выделения целевой когорты пациентов  
Fig. 4. Algorithm for target patient cohort selection

ным метастатическим ПКР со светлоклеточным компонентом после предшествующей системной терапии, относящиеся к группе высокого риска в соответствии с моделью Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC);

- определение условий применения лекарственного препарата – в условиях дневного стационара.

Сегментация больных ПКР в целях определения группы, которой показана терапия с использованием сравниваемых препаратов (рис. 4), проходила в несколько этапов. Для этого из общей когорты зарегистрированных пациентов распространенным ПКР ( $n = 9585$ ) [2] была выделена группа с гистологически верифицированным вариантом светлоклеточного ПКР ( $n = 8147$ ) [13].

Среди всех 4969 (61 %) пациентов, получающих лекарственную терапию, были выделены те, кто получает терапию 2-й линии ( $n = 795$ ) [14].

Применение анализируемых технологий (ниволумаб в качестве монотерапии и комбинация препаратов ленватиниб + эверолимус) показало большую эффективность при использовании у пациентов из группы высокого риска в соответствии с моделью MSKCC.

На основании критериев MSKCC была выделена группа пациентов высокого риска ( $n = 175$ ), для которых применение сравниваемых препаратов наиболее эффективно [15]. Таким образом, расчет затрат осуществлялся на 175 человек. Далее определяли разницу в затратах на лекарственное лечение целевой популяции пациентов с применением комбинации ленватиниб + эверолимус и при включении рассматриваемого препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

## Результаты

Обзор литературы продемонстрировал эффективность и безопасность применения ниволумаба и комбинации ленватиниб + эверолимус в качестве терапии распространенного ПКР после предшествующей системной терапии.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы R.J. Motzer и соавт. было продемонстрировано преимущество использования ниволумаба по сравнению с эверолимусом по следующим показателям: общая выживаемость, частота объективного ответа. Медиана общей выживаемости составила 25,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 21,8 – не поддается расчету) в группе ниволумаба и 19,6 мес (95 % ДИ 17,6–23,1) в группе эверолимуса. Летальный исход наступил у 183 (45 %) из 410 пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба, и у 215 (52 %) из 411 больных, рандомизированных в группу эверолимуса. Отношение рисков (ОР) летального исхода (вне зависимости от причины) при применении ниволумаба по сравнению с эверолимусом составило 0,73 (98,5 % ДИ 0,57–0,93;  $p = 0,002$ ), что соответствовало заранее определенному критерию преимущества. Преимущество по показателю общей выживаемости при использовании ниволумаба наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах, включая подгруппы, выделенные по региону, прогностической оценке MSKCC и числу предшествующих режимов антиангиогенной терапии. Медиана продолжительности лечения составила 5,5 мес (диапазон < 0,1–29,6 мес) при применении ниволумаба и 3,7 мес (диапазон 0,2–25,7 мес) при использовании эверолимуса [9].

В рандомизированном исследовании II фазы R.J. Motzer и соавт. продемонстрировали преимущество комбинации ленватиниб + эверолимус по сравнению с эверолимусом по следующим показателям: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Применение комбинации ленватиниб + эверолимус значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,24–0,68;  $p = 0,0005$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,6 мес (95 % ДИ 5,9–20,1) для комбинации ленватиниб + эверолимус и 5,5 мес (95 % ДИ 3,5–7,1) для эверолимуса. В группе пациентов, получавших только ленватиниб, медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–10,2), что также выше по сравнению с эверолимусом (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,98;  $p = 0,048$ ). Медиана общей выживаемости при использовании комбинации ленватиниб + эверолимус была 25,5 мес (95 % ДИ 16,4 – не поддается расчету), а эверолимуса – 15,4 мес (95 % ДИ 11,8–19,6); данное увеличение статистически значимо (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88;  $p = 0,024$ ). Медиана продолжительности лечения составила 7,6 мес (диапазон

0,7–22,6 мес) для пациентов, получавших комбинацию лenvатиниб + эверолимус, 7,4 мес (диапазон 0,1–23,0 мес) для больных, получавших лenvатиниб, и 4,1 мес (диапазон 0,3–20,1 мес) для пациентов, получавших эверолимус [10].

При анализе частоты возникновения побочных эффектов было выявлено, что применение ниволумаба в качестве монотерапии обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с комбинацией лenvатиниб + эверолимус.

На основании показателя качества жизни для каждого из состояний модели Маркова по данным крупного исследования [9] была рассчитана медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни (табл. 6).

Общие прямые затраты при применении ниволумаба в качестве монотерапии составили 2451712 руб., а комбинации лenvатиниб + эверолимус – 5232592 руб. Использование ниволумаба в качестве монотерапии сопряжено с меньшими затратами на лекарственные препараты, мониторинг терапии и лечение развившихся побочных эффектов (табл. 7).

Таким образом, применение комбинации лenvатиниб + эверолимус при относительно схожей эффективности сопряжено с неоправданно высокими инкрементальными затратами по сравнению с использованием ниволумаба – 5561760 руб. за 1 сохраненный месяц жизни и 2339823 руб. за 1 сохраненный месяц жизни с учетом качества.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на лекарственные препараты в сторону увеличения и уменьшения на 25 %.

Анализ «влияние на бюджет» показал, что применение в качестве лекарственной терапии 2-й линии препарата ниволумаб для 175 взрослых пациентов с ПКР, относящихся к группе высокого риска, в течение 1 года сопряжено с меньшими затратами по сравнению с использованием комбинации лenvатиниб + эверолимус. Затраты на курс терапии ниволумаб составили 429049607 руб., комбинацией лenvатиниб + эверолимус – 915703573 руб. Разница в затратах – 486653966 руб., что позволяет при применении ниволумаба вместо комбинации лenvатиниб + эверолимус пролечить дополнительно 198 больных.

### Обсуждение

На сегодняшний день рынок противоопухолевых средств – активно развивающееся направление. Применение препаратов данной группы часто сопряжено с высокими затратами на терапию.

Большинство исследований, посвященных оценке экономической эффективности 1-й линии терапии распространенного ПКР, включает 3 препарата: бeвацизумаб, сунитиниб и пазопаниб. В за-

**Таблица 6.** Результаты расчета медианы сохраненных месяцев качественной жизни

Table 6. Results of calculations of median duration of quality life

Показатель Feature	Значение Value	
	Ниволумаб Nivolumab	Лenvатиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus
<b>Состояние без прогрессирования</b> <i>State without progression</i>		
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,6	14,6
Показатель полезности Utility indicator	0,895	0,895
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни без прогрессирования заболевания, мес Median number of months of quality life without disease progression, months	4,1	13,1
<b>Состояние с прогрессированием заболевания</b> <i>State with disease progression</i>		
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	25,0	25,5
Показатель полезности Utility indicator	0,817	0,817
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни с прогрессированием заболевания, мес Median number of months of quality life with disease progression, months	16,7	8,9
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни, мес Median number of months of quality life, months	20,8	22,0

рубежных работах [16, 17] было показано, что применение сунитиниба в качестве терапии 1-й линии является фармакоэкономически более эффективным по сравнению с использованием цитокинов или комбинации бeвацизумаб с интерфероном. При сравнении с таргетным препаратом пазопанибом наблюдается обратная картина – применение пазопаниба связано с меньшими финансовыми за-

**Таблица 7.** Результаты анализа «затраты–эффективность» на терапию распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей системной терапии

**Table 7.** Results of “cost–effectiveness” analysis for advanced renal cell carcinoma therapy after previous system therapy

Показатель Feature	Значение Value		
	Ниволумаб Nivolumab	Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	Δ
Затраты на лекарственные препараты, руб. Drug costs, rubles	2 408 675	5 215 228	2 806 553
Затраты на введение лекарственных препаратов, руб. Drug administration costs, rubles	36 636	0	–36 636
Затраты на мониторинг терапии, руб. Therapy monitoring expenses, rubles	5 705	5 819	114
Затраты на лечение побочных эффектов, руб. Adverse effects treatment expenses, rubles	696	11 544	10 848
Общие затраты, руб. Total costs, rubles	2 451 712	5 232 592	2 780 880
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	25,0	25,5	0,5
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни, мес Median number of months of quality life, months	20,8	22,0	1,2
Коэффициент «затраты–эффективность», руб./мес “Cost–effectiveness” coefficient, rubles/month	98 068	205 199	107 131
Коэффициент «затраты–полезность», руб./мес “Cost–utility” coefficient, rubles/ month	117 963	238 145	120 182
Дополнительные затраты на 1 продленный месяц жизни, руб./мес Additional cost of 1 month of extended life, rubles/month	–	5 561 760	–
Дополнительные затраты на 1 продленный месяц жизни с учетом ее качества, руб./мес Additional cost of 1 month of extended life taking into account its quality, rubles/ month	–	2 339 823	–

тратами, что было продемонстрировано в ряде зарубежных исследований [18–21].

В отечественной практике также было показано преимущество использования пазопаниба по сравнению с сунитинибом в клинико-экономическом анализе С. К. Зырянова и соавт., в котором проводилось сравнение 2 ингибиторов VEGF-пути – пазопаниба и сунитиниба [22]. В исследовании было продемонстрировано, что применение пазопаниба у пациентов с распространенной формой ПКР в качестве терапии 1-й линии при аналогичной эффективности по сравнению с сунитинибом является экономически оправданным, затраты на курс в течение 1 года лечения при использовании пазопаниба составили 1 150 723 руб., а сунитиниба – 1 676 945 руб.

В ряде исследований была проведена фармакоэкономическая оценка препаратов 2-й линии терапии распространенного ПКР, большинство из которых по-

священо сравнению акситиниба и эверолимуса. В исследовании А. Pettin и соавт. было показано, что применение эверолимуса в качестве терапии 2-й линии позволяет снизить затраты на лечение каждого пациента на 11 % (на 12985 долл. США) по сравнению с использованием акситиниба [23]. С другой стороны, в работе R. Casciano и соавт. продемонстрировано, что применение эверолимуса по сравнению с сорафенибом почти в 3 раза затратнее [24]. Инкрементальный показатель затрат на 1 год жизни для эверолимуса по отношению к сорафенибу составляет 64 155 долл. США, а на 1 год жизни с учетом качества – 89 160 долл. США. В исследовании Р. Petrou и соавт. было показано, что инкрементальные затраты на акситиниб по сравнению с сорафенибом составляют 87 936 евро на 1 год сохраненной жизни с учетом качества [25].

В отечественной практике при фармакоэкономической оценке применения эверолимуса и акситиниба

А.С. Колбин и соавт. отметили, что использование первого менее затратно. Анализ затрат на терапию 2-й линии распространенного ПКР в течение 1 года показал, что суммарные затраты при применении эверолимуса составили 1 686 463 руб., акситиниба — 2 283 237 руб. [26].

Включение в зарубежные клинические рекомендации [3, 4] нового иммуноонкологического препарата ниволумаб и одобрение FDA с включением в рекомендации NCCN [4] комбинации ленватиниб + эверолимус для терапии 2-й линии распространенного ПКР обуславливают актуальность проведения фармакоэкономической оценки новых подходов к лечению.

В зарубежных исследованиях применение лекарственного препарата ниволумаб сравнивали только с эверолимусом. Так, было показано, что инкрементальные затраты при использовании ниволумаба на 1 год сохраненной жизни с учетом качества составили 943 346 крон для Швеции [27] и 56 667 евро для Португалии [28].

Исследований, посвященных изучению фармакоэкономической оценки применения комбинации таргетных препаратов ленватиниб + эверолимус, на настоящий момент не проводилось.

### Выводы

В настоящем исследовании было определено, что наибольшими общими затратами при терапии

распространенного ПКР после предшествующего системного лечения обладает комбинация ленватиниб + эверолимус — 5 232 592 руб. по сравнению с ниволумабом — 2 451 712 руб. Таким образом, использование лекарственного препарата ниволумаб в качестве монотерапии распространенного ПКР в течение 1 года позволяет снизить затраты на 53 %. Также ниволумаб превосходит комбинацию по критериям «затраты—эффективность» и «затраты—полезность». При расчете на 175 взрослых пациентов с ПКР, относящихся к группе высокого риска, разница в затратах составляет 486 653 966 руб., что позволяет при применении ниволумаба вместо комбинации ленватиниб + эверолимус в течение 1 года пролечить дополнительно 198 больных.

В связи с этим применение ниволумаба в качестве монотерапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения представляется клинически эффективным и экономически целесообразным в России.

Ниволумаб в качестве монотерапии взрослых пациентов с ПКР после предшествующего системного лечения — клинически эффективный и экономически целесообразный способ терапии на территории России в рамках государственного льготного лекарственного обеспечения.

### Финансирование

Исследование было выполнено при финансовой поддержке ООО «Бристол-Майерс Сквибб».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечно-клеточном раке. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с. [Minimal clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONC im. N.N. Blokhina RAMN, 2010. 436 p. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskij tsentr" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. European Society for Medical Oncology, ESMO. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):58–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328>.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016. Version 2. 2017. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
5. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России. М., 2014. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf>. [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S. et al. All-Russian Union of Non-Governmental Organizations. Association of Russian Oncologists. Clinical guidelines for kidney cancer diagnosis and treatment. Approved at the Association of Russian Oncologists board meeting. Moscow, 2014. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf>. (In Russ.)].
6. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Gladkov O.A. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли 2016;4(2): 333–7. [Nosov D.A., Vorob'ev N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on renal cell carcinoma diagnosis and treatment. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2016;4(2):333–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-333-337.
7. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. Cancers (Basel)

- 2011;3(4):3856–93.  
DOI: 10.3390/cancers3043856.  
PMID: 24213115.
8. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.  
DOI: 10.1056/NEJMoa066838.  
PMID: 17538086.
9. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.  
PMID: 26406148.
10. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncology* 2015;16(15):1473–82.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.  
PMID: 26482279.
11. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, доп., с прил. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. [Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. 3<sup>rd</sup> ed., updated, with appendixes. Moscow: N'YUDIAMED, 2008. (In Russ.)].
12. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты–полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика* 2012;(2):9–12. [Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Methodology of cost–utility analysis in pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika = Pharmacoeconomics* 2012;(2):9–12. (In Russ.)].
13. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):3–8.  
DOI: 10.1055/s-0033-1363837.  
PMID: 24596434.
14. Бюро по изучению рака почки. Рак почки 2017. Практическое руководство. Доступно по: <http://www.rakpochki.net/rakpochki2017>. [Bureau of Kidney Cancer Research. *Kidney cancer 2017. Practical Guidelines*. Available at: <http://www.rakpochki.net/rakpochki2017>. (In Russ.)].
15. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.  
DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.  
PMID: 10561319.
16. 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.  
DOI: 10.1200/JCO.2007.13.2662.  
PMID: 18711190.
17. 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.  
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x.  
PMID: 21265994.
18. 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.  
DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.1.46.  
PMID: 25562772.
19. 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. DOI: 10.1007/s40273-012-0006-5.  
PMID: 23329590.
20. 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.  
DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.841.  
PMID: 26308231.
21. 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.  
DOI: 10.1186/1471-2407-13-399.  
PMID: 24004638.
22. Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая оценка применения pazopaniba в терапии распространенного рака почки. *Онкоурология* 2016;12(1):106–14. [Zyryanov S.K., Frolov M.Yu., Dyakov I.N. Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):106–14. (In Russ.)].  
DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114.
23. 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.  
DOI: 10.3111/13696998.2014.985789.  
PMID: 25422989.
24. 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.  
DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.008.  
PMID: 21914504.
25. Petrou P. Cost–effectiveness analysis of axitinib through a probabilistic decision model. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(8):1233–43.  
DOI: 10.1517/14656566.2015.1039982.  
PMID: 25958963.
26. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Курьлев А.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения эверолимуса по сравнению с акситинибом во второй линии при метастатическом раке почки. *Клиническая фармакология и терапия* 2015;24(1):88–92. [Kolbin A.S., Frolov M.Yu., Kurylyev A.A. et al. Pharmacoeconomic analysis of everolimus use in comparison with axitinib as second-line therapy for metastatic kidney cancer. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2015;24(1):88–92. (In Russ.)].
27. Johal S., Johannesen K.M., Malcolm B. et al. Cost–effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma in Sweden. *Ann Oncol* 2016;27(6):351–8.  
DOI: 10.1093/annonc/mdw377.12.
28. Verleger K., Almedia A.J., Verheggen B. et al. Cost–effectiveness of nivolumab in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma on Portugal. *ISPOR 19<sup>th</sup> Annual European Congress, Vienna Austria, October 2016*.