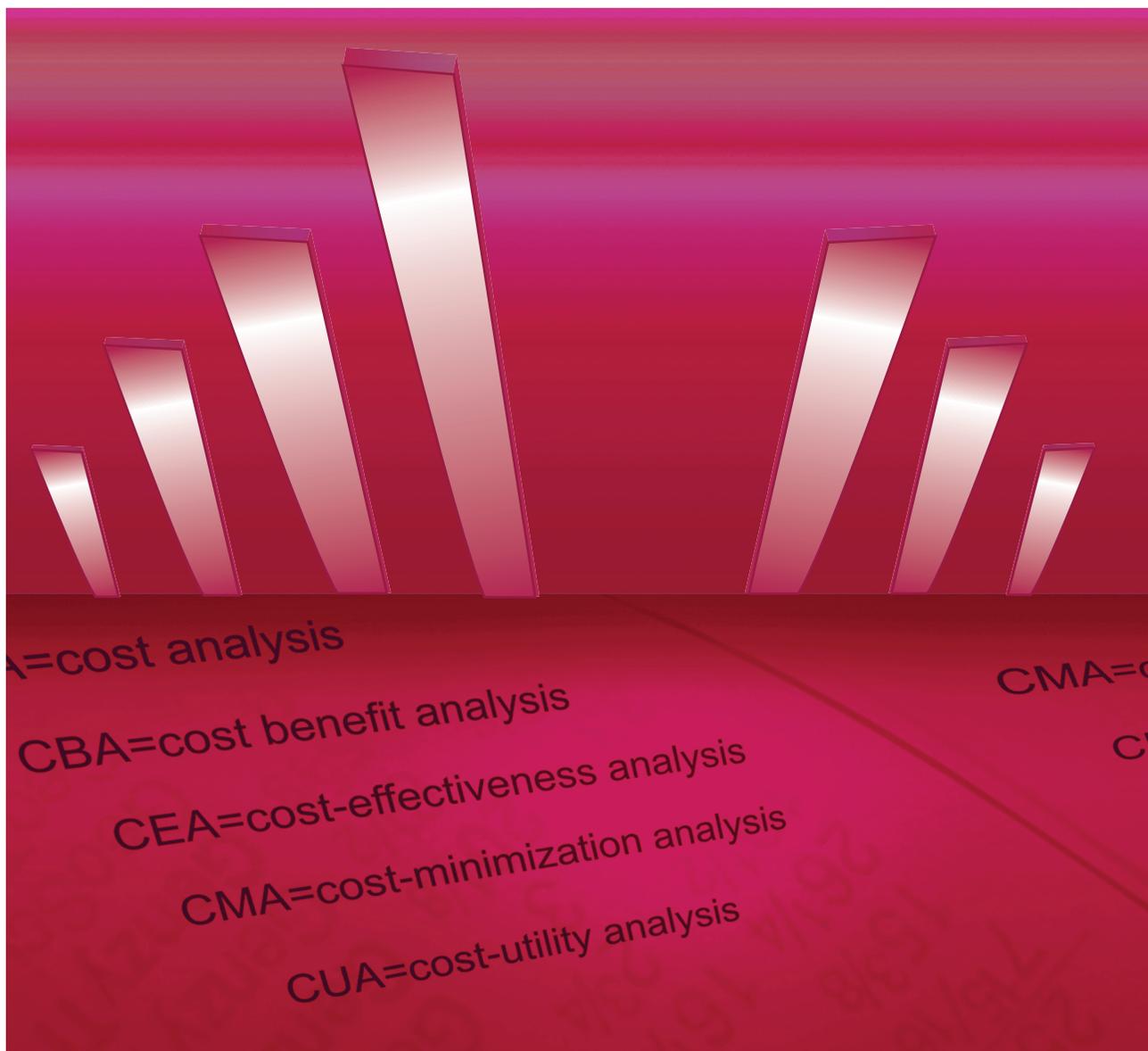


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов
- Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2

№2

Том 9

2016

Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов

Авксентьев Н. А.^{1,2}, Деркач Е. В.^{2,3}, Пядушкина Е. А.^{2,3},
Тер-Ованесов М. Д.⁴

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

² ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

³ АНО «Национальный центр по оценке технологий здравоохранения», Москва

⁴ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме

Для лекарственного лечения метастатического колоректального рака рекомендуются таргетные препараты. На второй и последующих линиях терапии возможно применение цетуксимаба, панитумумаба, а также нового препарата — регорафениба. Целью настоящего исследования является сравнение стоимости применения данных препаратов в России. **Материалы и методы.** Рассчитаны затраты на один пациенто-месяц лечения рассматриваемыми препаратами, а также проведен анализ с использованием метода «затраты-эффективность». **Результаты.** Установлено, что расходы на один месяц лечения регорафенибом в расчете на одного пациента составляют около 255 тыс. рублей, что на 104 тыс. рублей меньше, чем при использовании цетуксимаба и на 184 тыс. руб. — при использовании панитумумаба. Регорафениб также обладает наименьшим соотношением затраты/эффективность — 111,5 тыс. руб./месяц сохраненной жизни против 136 тыс. руб./месяц для цетуксимаба и 310 тыс. руб./месяц для панитумумаба. **Заключение.** Регорафениб является наиболее экономичным таргетным препаратом для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком после прогрессирования на первых линиях терапии.

Ключевые слова

Метастатический колоректальный рак, таргетные препараты, регорафениб, цетуксимаб, панитумумаб.

Статья поступила: 29.01.2016 г.; в доработанном виде: 20.04.2016 г.; принята к печати: 08.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии влияния третьей стороны на результаты проведенного исследования.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авксентьев Н. А., Деркач Е. В., Пядушкина Е. А., Тер-Ованесов М. Д. Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 2: 38–44.

METASTATIC COLORECTAL TREATMENT COSTS OF USING TARGETED DRUGS IN SECOND AND FURTHER LINES THERAPY

Avxentyev N. A.^{1,2}, Derkach E. V.^{2,3}, Pyadushkina E. A.^{2,3}, Ter-Ovanesov M. D.⁴

¹ Research Institute of Finance, Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

³ The National Centre for Health Technology Assessment, Moscow

⁴ Peoples' Friendship University Of Russia, Moscow

Summary

Targeted drugs are recommended for treatment of metastatic colorectal cancer. Second and further lines therapy options include anti-EGFR therapy, eligible for patients with wild-type KRAS (cetuximab and panitumumab), and relatively new drug — regorafenib, which could be used for all patients. The aim of this study is to compare costs associated with these options in Russia. **Materials and methods.** We calculated cost of medication for treating one patient during one month with cetuximab, panitumumab and regorafenib. We also employed cost-effectiveness analysis, but its results should be treated with caution due to non-comparable patients in regorafenib and anti-EGFR drugs studies. **Results.** We found that monthly per patient medication costs of using regorafenib are 255,000 rubles, which is 104,000 rubles less when using

cetuximab or 184,000 rubles less when using panitumumab. Cost-effectiveness ratio for regorafenib was estimated at 111,500 rubles per month and is the lowest among the alternatives: 136,000 rubles per month for cetuximab and 310,000 rubles per month for panitumumab.
Conclusions. Regorafenib is cost-saving alternative for treatment of metastatic colorectal cancer in second and further lines therapy compared to cetuximab and panitumumab in Russia.

Key words

Metastatic colorectal cancer, targeted drugs, regorafenib, cetuximab, panitumumab.

Received: 29.01.2016; **in the revised form:** 20.04.2016; **accepted:** 08.06.2016.

Conflict of interests

The authors declare that there is no third-party influence on the results of the performed study.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Avxentyev N. A., Derkach E. V., Pyadushkina E. A., Ter-Ovanesov M. D. Metastatic colorectal treatment costs of using targeted drugs in second and further lines therapy. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 2: 38-44 (in Russian).

Corresponding author

Address: Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006.

E-mail address: na@nifi.ru (Avxentyev N. A.).

Введение

Колоректальный рак является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в России и мире. Согласно официальным статистическим данным, в России в 2014 г. впервые было выявлено 37 384 случая рака ободочной кишки (25,6 на 100 тыс. населения) и 27 812 случаев рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (19,0 на 100 тыс. населения) [1]. Таким образом, общее число выявляемых случаев колоректального рака в России составляет около 65 тыс. за год, что соответствует примерно 11,5% всех онкологических заболеваний. Более высокую долю в онкологической заболеваемости занимают только рак молочной железы (21,2%) и рак кожи, включая меланому (16,5%).

Следует отметить, что заболеваемость колоректальным раком за прошедшие 10 лет существенно увеличилась: в 2004 г. коэффициенты (стандартизированные) заболеваемости раком ободочной и прямой кишки составляли 12,5 и 10,0 на 100 тыс. населения соответственно, а в 2014 — 14,2 и 11,0 на 100 тыс. населения.

Между тем рост заболеваемости колоректальным раком не привел к росту смертности; наоборот, наблюдалось ее некоторое снижение. Несмотря на существенный рост заболеваемости раком ободочной кишки за 2004-2014 гг., смертность от него практически не изменилась (сокращение составило 2,5% и не является статистически значимым). В случае рака прямой кишки за 10 лет удалось добиться снижения смертности более чем на 10%.

В целом стабилизация и некоторое снижение смертности стало возможным в т.ч. благодаря новым способам лечения колоректального рака [2]. Внедрение пероральных фторпиримидинов, пришедших на замену внутривенному введению 5-фторурацила, позволило повысить ответ на терапию с 13 до 22% по сравнению с 5-фторурацилом [11]. Использование иринотекана, оксалиплатина, а впоследствии и комбинаций полихимиотерапии FOLFIRI, FOLFOX, XELOX и FOLFOXIRI увеличило продолжительность жизни пациентов с колоректальным раком.

Помимо вышеперечисленных методов для лечения распространенных форм колоректального рака сегодня доступны таргетные препараты, к которым относятся:

- цетуксимаб, панитумумаб (средства, направленные против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) при диком типе KRAS);
- бевацизумаб, афлиберцепт (средства, направленные против сосудистого эндотелиального фактора роста, VEGF);

— регорафениб (пероральный ингибитор многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли, онкогенезе, а также входящие в состав микроокружения опухоли).

При этом важным является наличие альтернативных вариантов лекарственного лечения больного с метастатическим колоректальным раком (мКРР), поскольку после прогрессирования опухоли при использовании одного препарата возможна стабилизация процесса на другом. Таргетные препараты могут применяться, начиная с первой линии терапии, однако некоторые из них, в т.ч. цетуксимаб, панитумумаб и регорафениб, могут использоваться и на более поздних стадиях лечения. В результате расширения возможностей лекарственной терапии сегодня медиана продолжительности жизни пациентов с момента начала первой линии терапии колоректального рака достигает двух лет, в то время как относительно недавно она не превышала 12 мес. [7,10].

Все таргетные препараты характеризуются высокой ценой. Очевидно, что стоимость влияет на доступность лечения для пациентов. Выполнялись зарубежные фармакоэкономические исследования таргетных препаратов в третьей и последующей линиях терапии: цетуксимаб в сравнении с панитумумабом [12] и регорафениба в сравнении с плацебо [8], однако подобных отечественных исследований пока не было.

Целью настоящего исследования является сравнение стоимости применения таргетных препаратов у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) во второй и последующих линиях терапии в условиях российского здравоохранения.

Материалы и методы

Рассматривались три таргетных препарата, показанных для лечения мКРР во второй и последующих линиях терапии: панитумумаб, цетуксимаб и регорафениб. Из них цетуксимаб уже включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [4]. Согласно рекомендациям RUSSCO, моноклональные анти-EGFR-антитела могут использоваться у пациентов с отсутствием мутаций RAS и BRAF как в комбинации с химиотерапией (на основе иринотекана или комбинации FOLFOX), так и в паллиативной монотерапии в т.ч. в третьей — четвертой линиях. Регорафениб — новый препарат, но в клинических рекомендациях ESMO [20] и RUSSCO [3] уже отмечено, что он увеличивает продолжительность жизни больных с химиорезистентной

Лекарственное средство	Режим применения	Упаковка	Цена упаковки, руб.	Источник цены
Регорафениб (Стиварга)	Четырехнедельный цикл: 1-3-я неделя: 160 мг 1 раз в сутки п/о; 4-я неделя: перерыв	Таблетки 40 мг № 84	254 936 ¹	Предоставлено производителем по запросу авторов
Цетуксимаб (Эрбитукс)	400 мг/1 кв. м. поверхности тела в/в при первом введении, далее — 250 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в неделю в/в	Раствор для инфузий 5 мг/мл, флакон 20 мл № 1	17 960	Средняя цена аукционов по гос. закупкам за 2015 г.
Панитумумаб (Вектибикс)	6 мг/1 кг массы тела 1 раз в 2 недели в/в	Концентрат для разведения раствора для инфузий 20 мг/мл, флакон 5 мл № 1	48 816	Средняя цена аукционов по гос. закупкам за 2015 г.

Таблица 1. Режим применения и стоимость лекарственных препаратов.

Примечание. Режим применения в соответствии с инструкцией к лекарственному средству.

опухолью и рекомендуется пациентам с прогрессированием после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител.

Для расчета затрат на лечение мКРП таргетными препаратами мы провели поиск клинических исследований рассматриваемых препаратов в базе данных Medline. Было выявлено, что прямых сравнений данных препаратов не проводилось, а характеристики пациентов, включенных в клинические исследования рассматриваемых препаратов, существенно отличаются по предшествующему лечению, в связи с чем проводить не прямое сравнение их эффективности нецелесообразно. Характеристика клинических исследований приведена далее в разделе «Результаты».

В итоге было принято решение ограничиться сравнением стоимости лечения таргетными препаратами, показанными к применению после прогрессирования мКРП после первой линии терапии. На основе имеющихся данных о средней длительности, эффективности и безопасности лечения мы также провели анализ методом «затраты-эффективность», однако его результаты следует трактовать с осторожностью в силу описанных выше причин.

Для обоих вариантов анализа были использованы данные о режимах применения и стоимости рассматриваемых препаратов в России (см. табл. 1). Источником информации о ценах были средняя цена аукционов по государственному закупкам zakupki.gov.ru за 2015 г. (для панитумумаба и цетуксимаба) и сведения компании-производителя о планируемой цене на регорафениб.

Расчет производился на один пациенто-месяц лечения, так как длительность терапии в существенной степени зависит от индивидуальных характеристик пациентов, и в клинических исследованиях сильно варьирует. Для анализа с использованием метода «затраты-эффективность» мы дополнительно использовали данные о средней длительности лечения. В случае регорафениба и панитумумаба (у пациентов с диким типом KRAS) такие сведения имелись в соответствующих клинических исследованиях. Данных относительно средней длительности лечения цетуксимабом у пациентов с диким типом гена KRAS в исследованиях не представлено, поэтому для целей проведения анализа «затраты-эффективность» было сделано предположение о равенстве средней длительности лечения медиане выживаемости без прогрессирования.

Расчеты проводились исходя из длительности одного месяца, равной четырем неделям, средней массы пациента 70 кг и средней площади поверхности тела — 1,73 кв. м.

Проведен односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям цен на препараты.

Для проведения анализа «затраты-эффективность» для всех рассматриваемых альтернатив мы рассчитали соответствующий коэффициент — CER (англ. cost-effectiveness ratio) с использованием следующей формулы:

$$CER = \frac{\text{Стоимость курса терапии, руб.}}{\text{Общая выживаемость, мес.}}$$

Таким образом, показатель CER отражает стоимость одного месяца жизни при использовании определенной терапии. Наиболее целесообразной является терапия с минимальным значением показателя CER.

Результаты

Характеристика клинических исследований рассматриваемых препаратов

Основными клиническими исследованиями регорафениба в терапии мКРП являются CORRECT [9] и CONCUR [15]. Оба исследования являются рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, однако они проводились на разных популяциях пациентов. В обоих исследованиях для участия были отобраны пациенты с прогрессирующим мКРП старше 18 лет со статусом ECOG 0 или 1, у которых проводилось лечение принятой в их странах стандартной терапией (различавшейся между странами), и терапия была отменена в связи с прогрессированием заболевания или развитием нежелательных явлений. В зависимости от страны пациенты до начала лечения регорафенибом получали фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб, а пациенты с мутантным (диким) типом гена KRAS — еще и цетуксимаб и панитумумаб.

В обоих исследованиях пациенты получали регорафениб 160 мг/1 раз в сут. в течение трех недель, затем следовал перерыв в течение одной недели, после которого продолжался прием регорафениба. В группе сравнения пациенты получали плацебо.

В результате в исследовании CORRECT при средней длительности лечения 2,8 мес. медиана общей выживаемости в группе регорафениба составляла 6,4 мес., что статистически значительно больше, чем в группе плацебо (5 мес.). Медиана выживаемости без прогрессирования также оказалась выше в группе регорафениба 1,9 против 1,7 мес. (различие статистически значимо).

В исследовании CONCUR средняя длительность терапии регорафенибом составила 2,4 мес., а медиана общей выживаемости соответствующих пациентов — 8,8 мес. против 6,3 мес. в группе плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования при использовании регорафениба составила 3,2 мес., а при использовании плацебо — 1,7 мес. Все различия оказались статистически значимыми. Следует отметить, что результаты исследований CORRECT и CONCUR несколько различаются, однако необходимо учитывать, что первое преимущественно проводилось в Северной Америке, странах Европы и Австралии, а второе — в странах Азии (Китай, Южная Корея, Вьетнам). Во втором исследовании пациенты имели меньшее количество линий терапии в анамнезе, а некоторые участники не получали таргетные препараты до начала лечения регорафенибом.

Основным исследованием, в котором рассматривался цетуксимаб при прогрессирующем мКРП, является рандомизированное

¹ 231 760 (цена производителя) × 1,1 (НДС)

Лекарственное средство	Необходимая доза на 1 месяц, мг	Необходимое число упаковок на 1 месяц, шт.	Общая стоимость терапии, руб.
Регорафениб	160×21=3360	1 уп. табл. 40 мг № 84	254 936
Цетуксимаб	1,73×(400+3×250)=1990	20 уп. р-р д. инф. 5 мг/мл, флакон 20 мл № 1	359 200
Панитумумаб	70×6×2=840	9 уп. конц. р-р. д. инф. 20 мг/мл, флакон 5 мл № 1	439 344

Таблица 2. Расходы на лекарственную терапию.

исследование у пациентов старше 18 лет со статусом ECOG 0–2, у которых ранее либо проводилась терапия фторпиримидинами, оксалиплатином или иринотеканом, либо были противопоказания к такой терапии [13]. Ряд пациентов также получали бевацизумаб. Из исследования были исключены пациенты, ранее получавшие препараты, связывающиеся с рецепторами эпидермального фактора роста EGFR (в т.ч. цетуксимаб, панитумумаб).

При первом введении пациенты получали цетуксимаб внутривенно 400 мг/1 кв. м. поверхности тела, а затем 250 мг/1 кв. м один раз в неделю. Перед каждым введением цетуксимаба проводилась премедикация антигистаминами. В качестве альтернативы была выбрана лучшая поддерживающая терапия.

Медиана общей выживаемости пациентов при применении цетуксимаба составила 6,1 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования — 1,9 мес. (при поддерживающей терапии — 4,6 и 1,8 мес. соответственно, причем выживаемость без прогрессирования между вариантами лечения статистически значимо не различалась). Впоследствии выяснилось, что выживаемость пациентов с диким типом гена KRAS при использовании цетуксимаба значительно выше: медиана общей выживаемости у таких пациентов составляет 9,5 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования — 3,7 мес. (на поддерживающей терапии — 4,8 и 1,9 мес. соответственно) [14]. При этом у пациентов с мутациями гена KRAS не была продемонстрирована эффективность цетуксимаба с точки зрения влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

В исследовании панитумумаба [5] рассматривались такая же популяция пациентов, как и в исследовании цетуксимаба. Пациенты получали панитумумаб внутривенно 6 мг/1 кг массы тела 1 раз в 2 недели или лучшую поддерживающую терапию. В результате среднее число двухнедельных циклов введения панитумумаба у пациентов с диким типом KRAS составило 10, медиана общей выживаемости — около 8 мес. (на поддерживающей терапии — также около 8 мес., что может объясняться большим числом переходов с поддерживающей терапии на панитумумаб в данном исследовании), а медиана выживаемости без прогрессирования — 12,3 нед. (7,3 нед. на поддерживающей терапии). У пациентов с мутациями KRAS статистически значимого эффекта от использования панитумумаба не проявляется.

Таким образом, и цетуксимаб, и панитумумаб показаны к применению только у пациентов с диким типом KRAS, в то время как регорафениб может применяться у всех пациентов, вне зависимости от статуса KRAS. Следует отметить, что в работе [18] проводилось прямое сравнение цетуксимаба и панитумаба, которое показало, что панитумумаб не хуже, чем цетуксимаб, с точки зрения эффективности и безопасности. Непрямое сравнение цетуксимаба и панитумумаба было проведено в работе [12], где для целей фармакоэкономического анализа была проведена коррекция данных, полученных в ходе исследования панитумумаба, в т.ч. рассчитана длительность терапии (12,7 циклов), общая выживаемость (8,5 мес.) и выживаемость без прогрессии (5,06 мес.). Такие значения могли бы быть получены, если панитумумаб был бы включен в качестве одной из альтернатив в исследование цетуксимаба. Мы использовали данные значения для проведения анализа «затраты-эффективность».

Как следует из вышесказанного, в исследовании регорафениба были включены пациенты, которые ранее могли получать EGFR-

терапию, а в исследованиях цетуксимаба и панитумумаба такие пациенты были исключены, в связи с чем проводить сопоставление клинической эффективности регорафениба с цетуксимабом и панитумумабом методом непрямого сравнения некорректно. Соответственно, далее мы рассчитали затраты на применение альтернативных таргетных препаратов в течение 1 мес. лечения, а также показатель соотношения «затраты/эффект» отдельно для каждого из препаратов по данным РКИ с целью сравнения стоимости месяца сохраненной жизни при их применении.

Стоимость лечения рассматриваемыми препаратами

Рассчитанные расходы на один месяц лечения рассматриваемыми препаратами представлены в таблице 2. Регорафениб является наиболее экономичным из рассматриваемых альтернатив: общая величина расходов на лекарственную терапию в случае его применения составляет около 255 тыс. рублей в месяц, что на 104 тыс. рублей дешевле, чем в случае применения цетуксимаба, и на 184 тыс. рублей меньше, чем в случае применения панитумумаба. Таким образом, стоимость лечения 100 пациентов в течение одного месяца с использованием цетуксимаба сопоставима с лечением 141 пациента в течение одного месяца с использованием регорафениба. Аналогично, стоимость лечения 100 пациентов с использованием панитумумаба эквивалентна стоимости лечения 172 пациентов с применением регорафениба.

Месяц лечения регорафенибом является на 29% более экономичным вариантом по сравнению с применением цетуксимаба и на 42% более экономичным по сравнению с применением панитумумаба. Таким образом, полученные результаты являются в высокой степени устойчивыми к возможным колебаниям цен.

Анализ «затраты-эффективность»

Результаты проведения анализа с использованием метода «затраты-эффективность» представлены в таблице 3. Как видно, стоимость одного месяца жизни при использовании регорафениба также оказывается минимальной среди рассматриваемых вариантов — 111,5 тыс. рублей при использовании регорафениба против 136 тыс. рублей при использовании цетуксимаба и 310 тыс. рублей — при применении панитумумаба.

Обсуждение

В нашем исследовании определено, что регорафениб требует меньших затрат на месяц лечения по сравнению с другими таргетными препаратами, показанными для второй и последующих линий терапии мКРР. Рассчитанное по результатам клинических исследований значение показателя соотношения «затраты/эффект» также минимально для регорафениба, таким образом, он является экономически целесообразной альтернативой таргетным препаратам, уже применяющимся в РФ, в т.ч. включенному в ПЖНВЛП цетуксимабу.

В расчетах мы учитывали затраты только на таргетные лекарственные препараты и не рассчитывали дополнительные расходы, связанные с особенностями применения цетуксимаба и панитумумаба, однако это ограничение не могло изменить выявленную нами закономерность — экономическое преимущество регорафениба. Так, во-первых, введение цетуксимаба и панитумумаба должно производиться в виде инфузии в условиях стационара или дневного стационара, в то время как регорафениб выпускается в таблетиро-

Лекарственное средство	Длительность лечения	Стоимость лечения, руб.	Общая выживаемость, месяцы	CER, руб./месяц жизни
Регорафениб	2,8 мес.	713 821	6,4	111 535
Цетуксимаб	16 нед. (3,3 мес.)	1 293 120	9,5	136 118
Панитумумаб	25,4 нед. (6,35 мес.)	2 636 064	8,5	310 125

Таблица 3. Соотношение «затраты/эффект» для рассматриваемых препаратов.

Примечание. Данные об эффективности и длительности лечения при использовании цетуксимаба и панитумумаба представлены для пациентов с диким типом KRAS.

ванной форме и применяется амбулаторно. Во-вторых, при применении цетуксимаба необходима премедикация антигистаминами. В-третьих, до применения анти-EGFR антител требуется проведение теста на тип гена KRAS для определения целевой популяции, подлежащей лечению. В-четвертых, на ранних линиях терапии цетуксимаб и панитумумаб могут применяться вместе с химиотерапией, в частности, цетуксимаб — совместно с иринотеканом, что является эффективным вариантом лечения у определенной группы пациентов [6]. Примером использования панитумумаба в комбинации с химиотерапией является схема FOLFIRI + панитумумаб, показавшая свою эффективность для лечения мКРП в качестве терапии второй линии [17]. Все эти особенности применения анти-EGFR антител лишь увеличат экономию в пользу регорафениба, который в отличие от цетуксимаба и панитумумаба применяется только в виде монотерапии, не требует нахождения в стационаре, генетического тестирования и премедикации.

При применении всех рассматриваемых препаратов развиваются нежелательные явления, на лечение которых могут потребоваться дополнительные средства. В частности, при использовании регорафениба наиболее распространенными нежелательными явлениями (если учитывать все степени тяжести) являются ладонно-подошвенный синдром, диарея, повышение артериального давления, анорексия, сыпь и усталость [9]. При использовании цетуксимаба — сыпь, инфекции (не связанные с нейтропенией), спутанность сознания, болевой синдром [13], при использовании панитумумаба — сыпь, эритема и боль в животе [21]. Между тем, многие нежелательные явления могут являться причиной отмены препарата и не требовать лечения. Кроме того, лечение указанных нежелательных явлений не требует существенных затрат в сравнении со стоимостью самих препаратов. В зарубежном фармакоэкономическом исследовании цетуксимаба и панитумумаба [12] доля расходов на лечение нежелательных явлений составила всего 12,5% для цетуксимаба и 7,8% для панитумумаба. В фармакоэкономическом исследовании регорафениба также была показана низкая доля расходов на лечение нежелательных явлений [8]. Таким образом, и это ограничение выполненного анализа не искажает полученных результатов в пользу регорафениба.

Регорафениб показал свою эффективность в клинических исследованиях у пациентов, уже получавших ранее и химиотерапию, и терапию анти-EGFR-антителами. Такие больные не участвовали в РКИ цетуксимаба и панитумумаба, в связи с чем мы не стали проводить не прямое сравнение эффективности таргетных препаратов между собой. Несколько наблюдений применения цетуксимаба после панитумумаба и наоборот [16,19,22] у больных с мКРП показали неоднозначные результаты, и в силу несовершенства дизайна не пригодны для прямого сравнения.

Тем не менее, невозможность прямого сравнения эффективности не исключает сравнения цены эффекта при применении различных методов лечения в сходных клинических ситуациях. Меньшая стоимость месяца сохраненной жизни при применении регорафениба у пациентов после нескольких линий лечения показывает, что он является приемлемой альтернативой таргетным препаратам, которые характеризуются большей стоимостью эффекта у больных с относительно лучшим прогнозом.

Заключение

Применение регорафениба является наиболее экономичной альтернативой терапии мКРП у пациентов с прогрессированием опухоли после химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител в сравнении с другими таргетными препаратами в сходной клинической ситуации: расходы на один пациенто-месяц лечения регорафенибом меньше, чем при применении цетуксимаба на 104 тыс. рублей, а панитумумаб — на 184 тыс. рублей. Таким образом, один пациенто-месяц лечения регорафенибом на 29% дешевле лечения цетуксимабом и на 42% дешевле, чем использование панитумумаба. При этом регорафениб характеризуется и меньшей ценой эффекта (соотношением «затраты/эффективность») — стоимость месяца сохраненной жизни среди рассматриваемых таргетных препаратов у регорафениба является минимальной.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. 2016; 250 с.
2. Митрофанов А. А. Хирургическое и комплексное лечение церебральных метастазов колоректального рака: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12, 14.01.18. М. 2015; 142 с.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В. М. Моисеенко. М. 2015; 456 с.
4. Распоряжение Правительства РФ № 2724-р от 26 декабря 2015 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступ из «КонсультантПлюс». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/. Дата обращения: 11.01.2016.
5. Amado R. G. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (10): 1626-1634.
6. Cunningham D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004; 351 (4): 337-345.
7. Dattatreya S. et al. Metastatic colorectal cancer-prolonging overall survival with targeted therapies. *South Asian journal of cancer*. 2013; 2 (3): 179.
8. Goldstein D. A. et al. Cost-effectiveness analysis of regorafenib for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (15): 1956-1969.
9. Grothey A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013; 381 (9863): 303-312.
10. Hellman S., Rosenberg S. A., DeVita V. T. (ed.). *Cancer principles & practice of oncology*. Lippincott-Raven. 1997; T. 2.
11. Hoff P. Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer (CRC): Integrated results of 1207 patients (pts) from 2 randomized

phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group. *Annals of Oncology*. 2000; 11: 60-60.

12. Hoyle M. 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 in Health*. 2013; 16 (2): 288-296.

13. Jonker D.J. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357 (20): 2040-2048.

14. Karapetis C. S. et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (17): 1757-1765.

15. Li J. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16 (6): 619-629.

16. Marino A. et al. Panitumumab after progression on cetuximab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a single institution experience. *Tumori*. 2015; 101 (5): 524-528.

17. Peeters M. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; C. JCO. 2009.27. 6055.

18. Price T. J. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (6): 569-579.

19. Saif M. W. et al. Safety and efficacy of panitumumab therapy after progression with cetuximab: experience at two institutions. *Clinical colorectal cancer*. 2010; 9 (5): 315-318.

20. Van Cutsem E. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014.

21. Van Cutsem E. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007; 25 (13): 1658-1664.

22. Wadlow R. C. et al. Panitumumab in patients with KRAS wild-type colorectal cancer after progression on cetuximab. *The oncologist*. 2012; 17 (1): 14-e34.

References:

1. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Ed. AD. Caprino, VV Starinskaya, GV Petrova [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi (in Russian)]. Moscow. 2016; 250 s.

2. Mitrofanov A. A. Surgical and complex treatment of cerebral metastases of colorectal cancer. PhD diss. [*Khirurgicheskoe i kompleksnoe lechenie tserebral'nykh metastazov kolorektal'nogo raka: Dis. ... kand. med. nauk (in Russian)*]. 14.01.12, 14.01.18. Moscow. 2015; 142 s.

3. Practical guidelines for drug treatment of malignant tumors (RUSSCO) [*Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholei (RUSSCO)*]. Pod red. V. M. Moiseenko (in Russian)]. Moscow. 2015; 456 s.

4. Russian Federation Government Decree № 2724-r dated December 26, 2015 «On approval of the list of vital and essential drugs for 2016, as well as lists of drugs for medical use and minimal assortment of drugs needed for medical care.» Access from the «Consultant» [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 2724-r ot 26 dekabrya 2015 g. «Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov na 2016 god, a takzhe perechni lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov,*

neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoj pomoshchi». Dostup iz «Konsul'tantPlyus» (in Russian)] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/. Accessed: 11.01.2016.

5. Amado R. G. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (10): 1626-1634.

6. Cunningham D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004; 351 (4): 337-345.

7. Dattatreya S. et al. Metastatic colorectal cancer-prolonging overall survival with targeted therapies. *South Asian journal of cancer*. 2013; 2 (3): 179.

8. Goldstein D. A. et al. Cost-effectiveness analysis of regorafenib for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; S. JCO. 2015.61. 9569.

9. Grothey A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013; 381 (9863): 303-312.

10. Hellman S., Rosenberg S. A., DeVita V. T. (ed.). *Cancer: principles & practice of oncology*. Lippincott-Raven. 1997; T. 2.

11. Hoff P. Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer (CRC): Integrated results of 1207 patients (pts) from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group. *Annals of Oncology*. 2000; 11: 60-60.

12. Hoyle M. 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 in Health*. 2013; 16 (2): 288-296.

13. Jonker D.J. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357 (20): 2040-2048.

14. Karapetis C. S. et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (17): 1757-1765.

15. Li J. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16 (6): 619-629.

16. Marino A. et al. Panitumumab after progression on cetuximab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a single institution experience. *Tumori*. 2015; 101 (5): 524-528.

17. Peeters M. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; S. JCO. 2009.27. 6055.

18. Price T. J. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (6): 569-579.

19. Saif M. W. et al. Safety and efficacy of panitumumab therapy after progression with cetuximab: experience at two institutions. *Clinical colorectal cancer*. 2010; 9 (5): 315-318.

20. Van Cutsem E. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014.

21. Van Cutsem E. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007; 25 (13): 1658-1664.

22. Wadlow R. C. et al. Panitumumab in patients with KRAS wild-type colorectal cancer after progression on cetuximab. *The oncologist*. 2012; 17 (1): 14-e34.

Сведения об авторах:

Авксентьев Николай Александрович — советник Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: Настасьинский пер. д. 3 стр. 2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7 (495) 699-74-14. E-mail: na@nifi.ru.

Деркач Елена Владимировна — к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Россия, 119571. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +7 (499) 956-95-28, +7 (499) 956-95-29. E-mail: evd@hta-rus.ru.

Пядушкина Елена Александровна — научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный Центр по оценке технологий в здравоохранении». Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Россия, 119571. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +7 (499) 956-95-28, +7 (499) 956-95-29. E-mail: epyadushkina@mail.ru.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич — заведующий кафедрой онкологии и гематологии Факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов. Адрес: Миклухо-Маклая ул., 6, Москва, 117198. Тел.: (495) 686-32-29. E-mail: termd@rambler.ru.

About the authors:

Avxentyev Nikolay Alexandrovich — adviser at Research Financial institution of Ministry of Finance and research fellow of Institute of social analysis and forecasting of Russian academy of national economy and public administration. Address: Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7 (495) 699-74-14. E-mail: na@nifi.ru.

Derkach Elena Vladimirovna — PhD (candidate of medical sciences), leading research fellow of Laboratory for health technology assessment of Applied economic research Institute of Russian academy of national economy and public administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. RANEPA IPEI, Laboratory for health technology assessment. Tel.: +7 (499) 956-95-28, +7 (499) 956-95-29. E-mail: evd@hta-rus.ru.

Piyadushkina Elena Aleksandrovna — research fellow of Laboratory for health technology assessment of Applied economic research Institute of Russian academy of national economy and public administration, research fellow of the Autonomous Non-profit Organization "National Center for Health Technology Assessment". Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571, RANEPA IPEI, Laboratory for health technology assessment. Tel.: +7 (499) 956-95-28, +7 (499) 956-95-29. E-mail: epyadushkina@mail.ru.

Ter-Ovanesov Mikhail Dmitrievich — Head of the Department of Oncology and Haematology Faculty of increase continuing medical education RUDN University. Address: Mikluho-Maclay Street, 6, Moscow, 117198. Tel.: +7 (495) 686-32-29. E-mail: termd@rambler.ru.

ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

Стиварга®
(регорафениб) таблетки



СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с МКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА® / STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб / Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** — метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) при диком типе KRAS; — неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** — повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; — детский возраст до 18 лет; — беременность и период грудного вскармливания; — тяжелая степень почечной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью); — тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует); **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительные осторожности при назначении препарата в следующих ситуациях: — при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; — при наличии мутации KRAS в опухоли; — при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; — при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбозитения, анемия, кровотечения; повышение артериального давления, диспепсия, лодыжечно-подшавная эритема/зуд, кожная сыпь, запоры, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, экзfolиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистых оболочек полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит/эрозия, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гиперурикемия, увеличение активности амиллазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО). Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 12.01.2016 г. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. *Средняя выживаемость в течение 12 недель в результате неблагоприятной реакции.

¹ S. Ouyang, A. Van Cutsem, E. Saborido A. et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303-312.
Для специалистов здравоохранения. I.RU.MKT.SM.03.2016.02.01

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.