

Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹, В.А. Рогов², Л.М. Ганичева², М.Ю. Фролов², С.А. Тюляндин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе 23;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Добавление моноклональных антител к режимам химиотерапии в лечении больных метастатическим раком толстой кишки значительно увеличивает не только продолжительность жизни пациентов, но и стоимость лечения. Соответственно, это ставит вопрос о необходимости экономической оценки применения данных агентов. В настоящем обзоре будет проведен анализ результатов исследований, посвященных фармакоэкономической целесообразности применения различных схем химиотерапии и таргетных препаратов в лечении больных метастатическим раком толстой кишки.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, моноклональные антитела, химиотерапия, фармакоэкономический анализ

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-36-42

Pharmacoeconomic-guided choice of systemic chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients

M. Yu. Fedyanin¹, A. A. Tryakin¹, V. A. Rogov², L. M. Ganicheva², M. Yu. Frolov², S. A. Tyulyandin¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia

Addition of monoclonal antibodies to metastatic colorectal cancer therapy increases both the survival and treatment costs. This raises the question of economic efficacy of these agents. This review focuses on trials with pharmacoeconomical analysis of chemotherapy and targeted therapy of colorectal cancer.

Key words: metastatic colorectal cancer, monoclonal antibodies, chemotherapy, pharmacoeconomic analysis

Введение

Добавление моноклональных антител к режимам химиотерапии в лечении больных метастатическим раком толстой кишки значительно увеличивает стоимость лечения. Соответственно, это ставит вопрос о необходимости экономической оценки применения данных агентов в популяции больных раком толстой кишки. Кроме того, такая оценка может позволить обсуждать возможность снижения цен на терапию указанными препаратами.

Существует ряд методов фармакоэкономического анализа по оценке применения препаратов. Среди них выделяют анализ экономической эффективности (cost effectiveness analysis – CEA) и эффективности затрат в утилитарных единицах (cost utility analysis – CUA). При этом в 1-м случае фармакоэкономическая оценка выражается в таких единицах, как прибавка в годах жизни (life-years gained – LYG), а во 2-м – в годах или месяцах качественной жизни (quality-adjusted life-years – QALY, quality-adjusted life-months – QALM). Основная идея применения описанных методов

анализа – сравнить различия в затратах для получения различий в эффекте на здоровье между альтернативными методами лечения [1].

Обычно на 1-м этапе проводят анализ отношения уровня затрат на применение изучаемого режима лечения к уровню эффективности в сравнении со стандартным подходом – показатель отношения затраты–эффективность (the cost–effectiveness ratio – CER). Затем при необходимости рассчитывают ICER (the incremental CER), отражающий затраты на единицу эффективности (например, LYG, QALY). В нашем случае – отношение затрат от добавления таргетных препаратов к химиотерапии против применения только химиотерапии к их эффективности.

Приемлемый уровень затрат на препарат для здравоохранения варьирует от одной страны к другой. Так, в Великобритании приемлемый уровень затрат (порог готовности платить – ПГП) на 1 единицу QALY находится в диапазоне от £ 20 000 до £ 30 000 [2], в США – от \$ 50 000 до \$ 100 000, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения он должен составлять

не более 3 показателей уровня валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [3–5]. В России в 2016 г. уровень ВВП на душу населения составил \$8838 [6]. Таким образом, показатель ПГП в 2017 г. в нашей стране составит \$26514.

Говоря об ICER, следует отметить, что значения ПГП имеют несколько градаций. Принято считать, что если:

- дополнительные затраты на единицу эффективности меньше ВВП, то оцениваемое медицинское вмешательство является выгодным вложением;
- дополнительные затраты на единицу эффективности на уровне от 1 до 3 ВВП (ПГП), то медицинское вмешательство экономически эффективно;
- дополнительные затраты на единицу эффективности на уровне от 1 до 2 ПГП (3–6 ВВП на душу населения), то медицинское вмешательство погранично приемлемо;
- дополнительные затраты на единицу эффективности выше уровня 2 ПГП (6 ВВП), то медицинское вмешательство считается неприемлемым, так как сопряжено с высокими затратами [7].

В данном обзоре мы провели анализ результатов исследований, посвященных фармакоэкономической целесообразности применения различных схем химиотерапии и таргетных препаратов в лечении больных метастатическим раком толстой кишки.

Химиотерапия

Введение иринотекана в схемы лечения больных метастатическим раком толстой кишки определило увеличение продолжительности жизни пациентов по сравнению с монотерапией фторурацилом. Этот выигрыш в выживаемости в 2001 г. был ассоциирован с показателем ICER в \$49000 на год жизни [8]. Оксалиплатинсодержащий режим химиотерапии (FOLFOX) был эффективнее комбинации иринотекана со струйным введением лейковорина и фторурацила (IFL), но по ценам 2005 г. увеличивал показатель ICER до \$112000/QALY [9].

Рассматривая затраты и эффективность современных режимов химиотерапии (FOLFOX и FOLFIRI) у пациентов с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки, J.W. Tumei и соавт., основываясь на результатах рандомизированного исследования III фазы, показали, что применение схемы FOLFOX приводит к 1,003 QALY за \$29865, тогда как FOLFIRI – 0,921 QALY за \$24551, определяя уровень ICER в \$65170/QALY. Проведя анализ чувствительности, исследователи обнаружили, что применение режима FOLFOX является более выгодным подходом по показателю затраты–эффективность по сравнению с FOLFIRI: ICER варьировал от \$34772/QALY, если пациенту проводили

4 курса терапии, до \$91968/QALY, если проводили 12 курсов. Однако дополнительное вероятностное моделирование Монте-Карло на 10 тыс. пациентов показало, что оба режима химиотерапии обладают схожей эффективностью и одинаковыми показателями затраты–эффективность [10, 11].

Бевацизумаб и афлиберцепт

В ряде исследований оценивались показатели затраты–эффективность от добавления бевацизумаба к химиотерапии в 1-й линии. В качестве химиотерапевтической составляющей изучали режимы XELOX, FOLFOX, IFL, FOLFIRI, FLOX. В 2015 г. D.A. Goldstein и соавт. оценили показатель затраты–эффективность от добавления бевацизумаба к режиму химиотерапии FOLFOX в 1-й линии для жителей США. Присоединение бевацизумаба привело к увеличению QALY лишь на 0,1 (0,14 года жизни), что вылилось в цену \$59361. Показатель ICER составил \$571240/QALY. Продолженные терапии бевацизумабом и во 2-й линии после прогрессирования добавило еще 0,11 QALY за \$39209, а показатель ICER достиг \$364083/QALY. Авторы пришли к выводу, что бевацизумаб обеспечивает минимальное инкрементальное улучшение выживаемости с высокой инкрементальной стоимостью лечения за единицу QALY как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии больных метастатическим раком толстой кишки [12].

В исследовании авторов из Великобритании назначение бевацизумаба совместно с режимом химиотерапии IFL в 1-й линии определило достижение показателя ICER на уровне £62857/QALY (\$102000/QALY), что превышает рекомендуемую British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) величину в \$40000, определяющую экономическую эффективность применения препарата. Авторы пришли к выводу, что для таких регионов, как Англия и Уэльс, добавление бевацизумаба к 1-й линии, вероятно, не является экономически эффективным [13]. С 2007 г. NICE не рекомендует применение бевацизумаба в комбинации со фторпиримидинами или без иринотекана в 1-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки, мотивируя это эффектом от его добавления у небольшого числа больных и высокой стоимостью препарата для системы здравоохранения.

В исследовании, проведенном в Канаде, добавление бевацизумаба к 1-й линии химиотерапии было ассоциировано с достижением уровня ICER \$131600 (канадских)/QALY (\$120000/QALY) [14]. В работе T. Shiroiwa и соавт. показатель ICER для комбинации бевацизумаба с режимом XELOX приводил к затратам в ¥13,5 млн/QALY (\$113000/QALY), что требует от больных дополнительных затрат из «своего кармана» в целях увеличения продолжительности жизни [15]. В ретроспективном исследовании из США применение бевацизумаба совместно с химиотерапией

было ассоциировано с увеличением стоимости года жизни до \$ 75 303 [16]. С другой стороны, исследователями из Южной Кореи была показана экономическая целесообразность добавления бевацизумаба к режиму FOLFIRI в сравнении с монорежимом FOLFIRI (ICER = μ 34,5 млн/LYG) [17]. Авторы из Испании не получили значимого улучшения выживаемости без прогрессирования при применении комбинации FOLFIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI, но отметили значимое увеличение стоимости лечения (средний прирост составил € 12 696,5 (95 % доверительный интервал 10 860,8–14 532,1) на 1 пациента) [18].

Конечно же, следует отметить и роль независимых экспертов в экономическом обосновании результатов назначения тех или иных таргетных препаратов. В качестве примера можно рассмотреть оценку показателей затраты–эффективность применения афлиберцепта в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI против FOLFIRI + плацебо во 2-й линии терапии по результатам проспективного рандомизированного исследования III фазы VELOUR. В данном исследовании отмечено значимое (на 1,44 мес) увеличение медианы продолжительности жизни с 12,06 до 13,5 мес [19]. При подаче фармкомпанией досье в NICE в документе необходимо представлять и фармакоэкономический анализ применения нового препарата или медицинской технологии [20]. Однако при подсчете показателей затраты–эффективность производитель исходил из улучшения медианы продолжительности жизни на 4,7 мес, а не 1,44 мес, о которых сообщалось в оригинальной статье 2012 г., показав достижение уровня ICER в £ 36 294/QALY. Это было обусловлено тем, что производитель исходил из возможности дальнейшего расхождения кривых выживаемости и экстраполяции кривых выживаемости к 15 годам наблюдения, что для 2-й линии терапии рака толстой кишки является крайне высокой величиной. Также следует понимать и то, что медиана наблюдения за больными составила только 22 мес. В связи с этим независимой группе исследователей из Йорка было поручено провести собственный фармакоэкономический анализ [21]. После корректировки фармакоэкономической модели независимая группа экспертов показала, что ICER для афлиберцепта в сравнении с плацебо составляет £ 54 368/QALY. Так как графики общей выживаемости в исследовании VELOUR с течением времени все больше расходятся и к 30 мес расчетная общая выживаемость в группе с афлиберцептом становится равной 22,3 % против 12 % в группе плацебо, был проведен анализ дополнительных сценариев экстраполяции кривых общей выживаемости. Такой анализ показал, что ICER для афлиберцепта находится в промежутке от £ 62 894/QALY до £ 92 089/QALY. Также были определены показатели затраты–эффективность приме-

нения афлиберцепта в отдельных подгруппах больных. Среди пациентов с метастатическим поражением только печени показатель ICER находился в пределах от £ 46 576/QALY до £ 58 257/QALY, при исключении больных с прогрессированием на фоне адъювантной химиотерапии – от £ 57 224/QALY до £ 80 187/QALY. После рассмотрения данных производителя препарата, результатов оценки показателей затраты–эффективность независимой группой экспертов и других заинтересованных лиц NICE пришла к заключению, что добавление афлиберцепта к режиму FOLFIRI не может считаться экономически эффективным в использовании ресурсов национальной системы здравоохранения Великобритании во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки [22].

Анти-EGFR-моноклональные антитела

Если говорить об анти-EGFR-антителах (цетуксимаб и панитумумаб), то оценка показателей затраты–эффективность применения препаратов была проведена в большем числе исследований как в сравнении с химиотерапией, так и с наилучшим поддерживающим лечением. В 3 исследованиях сравнивали комбинацию цетуксимаба с иринотеканом или с наилучшим поддерживающим лечением у пациентов с рефрактерными к химиотерапии опухолями. Только в бельгийском исследовании данный подход расценен как экономически эффективный [23], в двух других работах, в одной из которых проводили анализ CUA наряду с SEA, было показано, что данная комбинация клинически эффективна, но стоимость цетуксимаба делает данную схему неэффективной экономически. [24, 25].

Интересно отметить, что даже введение определения мутационного статуса гена *KRAS* перед назначением цетуксимаба в монорежиме в ряде исследований не привело к улучшению показателя затраты–эффективность [26–29]. При этом, если опустить различия в исследованиях, показатель ICER для монотерапии цетуксимабом колебался на уровне \$ 180 000/QALY.

Для панитумумаба в аналогичных условиях (монотерапия при отсутствии мутаций в гене *KRAS* в сравнении с наилучшим поддерживающим лечением) показатель ICER составил \$ 41 812 [29]. Данная группа исследователей, а также A. Vijayaraghavan и соавт. пришли к выводу об экономической эффективности определения мутационного статуса гена *KRAS* в сравнении с отсутствием его определения перед назначением цетуксимаба или панитумумаба [28].

Даже комбинация с иринотеканом анти-EGFR-антител в 3-й и последующих линиях при «диком» типе гена *KRAS* не является фармакоэкономически выгодным решением [30].

Включение в перечень исследований определения мутационного статуса наряду с геном *KRAS*

и гена *BRAF* в целях отбора больных на терапию цетуксимабом в монорежиме оказалось экономически выгоднее по сравнению с определением статуса только гена *KRAS*. Однако даже при таком отборе больных работы демонстрируют не лучшие фармакоэкономические показатели эффективности применения цетуксимаба: \$ 82 979/QALY в исследовании P.R. Blank и соавт. и \$ 648 396/LYG в исследовании A.S. Behl и соавт. [31, 32].

Выбор моноклонального антитела в 1-й линии терапии

Выбирая, какой вид терапии экономически целесообразнее в 1-й линии, J. Suarez и соавт. сравнили комбинации химиотерапии с анти-EGFR-антителами или с бевацизумабом. В 2015 г. были доложены результаты сравнения применения цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба в комбинации с химиотерапией и только химиотерапии в 1-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом генов семейства *RAS*. Показатель ICER для сочетания цетуксимаб + FOLFIRI/FOLFIRI составил € 27 215/LYG против € 35 367/LYG для комбинации панитумумаб + FOLFOX/FOLFOX и € 51 62/LYG для схемы цетуксимаб + FOLFIRI/бевацизумаб + FOLFIRI [13]. При сравнении показателей затраты–эффективность для бевацизумаба, панитумумаба или цетуксимаба в 1-й линии в комбинации со фторпиримидинсодержащими схемами химиотерапии у больных с «диким» типом гена *KRAS* в опухоли исследователи из Канады также показали преимущества бевацизумаба. Однако данный вывод был сделан при сравнении результатов проспективных исследований эффективности добавления того или иного моноклонального антитела к химиотерапии без прямого проспективного сравнения эффективности моноклональных антител между собой [33]. В то же время при изолированном метастатическом поражении печени и «диком» типе гена *KRAS* в немецком исследовании цетуксимаб в комбинации с режимом FOLFIRI в 1-й линии оказался более эффективным по сравнению со схемой FOLFOX + бевацизумаб (ICER € 15 020/LYG) [35].

В настоящее время в клинической практике перед началом терапии анти-EGFR-антителами ориентируются также на мутационный статус гена *NRAS*. По результатам исследования FIRE3, комбинация цетуксимаб + FOLFIRI определила значимый выигрыш в общей выживаемости по сравнению со схемой бевацизумаб + FOLFIRI в 1-й линии терапии (особенно в группе пациентов с «диким» типом не только гена *KRAS*, но и *NRAS*). Основываясь на результатах исследования FIRE3, F. Wen и соавт. (КНР) провели анализ показателей затраты–эффективность для 4 групп больных метастатическим раком толстой кишки (цены препаратов 2014 г.):

- пациенты с «диким» типом гена *KRAS*, получающие FOLFIRI + цетуксимаб;

- пациенты с «диким» типом генов семейства *RAS*, получающие FOLFIRI + цетуксимаб;
- пациенты с «диким» типом гена *KRAS*, получающие FOLFIRI + бевацизумаб;
- пациенты с «диким» типом генов семейства *RAS*, получающие FOLFIRI + бевацизумаб.

Авторами было выполнено моделирование лечения 100 тыс. больных метастатическим раком толстой кишки от проведения 1-й линии терапии и до смерти. На 1-м этапе выполнено сравнение числа качественных месяцев жизни: в 1-й группе – 19,20 QALMs, во 2-й группе – 21,85 QALMs, в 3-й – 21,17 QALMs, в 4-й – 16,88 QALMs. При этом стоимость единицы QALM в 1-й группе составила \$ 6964, во 2-й – \$ 6264, в 3-й – \$ 6146, в 4-й – \$ 6202. Показатель ICER для группы цетуксимаба с учетом генов *RAS* составил \$ 1 186/QALM по сравнению с назначением цетуксимаба пациентам только с «диким» типом гена *KRAS*. Авторы пришли к выводу, что комбинация цетуксимаба с химиотерапией при отсутствии мутаций в генах семейства *RAS* эффективнее сочетания с бевацизумабом не только клинически, но и экономически [35].

В 2015 г. были опубликованы результаты фармакоэкономического анализа сравнительного исследования III фазы комбинаций цетуксимаба с химиотерапией и бевацизумаба с химиотерапией у больных в 1-й линии с «диким» типом гена *KRAS* (исследование CALGB/SWOG 80405). Было показано, что при отсутствии различий в выживаемости между сравниваемыми группами нет значимых различий и в стоимости лечения на единицу QALY. Однако различия в средней непосредственной стоимости лечения составили \$ 39 264 в пользу бевацизумаба (по ценам США на 2014 г.) [36].

Аналогичный анализ проведен по результатам исследования PEAK II фазы по сравнению эффективности комбинации панитумумаб + FOLFOX против схемы бевацизумаб + FOLFOX в 1-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом генов семейства *RAS* (цены Испании 2013 г.). В данной работе отмечен значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования и незначимый – в общей выживаемости в пользу панитумумаба. Авторы показали, что непосредственная стоимость лечения с панитумумабом была выше, а затраты на единицу QALY для комбинации с панитумумабом составили € 36 577 по сравнению со схемой с бевацизумабом [37].

Такие различия в выводах 3 вышеперечисленных исследований (FIRE3, CALGB/SWOG 80405, PEAK) можно объяснить влиянием 2-й и последующих линий терапии. Так как значимые различия в выживаемости без прогрессирования после 1-й линии отсутствуют, регистрируются отличия в общей выживаемости. Качественных же работ по оценке показателя затраты–эффективность 2 последовательных линий терапии

моноклональными антителами и химиотерапии при раке толстой кишки найти не удалось. В работе Y. Wong и соавт. была изучена последовательность назначения моноклональных антител и бевацизумаба в 1-й линии, а цетуксимаба в 3-й линии по сравнению только с химиотерапией. Исследователи сообщили о выигрыше в выживаемости пациентов, однако это обусловило очень высокую стоимость лечения (\$170 896/LYG). При этом показатель ICER ухудшался при назначении комбинации цетуксимаб + иринотекан в 3-й линии терапии [38].

M.C. Riesco Martinez и соавт. (США), основываясь на данных литературы, собственном опыте лечения 65 больных и вероятностном моделировании Монте-Карло на 10 тыс. пациентов, выполнили анализ показателей затраты–эффективность 3 возможных подходов:

- FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб в 1-й линии, FOLFIRI/FOLFOX во 2-й и анти-EGFR-антитела в монорежиме в 3-й;
- FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб в 1-й линии, FOLFIRI/FOLFOX во 2-й и анти-EGFR-антитела + иринотекан в 3-й;
- FOLFOX/FOLFIRI + анти-EGFR-антитела в 1-й линии, FOLFIRI/FOLFOX + бевацизумаб во 2-й, в 3-й линии – наилучшее поддерживающее лечение.

По данным авторов, все 3 подхода обладали аналогичной клинической эффективностью, однако различной стоимостью: \$128 715, \$136 222 и \$197 007 (канадских) соответственно. Применение анти-EGFR-антител в 1-й линии (группа 3) приводило к достижению показателя ICER в \$1845 729/QALY по сравнению с 1-й группой, а комбинация анти-EGFR-антител с иринотеканом в 3-й линии – \$121 080/QALY по сравнению с 1-й группой [39]. Однако 2 вышеописанные работы имеют большой недостаток: в них используются данные по клинической эффективности из не связанных между собой исследований по применению таргетных препаратов в различных линиях терапии. В то же время на общую выживаемость может влиять последовательность назначения моноклональных антител.

Регорафениб

Фармакоэкономическая оценка еще одного таргетного препарата – регорафениба – была проведена в нескольких исследованиях. Препарат показал свою эффективность у химиорефрактерных больных метастатическим раком толстой кишки по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (медиана выживаемости до прогрессирования составила 1,9 мес против 1,7 мес ($p < 0,0001$), медиана общей выживаемости – 6,4 мес против 5,0 мес ($p = 0,0052$) [40]. В 2015 г. исследователи из США провели анализ показателей затраты–эффективность по результатам применения регорафениба (исследование III фазы): применение регорафениба обеспечивало дополнительные

0,04 QALYs (0,13 года жизни) при стоимости \$40 000 и показателем ICER \$900 000/QALY. При вероятностном анализе чувствительности ICER для регорафениба составил свыше \$550 000/QALY [41]. Еще в одной работе, уже из Японии, сравнили показатели затраты–эффективность применения регорафениба ($n = 10$) и препарата TAS-102 ($n = 34$), зарегистрированного по аналогичным показаниям, что и регорафениб. С учетом затрат на сопроводительную терапию осложнений общая стоимость лечения 1 пациента составила ¥705 330,3 для регорафениба и ¥371 198,7 для TAS-102 при медиане продолжительности жизни 6,4 и 7,1 мес соответственно. Показатель ICER для регорафениба по сравнению с TAS-102 был равен ¥477 330,9 на медиану продолжительности жизни [42].

Хирургическое удаление метастазов

Еще одной опцией лечения больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени является хирургическое вмешательство. Радикальное удаление метастазов в печени значительно улучшает выживаемость пациентов по сравнению с химиотерапией. Фармакоэкономический анализ лечения 286 больных с изолированным поражением метастазами печени по данным проспективно ведущейся базы показал, что стоимость терапии в группе оперативного лечения составила €22 200 против €32 800 в группе только консервативной терапии. При этом продолжительность качественной жизни составила 4,017 года в группе хирургического вмешательства против 1,111 года в группе химиотерапии [43].

Выводы

1. Показатель ICER для бевацизумаба в отсутствие доступа к биоаналогам в 1-й линии терапии в комбинации с химиотерапией был очень высоким, и следовательно, этот подход не может считаться экономически эффективным при лечении больных метастатическим раком толстой кишки. В большинстве исследований применение цетуксимаба при «диком» типе гена *KRAS* в монотерапии в 3-й линии лечения оказалось экономически неэффективным. По-прежнему нет данных по оценке последовательности применения моноклональных антител и химиотерапии в первых 2 линиях.

2. Анализ проведенных работ показывает значимую гетерогенность популяций больных и медицинских услуг, включавшихся в данные работы; различные подходы в моделировании фармакоэкономического анализа, стоимости препаратов, различия в организации системы здравоохранения и финансирования расходов на обеспечение препаратами определяют невозможность транслирования результатов исследований, выполненных в одной стране, на другие страны [44]. По этой причине фармакоэкономический анализ должен проводиться в условиях стандартизации популяций больных, медицинских услуг и затрат на лече-

ние в целях сопоставимости получаемых данных как внутри одной страны, так и между странами [45].

3. Все экономические модели, основанные на результатах клинических проспективных исследований, имеют отрицательные моменты: включение больных, соответствующих определенным критериям, что что делает невозможным полное транслирование результатов данных работ на обычную популяцию больных метастатическим раком толстой кишки из рутинной клинической практики. Как правило, после прогрессирования большинство пациентов

выходят из-под наблюдения, что ограничивает получение данных по дальнейшим схемам лечения, а также по истинному влиянию препаратов на общую выживаемость.

Все это определяет необходимость проведения дополнительных фармакоэкономических исследований в группе больных, получающих как минимум 2 линии терапии, особенно в условиях появления биоаналогов и снижения цен на моноклональные антитела, с учетом финансирования здравоохранения в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W. et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisal*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
3. Murray C.J., Evans D.B., Acharya A., Baltussen R.M. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2000;9(3):235–51. PMID: 10790702.
4. Wen F., Yao K., Du Z.D. et al. Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSIAC and No. 16968 trials. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):17976–84. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17976.
5. Choosing interventions that are cost-effective. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: <http://www.who.int/choice/en/>.
6. <http://statisticstimes.com/economy/countries-by-projected-gdp-capita.php>.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «Затраты—эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2012;(4):3–8. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methodology of the analysis “Cost—effectiveness” in conducting pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2012;(4):3–8. (In Russ.)].
8. Vaiani M., Trippoli S., Messori A. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4):305–6; author reply 306–7. DOI: 10.1056/NEJM200101253440413. PMID: 11191660.
9. Hillner B.E., Schrag D., Sargent D.J. et al. Cost effectiveness projections of oxaliplatin and infusional fluorouracil versus irinotecan and bolus fluorouracil in first-line therapy for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2005;104(9):1871–84. DOI: 10.1002/cncr.21411.
10. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell’Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4866–75. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.113. PMID: 15939922.
11. Tumej J.W., Shenoy P.J., Moore S.G. et al. A Markov model assessing the effectiveness and cost-effectiveness of FOLFOX compared with FOLFIRI for the initial treatment of metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32(1):49–55. DOI: 10.1097/COC.0b013e31817c6a4d.
12. Goldstein D.A., Chen Q., Ayer T. et al. First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4904.
13. Tappenden P., Jones R., Paisley S., Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007;43:2487–94. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.08.017. PMID: 17910914.
14. Lawrence D., Maschio M., Leahy K.J. et al. Economic analysis of bevacizumab, cetuximab, and panitumumab with fluoropyrimidine-based chemotherapy in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Med Econ* 2013;16(12):1387–98. DOI: 10.3111/13696998.2013.852097.
15. Shiroiwa T., Fukuda T., Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007;29(10):2256–67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.10.013. PMID: 18042483.
16. Shankaran V., Mummy D., Koepl L. et al. Survival and lifetime costs associated with first-line bevacizumab use in older patients with metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2014;19(8):892–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0209.
17. Lee E., Revil C., Ngoh C.A. et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012;34(6):1408–19. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.05.001.
18. Ruiz-Millo O., Albert-Mari A., Sendra-Garcia A., Jimenez-Torres N.V. Comparative cost-effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(5):341–50. DOI: 10.1177/1078155213508437.
19. VanCutsem E., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201. PMID: 22949147.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Guide to the single technology appraisal (STA) process*. London: NICE, 2006.
21. Wade R., Duarte A., Simmonds M., Rodriguez-Lopez R. et al. Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy: a single technology appraisal. York: CRD and

- CHE Technology Assessment Group, 2013.
22. Wade R., Duarte A., Simmonds M. et al. The clinical and cost effectiveness of aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy (FOLFIRI) for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy: a critique of the evidence. *Pharmacoeconomics* 2015;33(5):457–66. DOI: 10.1007/s40273-015-0257-z.
 23. Annemans L., van Cutsem E., Humblet Y. et al. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan – a Belgian analysis. *Acta Clin Belg* 2007;62(6):419–25. DOI: 10.1179/acb.2007.061. PMID: 18351186.
 24. Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother* 2006;18(5):532–7. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.532. PMID: 17127231.
 25. Starling N., Tilden D., White J., Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* 2007;96(2):206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603561. PMID: 17242694.
 26. Shiroiwa T., Motoo Y., Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2010;14(6):375–84. DOI: 10.2165/11587610-000000000-00000.
 27. Mittmann N., Au H., Tu D. et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1182–92. DOI: 10.1093/jnci/djp232.
 28. Vijayaraghavan A., Efrusy M.B., Goke B. et al. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer* 2012;131(2):438–45. DOI: 10.1002/ijc.26400.
 29. Medical Advisory Secretariat. KRAS testing for anti-EGFR therapy in advanced colorectal cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1–49. PMID: 23074403.
 30. Hoyle M., Peters J., Crathorne L. et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2013;16(2):288–96. DOI: 10.1016/j.jval.2012.11.001.
 31. Blank P.R., Moch H., Szucs T.D., Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res* 2011;17(19):6338–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2267.
 32. Behl A.S., Goddard K.A., Flottemesch T.J. et al. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(23):1785–95. DOI: 10.1093/jnci/djs433.
 33. Suarez J. Cost-effectiveness analysis of cetuximab and panitumumab for first line treatment of metastatic colorectal cancer (Mcre) in Wt Ras patients in Spain. *Value Health* 2015;18(7):A460. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1187.
 34. Asseburg C., Frank M., Kohne C. et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther* 2011;33(4):482–97. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.04.010.
 35. Wen F., Yang Y., Zhang P. et al. Cost-effectiveness of RAS screening before monoclonal antibodies therapy in metastatic colorectal cancer based on FIRE3 Study. *Cancer Biol Ther* 2015;16(11):1577–84. DOI: 10.1080/15384047.2015.1095398.
 36. Schrag D., Dueck A.C., Naughton M.J. et al. Cost of chemotherapy for metastatic colorectal cancer with either bevacizumab or cetuximab: Economic analysis of CALGB/SWOG 80405. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 6504).
 37. Rivera F., Valladares M., Gea S., López-Martínez N. Cost-effectiveness analysis in the Spanish setting of the peak trial of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *J Med Econ* 2017;20(6):574–84. DOI: 10.1080/13696998.2017.1285780.
 38. Wong Y., Meropol N.J., Speier W. et al. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer* 2009;115(10):2081–91. DOI: 10.1002/cncr.24246.
 39. Riesco Martinez M.C., Berry S.R., Ko Y.J. et al. Cost-effective analysis of the use of EGFR inhibitors (E) for wild-type (WT) KRAS unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 6552).
 40. Grothey A., VanCutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (correct): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
 41. Goldstein D.A., Ahmad B.B., Chen Q. et al. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3727–32. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.9569.
 42. Kimura M., Usami E., Iwai M. et al. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;5(5):635–40. DOI: 10.3892/mco.2016.1020. PMID: 27900102.
 43. Roberts K.J., Sutton A.J., Prasad K.R. et al. Cost-utility analysis of operative versus non-operative treatment for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2015;102(4):388–98. DOI: 10.1002/bjs.9761.
 44. Drummond M., Barbieri M., Cook J. et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009;12(4):409–18. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x.
 45. Yabroff K.R., Borowski L., Lipscomb J. Economic studies in colorectal cancer: challenges in measuring and comparing costs. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013;2013(46):62–78. DOI: 10.1093/jncimonographs/igt001.