

10.21518/2079-701X-2018-19-50-55

А.А. ТРЯКИН<sup>1</sup>, П.А. БАЛУНОВ<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России<sup>2</sup> ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

## В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Колоректальный рак (КРР) – генетически гетерогенное заболевание, при котором прогноз и эффективность лечения определяются локализацией первичной опухоли (лево- и правосторонняя). КРР занимает верхние строчки по распространенности в РФ, четверть диагнозов ставится на IV стадии. Выбор наиболее оптимальной схемы терапии – актуальный вопрос для современного онколога, имеющего в арсенале проверенные временем эффективные комбинации химиотерапии и современные таргетные препараты. Цель данной работы – фармакоэкономический обзор с учетом как клинических, так и экономических параметров того или иного варианта фармакотерапии КРР. В итоге установлено, что применение химиотерапевтических схем в первой и второй линиях терапии пациентов с КРР является наиболее фармакоэкономически обоснованным по сравнению с применением таргетной терапии на начальном этапе.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, фармакоэкономика, химиотерапия, таргетная терапия.

А.А. TRYAKIN<sup>1</sup>, P.A. BALUNOV<sup>2</sup><sup>1</sup> Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> REMEDIUM GROUP Ltd.

### PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF TARGETED THERAPY AND CHEMOTHERAPY IN THE FIRST- AND SECOND-LINE THERAPIES FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer (CRC) is a genetically heterogeneous disease, which prognosis and efficacy of treatment are determined by the localization of the primary tumour (left- and right-sided tumours). CRC ranks high in prevalence in the Russian Federation, a quarter of cases are diagnosed at stage IV. The choice of the most optimal therapy regimen is a topical issue for a modern oncologist, who has time-proven combinations of chemotherapy and modern targeted drugs in the arsenal. The aim of this article is to provide a pharmacoeconomic review, taking into account both clinical and economic parameters of one or another CRC pharmacotherapy regimen. As a result, it was found that the use of chemotherapeutic regimens in the first- and second-line therapies of patients with CRC is the most pharmacoeconomically justified as compared with the use of targeted therapy at the initial stage.

**Keywords:** colorectal cancer, pharmacoeconomics, chemotherapy, targeted therapy.

**В** мире ежегодно диагностируется около 14 млн новых случаев злокачественных новообразований. По прогнозам экспертов, к 2030 г. этот показатель составит 21,7 млн случаев. При этом в год от рака будет умирать около 13 млн человек [1]. В России за 2016 г. впервые в жизни выявлены практически 600 тыс. злокачественных новообразований. Прирост к предыдущему году составил 1,7%. Всего на учете к концу 2016 г. было 3,5 млн пациентов, а совокупный показатель распространенности составил 2400 на 100 тыс. населения России [2].

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком во всем мире, и в 2012 г. было диагностировано около 1 400 000 новых случаев этого заболевания [1]. В России КРР занимает 2-е место по распространенности у мужчин после рака легких и 3-е место у женщин после рака молочной железы и рака матки. В 2017 г. в России было диагностировано 39 200 случаев рака ободочной кишки и 28 681 случай рака прямой кишки, ануса и ректосигмоидного соединения, из них соответственно 27,2% и 22,4% диагностировано на IV стадии заболевания [2].

КРР – генетически гетерогенное заболевание [3]. Прогноз больных и эффективность анти-EGFR антител определяются локализацией первичной опухоли – лево- или правосторонней [4].

Химиотерапевтические схемы лечения КРР состоят из различных комбинаций оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидина. Все они показали высокую эффективность с точки зрения продолжительности жизни при использовании в первой и второй линиях терапии [5].

**В России за 2016 г. впервые в жизни выявлены практически 600 тыс. злокачественных новообразований. Прирост к предыдущему году составил 1,7%**

Следующий этап развития терапии КРР – внедрение таргетных агентов, воздействующих на определенные молекулярные мишени, принимающие важное участие в жизнедеятельности опухолевых клеток. Применение таргетных препаратов различных классов (антиангиогенные

препараты, моноклональные антитела к EGFR) в комбинации с лучшими схемами химиотерапии (ХТ) значительно улучшили показатели выживаемости пациентов с КРР [6]. Важно отметить, что ингибиторы EGFR достаточно эффективны только у пациентов, не имеющих мутации в генах RAS и BRAF [7, 8].

С учетом негативной динамики, связанной с ежегодным ростом количества онкобольных как во всем мире, так и в России, постоянных ограничений финансового характера, налагаемых системой здравоохранения (ЗО) из-за дефицита финансовых бюджетов, а также высокой стоимости современных таргетных препаратов, крайне важными становятся выбор и оптимизация фармакотерапии онкозаболеваний. Фармацевтический рынок предлагает максимально широкий ассортимент лекарственной терапии – около сотни молекул разных классов и механизмов действия, разных по стоимости и нагрузке на бюджет ЗО. И вопрос выбора оптимальной последовательности таргетной терапии и ХТ у больных метастатическим раком толстой кишки крайне актуален, особенно с учетом высокой цены новых препаратов [9].

Насколько эффективно расходуются финансы на борьбу с различными формами рака при использовании классических схем ХТ и новых таргетных препаратов? Для ответа на этот вопрос оптимальным вариантом действий является проведение фармакоэкономического обзора с учетом как клинических, так и экономических параметров того или иного варианта фармакотерапии.

## ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе информационного поиска был обнаружен ряд исследований, предметом изучения которых являлся анализ эффективности применения ряда таргетных лекарственных препаратов (ЛП) в комплексе с ХТ у пациентов с КРР в первой или второй линии терапии.

По первой линии терапии были отобраны три исследования, которые сравнивали применение эффективных схем ХТ и применение данных схем ХТ с таргетными препаратами:

- FOLFOX4 и панитумумаб – исследование PRIME;
- FOLFIRI и цетуксимаб – исследование CRYSTAL;
- FOLFOX и бевацизумаб – исследование NO16966.

По второй линии терапии были отобраны два исследования, в которых применение высокоэффективных схем ХТ при КРР сравнивали с добавлением к последней бевацизумаба или афлиберцепта:

- FOLFOX и бевацизумаб – исследование ECOG E3200;
- FOLFIRI и афлиберцепт – исследование VELOUR.

В 2017 г. Воескх et al. опубликовали ретроспективный анализ двух

исследований по применению панитумумаба в первой линии терапии КРР. В ходе данной работы ученые подтвердили предположение, что при левосторонней форме КРР имеется лучший прогноз заболевания, чем при правосторонней локализации. В исследовании PRIME в подгруппе «RAS/BRAF дикого типа» 148 пациентов с левосторонней формой получали только ХТ по схеме FOLFOX4, а 156 пациентов дополнительно с ХТ получали панитумумаб в дозировке 6 мг/кг каждые 2 нед. Результаты анализа показали, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 9,3 мес. в группе «ХТ» и 12,9 мес. – в группе «ХТ+Pan» (табл. 1) [10, 11].

**В ходе информационного поиска был обнаружен ряд исследований, предметом изучения которых являлся анализ эффективности применения ряда таргетных лекарственных препаратов в комплексе с ХТ у пациентов с КРР в первой или второй линии терапии**

В начале 2017 г. в журнале JAMA Oncology был опубликован ретроспективный анализ S. Tejpar et al. [12], в котором также поднимался вопрос о влиянии локализации опухоли на эффективность таргетной терапии первой линии при метастатическом КРР RAS дикого типа. Нас интересовал анализ исследования CRYSTAL [13], в котором комбинацию цетуксимаба с ХТ сравнивали с применением только ХТ (FOLFIRI) у пациентов с левосторонней локализацией опухоли RAS дикого типа. Было показано, что применение цетуксимаба в первой линии терапии позволяет мВБП достигнуть значения в 12,0 мес. В группе пациентов, принимавших только ХТ, данный показатель составил 8,9 мес. (табл. 2).

В 2015 г. F. Loupakis et al. опубликовали данные своей работы, посвященной изучению прогностического воздействия первичного нахождения опухоли при метастатическом КРР. Ученые изучили три независимые когорты на основании трех исследований – PROVETTA, AVF2107 и NO16966. В исследовании NO16966 приняло участие

**Таблица 1. Исследование PRIME**

Левосторонняя локализация опухоли; RAS/BRAF дикого типа

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFOX4 (n = 148)	O	85 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	11	9,3
	F	400 + 600 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12	
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	12	
FOLFOX4 + P (n = 156)	O	85 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	11	12,9
	F	400 + 600 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12	
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	12	
	P	6 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	11	

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; P – панитумумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

**Таблица 2. Исследование CRYSTAL**

Левосторонняя локализация опухоли; RAS дикого типа

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFIRI (n = 138)	I	180 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	13	8,9
	F	400 + 2400 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	13	
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	13	
FOLFIRI + C (n = 142)	I	180 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	13	12,0
	F	400 + 2400 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	13	
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	13	
	C	400 мг/м <sup>2</sup> , затем 250 мг/м <sup>2</sup>	1 раз в неделю	25	

I – иринотекан; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; C – цетуксимаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

**Таблица 3. Исследование NO16966**

Левосторонняя и правосторонняя локализация опухоли

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.	
					Left-side	Right-side
FOLFOX4 (n = 351)	O	85 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	11	8,3	7,0
	F	400 + 600 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	11		
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	11		
FOLFOX4 + B (n = 349)	O	85 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	12	10,0	8,6
	F	400 + 600 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12		
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12		
	B	5 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	12		

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; B – бевацизумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; left-side – левосторонняя локализация опухоли; right-side – правосторонняя локализация опухоли.

**Таблица 4. Исследование ECOG E3200**

Вторая линия терапии

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFOX4 (n = 285)	O	85 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	7	4,7
	F	400 + 600 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	7	
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	7	
FOLFOX4 + B (n = 287)	O	85 мг/м <sup>2</sup>	в 1 день каждые 2 нед.	10	7,3
	F	400 + 600 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	10	
	L	200 мг/м <sup>2</sup>	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	10	
	B	10 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	10	

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; B – бевацизумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

1268 пациентов с различной локализацией опухоли. Медиана ВБП при правосторонней локализации составила 7,0 и 8,6 мес. в группах «ХТ» и «ХТ + ТТ» соответственно. Аналогичные показатели при левосторонней локализации составили 8,3 и 10,0 мес. соответственно (табл. 3) [14, 15].

Для анализа второй линии терапии КРР нами были использованы результаты исследования ECOG E3200, опубликованные в 2007 г. В работе изучалось влияние добавления бевацизумаба к режиму FOLFOX на продолжительность жизни 829 пациентов, ранее получавших ХТ с иринотеканом и фторурацилом (режим IFL). Медиана ВБП составила 4,7 мес. в группе FOLFOX4 и 7,3 мес. – в группе FOLFOX4 + бевацизумаб (табл. 4) [16].

В 2012 г. было опубликовано исследование профессора E. Van Cutsem, в котором у пациентов, ранее получавших терапию на основе фторпиримидинов и оксалиплатина, сравнивали схему FOLFIRI со схемой FOLFIRI в комплексе с афлиберцептом. В исследование было включено 1226 пациентов с метастатическим КРР. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Параметры и результаты исследования представлены в таблице 5 [17].

Как мы видим, использование таргетного агента в комплексе с ХТ позволяет в большинстве случаев добиться определенного прогресса с точки зрения основных показателей эффективности терапии у пациентов с КРР. Для того чтобы оценить эффективность применения данных схем, проведем анализ оценки увеличения стоимости терапии за счет добавления относительно дорогостоящих таргетных препаратов.

### ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ХТ В КОМПЛЕКСЕ С ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ ИЛИ ОТДЕЛЬНО

Для расчетов были использованы цены на ЛП компаний – производителей оригинальных таргетных лекарственных средств (ЛС). Затраты на комплексную ХТ были рассчитаны, исходя из стоимости ЛП компании

**Таблица 5. Исследование VELOUR**

Вторая линия терапии

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Длительность, нед.	мВБП, мес.
FOLFIRI (n = 614)	I	180 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	18,1	4,67
	F	400 + 2400 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	18,1	
	L	400 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	18,1	
FOLFIRI + A (n = 612)	I	180 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	21	6,9
	F	400 + 2400 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	21	
	L	400 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 нед.	21	
	A	4 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	19	

I – иринотекан; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; A – афлиберцепт; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

клинической эффективности таргетных препаратов не позволили последней стать оптимальным вариантом с фармакоэкономической точки зрения.

Для наглядности проведем оценку влияния на бюджет терапии 1000 пациентов с КРР. Бюджет на терапию данной популяции примем равным стоимости курса ХТ на 1000 пациентов.

Используя данные из *таблицы 9*, можно сделать следующие выводы – при ограниченности бюджета на терапию:

■ при левостороннем КРР можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX4, либо всего 5,2% пациентов с использованием

«Верофарм», а таргетных – учитывая стоимость ЛП компаний «Санофи» (афлиберцепт), «Рош» (бевацизумаб), «Амджен» (панитумумаб) и «Мерк» (цетуксимаб). В *таблице 6* представлена стоимость 1 мг действующего вещества ЛС, анализируемых в контексте рассматриваемых исследований (источник – IQVIA; весь рынок).

За средний вес и площадь поверхности тела пациента были приняты 70 кг и 1,73 м<sup>2</sup> соответственно. Учитывая данные цены, а также схемы и среднюю продолжительность терапии, мы провели оценку стоимости курса терапии одного пациента с КРР, используя различные комбинации химиотерапевтических агентов и таргетных препаратов (*табл. 7*).

**Использование таргетного агента в комплексе с ХТ позволяет в большинстве случаев добиться определенного прогресса с точки зрения основных показателей эффективности терапии у пациентов с КРР**

Стоимость терапии одного пациента при применении каждой из представленных альтернативных схем складывалась из стоимости каждого препарата, включенного в ту или иную альтернативную схему. Затраты на терапию каждым ЛП высчитывались, исходя из стоимости 1 мг действующего вещества и общего количества ЛП (в мг), необходимого на весь курс терапии. За общее количество ЛП брали произведение суточной дозировки на кратность и на среднее число курсов терапии.

На основании полученных данных по затратам мы провели оценку «затраты – эффективность», используя один из основных параметров эффективности терапии – медиану ВБП (*табл. 8*).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что применение классических высокоэффективных схем ХТ является более выгодным с точки зрения показателя «затраты – эффективность», более высокие показатели

**Таблица 6. Стоимость 1 мг действующего вещества**

ЛС	ТН	Средняя стоимость 1 мг в 2017 г., руб.
<b>Химиотерапия</b>		
Иринотекан	Иритен	31,94
Лейковорин	Лейковорин ЛЭНС	6,98
Оксалиплатин	Экзорум	48,15
Фторурацил	Фторурацил ЛЭНС	0,15
<b>Таргетные препараты</b>		
Афлиберцепт	Залтрап	319,76
Бевацизумаб	Авастин	54,89
Панитумумаб	Вектибикс	438,01
Цетуксимаб	Эрбитукс	178,75

**Таблица 7. Стоимость курса терапии одного пациента**

Линия терапии	Исследование Автор/год	Альтернативные схемы	Стоимость терапии, руб.
I	PRIME (Boeckx, 2017)	FOLFOX4	109 927
		P + FOLFOX4	2 133 542
	CRYSTAL (Tejpar, 2017)	FOLFIRI	169 965
		C + FOLFIRI	2 149 121
	NO16966 (Loupakis, 2015)	FOLFOX4	136 630
		B + FOLFOX4	379 591
II	ECOG 3200 (Giantonio, 2007)	FOLFOX4	86 947
		B + FOLFOX4	508 443
	VELOUR (Cutsem, 2012)	FOLFIRI	130 742
		A + FOLFIRI	1 065 722

**Таблица 8. Показатели анализа «затраты – эффективность»**

Линия терапии	Автор	Альтернативные схемы	CER <sub>мвБП</sub>	Минимальный показатель CER
I	PRIME (Douillard)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	11 820	у схемы FOLFOX4
		Panit + FOLFOX4	165 391	
	CRYSTAL (Van Cutsem)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFIRI	19 097	у схемы FOLFIRI
		Cet + FOLFIRI	179 093	
	NO16966 (Loupakis)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	16 461	у схемы FOLFOX4
		B + FOLFOX4	37 959	
		При правосторонней локализации опухоли		
FOLFOX4		19 519	у схемы FOLFOX4	
B + FOLFOX4		44 139		
II	ECOG 3200 (Giantonio)	FOLFOX	18 499	у схемы FOLFOX
		B + FOLFOX	69 650	
	VELOUR (Cutsem)	2-летняя выживаемость		
		FOLFIRI	27 996	у схемы FOLFIRI
		A + FOLFIRI	154 452	

таргетного препарата панитумумаб (в комплексе со схемой FOLFOX4);

■ при левостороннем KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFIRI, либо всего 8% пациентов с использованием таргетного препарата цетуксимаб (в комплексе со схемой FOLFIRI);

■ при право- или левостороннем KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX4, либо всего 36% пациентов с использованием таргетного препарата бевацизумаб (в комплексе со схемой FOLFOX4);

■ при KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX, либо всего 17% пациентов с использованием таргетного препарата бевацизумаб (в комплексе со схемой FOLFOX);

■ при KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFIRI, либо всего 12% пациентов с использованием таргетного препарата афлиберцепт (в комплексе со схемой FOLFIRI).

**Применение классических высокоэффективных схем ХТ является более выгодным с точки зрения показателя «затраты – эффективность», более высокие показатели клинической эффективности таргетных препаратов не позволили последним стать оптимальным вариантом с фармако-экономической точки зрения**

Применение ХТ-схем терапии KPP позволяет в каждом конкретном случае экономить от 242 тыс. до 2 млн руб. по сравнению с применением схем, включающих таргетные препараты. Колоссальные объемы экономии финансовых средств за счет применения ХТ-препаратов имеют место при незначительной разнице в клинической эффективности по сравнению с новыми таргетными молекулами.

По данным М.Ю. Федянина, проанализировавшего реальную клиническую практику в 14 регионах России в 2013 г., лечение KPP представляло собой удручающее зрелище: частота применения ХТ первой линии варьировала от 30% до 100%, а второй линии – от 0 до 77%. 39% пациентов начинали лечение с монотерапии фторпиридинами, а венозные порты имплантировались лишь

**Таблица 9. Оценка влияния на бюджет терапии пациентов с KPP**

Линия терапии	Исследование	Схемы	«Теоретический» бюджет на лечение 1000 пациентов с KPP, млн руб.	Доля пациентов, которая сможет получить необходимое лечение, %
I	PRIME	FOLFOX4	110	100
		P + FOLFOX4		5,2
	CRYSTAL	FOLFIRI	170	100
		C + FOLFIRI		8
	NO16966	FOLFOX4	137	100
		B + FOLFOX4		36
II	ECOG 3200	FOLFOX4	87	100
		B + FOLFOX4		17,1
	VELOUR	FOLFIRI	131	100
		A + FOLFIRI		12,3

14% больным [18]. Таким образом, мы видим, что значительная часть пациентов не получала адекватное базисное ХТ-лечение, обеспечивающее наибольший эффект.

**Используя относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и имея ограниченный бюджет 30, можно обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов с КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов на начальном этапе**

Правильная стратегия поэтапного назначения той или иной схемы терапии позволит добиться наибольших результатов в борьбе со злокачественными новообразованиями в России. Применение ХТ позволит существенно увеличить аудиторию больных, которые смогут получить эффективную фармакотерапевтическую помощь. При этом назначение дорогостоящих таргетных препаратов рекомендовано проводить на втором и последую-

щем этапе финансирования, когда классическую ХТ получил максимально широкий круг пациентов. В масштабах страны применение данного принципа позволит вывести показатели оказания эффективной медицинской помощи онкобольным на максимально высокий уровень.

## ВЫВОД

Применение ХТ-схем в первой и второй линиях терапии пациентов с КРР является наиболее фармакоэкономически обоснованным по сравнению с применением таргетной терапии на начальном этапе. Используя относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и имея ограниченный бюджет 30, можно обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов с КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов на начальном этапе.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Lindsey A. Torre MSPH. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015 March/April, 65(2): 87–108.
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. /Каприн А.Д., Старинский В.В. Malignant neoplasms in Russia in 2017. М.: Hertsen Moscow Oncology Research Center – a branch of the Federal Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018.
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*, 2017 сентябрь, 4(49):145–148. /Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Meditsinskiy Almanakh*, 2017 September, 4 (49): 145–148
- Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Annals of Oncology*. Published online 12 April 2017.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1209–1214.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mcr): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl.): abstr. 3504.
- Lievre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 374–379.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1023–1034.
- Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения больных раком толстой кишки. Диссертация. М., 2017. /Fedyanin MYu. Modern clinical and molecular biological platform for the treatment of patients with colon cancer. Dissertation. M., 2017.
- Douillard JY. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*, 2010 Nov 1, 28(31): 4697–4705.
- Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Taberner J, Douillard J-Y, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Annals of Oncology*, 2017 August 1, 28(Issue 8): 1862–1868.
- Tejpar S. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*, 2016 Oct 10.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011–2019.
- Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(3): dju427. Doi:10.1093/jnci/dju427.
- Cassidy J. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*, 2011 Jun 28, 105(1): 58–64.
- Giantonio BJ. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(12): 1539–1544.
- Van Cutsem E. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(28): 3499–3506.
- Федянин М.Ю., Алиева Ш.А., Владимиров Л.Ю., Иванов А.Н., Катков А.А. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике. *Злокачественные опухоли. Спецвыпуск 1*, 2017, 7(3): 4–11. /Fedyanin MYu, Aliyeva ShA, Vladimirova LYu, Ivanov AN, Katkov AA, et al. The quality of antitumor treatment in patients with metastatic colon cancer in routine clinical practice. *Zlokachestvennye Opukholi. Special Issue 1*, 2017, 7 (3): 4–11.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Трякин Алексей Александрович** – д.м.н., отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета

**Балунов Павел Андреевич** – медицинский редактор, ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»