

УДК: 616-006.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

Обзорная статья



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Ю.Ю. Петухова^{1,2}, Е.В. Елисеева¹, В.И. Апанасевич¹, А.Г. Петухова¹, А.В. Оводова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Резюме. Ежегодно фармакологический рынок предлагает новые лекарственные препараты, направленные на увеличение выживаемости и улучшение качества жизни больных онкологического профиля. Однако значительно превосходя по стоимости существующие методы фармакотерапии, новые технологии нередко приводят лишь к небольшому приросту эффективности. Бюджетные ресурсы здравоохранения диктуют необходимость рационального выбора фармакотерапевтических опций при злокачественных новообразованиях, отвечающих принципам обеспечения максимальных результатов и доступности для всего населения. Важную роль в решении этой задачи играет такое направление фармакоэкономического анализа, как метод «затраты — эффективность». Колоректальный рак входит в тройку онкологических заболеваний, обуславливающих наибольшее социально-экономическое бремя для государства. Именно с этим заболеванием связаны самые высокие затраты системы здравоохранения Российской Федерации. Вместе с тем в последнее десятилетие в связи с разработкой эффективных подходов к противоопухолевой фармакотерапии обозначился значительно более благоприятный прогноз в отношении больных, страдающих метастатическим колоректальным раком. Проведение фармакоэкономического обзора, учитывающего как клинические, так и экономические показатели при использовании классических схем химиотерапии и новых таргетных препаратов, послужит ответом на вопрос, насколько эффективно расходуются финансы для борьбы с этим злокачественным новообразованием. Кроме того, неоспоримой является необходимость дальнейшей индивидуализации терапии больных, страдающих метастатическим колоректальным раком, и снижения цен на современные противоопухолевые препараты.

Ключевые слова: колоректальный рак; больные онкологического профиля; противоопухолевая фармакотерапия; химиотерапия; таргетная терапия; показатель «затраты — эффективность»; бюджетные ресурсы здравоохранения.

Как цитировать:

Петухова Ю.Ю., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Петухова А.Г., Оводова А.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ терапии метастатического колоректального рака // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 213–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

Overview article

COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF METASTATIC COLORECTAL CANCER TREATMENT

Yu.Yu. Petukhova^{1,2}, E.V. Eliseeva¹, V.I. Apanasevich¹, A.G. Petukhova¹, A.V. Ovodova¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

ABSTRACT: Every year, the pharmacological market offers new medicines to increase the survival rate and improve the quality of life of patients with cancer. However, while significantly exceeding the cost of existing methods of pharmacotherapy, new technologies often lead to only a small increased efficiency. Budget resources of health care dictate the need for a rational choice of pharmacotherapeutic options for malignant neoplasms that meet the principles of ensuring maximum results and accessibility for the entire population. An important role in solving this problem is played by such a direction of pharmacoeconomic analysis as the “cost-effectiveness” method. Colorectal cancer is one of the three oncological diseases that cause the greatest socio-economic burden for the state, which is associated with the highest costs of the Russian Federation health care system. Concurrently, in the last decade, a much more favorable prognosis has been identified for patients with metastatic colorectal cancer due to the development of effective approaches to antitumor pharmacotherapy. Conducting a pharmacoeconomic review that takes into account both clinical and economic indicators when using classic chemotherapy regimens and new targeted drugs will determine the effectiveness of finances that are spent to combat this malignancy. Additionally, the need to further individualize the therapy of patients suffering from metastatic colorectal cancer and lower prices for modern antitumor drugs is undeniable.

Keywords: colorectal cancer; patients with cancer; antitumor pharmacotherapy; chemotherapy; targeted therapy; cost-effectiveness indicator; budget health resources.

To cite this article:

Petukhova YuYu, Eliseeva EV, Apanasevich VI, Petukhova AG, Ovodova AV. Comparative pharmacoeconomic analysis of metastatic colorectal cancer treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):213–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

Received: 25.02.2021

Accepted: 30.10.2021

Published: 20.12.2021

Рак — причина каждого шестого смертельного исхода в мире. Так, в 2018 г. от онкологических заболеваний умерли 9,6 млн человек. Согласно сведениям Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC), 2020 г. связан с новым всплеском онкологической заболеваемости (почти 19 млн новых случаев) и смертности (10 млн смертей от злокачественных новообразований). К 2040 г. эти показатели составят 29,5 млн и 16,3 млн соответственно. В июне 2021 г. специалистами IARC опубликован прогноз о совокупном удвоении заболеваемости всеми видами злокачественных опухолей к 2070 г., в сравнении с 2020 г., если национальные стратегии борьбы с основными факторами риска их возникновения не будут введены [1].

В официальных статистических источниках сообщается, что в 2019 г. в России впервые выявлено 552 тыс. онкобольных (более 640 тыс. новых случаев новых опухолей). Летальность среди онкологических пациентов, состоящих на учете в 2019 г. составила 5,8%, что явилось второй причиной в общей структуре смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. При этом однолетняя летальность соответствует 21,7% от числа заболевших, выявленных в предыдущем году. Это обусловлено высоким удельным весом злокачественных новообразований, диагностированных в III и IV стадиях — 17,6 и 19,8 % соответственно [2]. В основе представленных данных находится многофакторный процесс, на который оказывают влияние как увеличение численности и старение населения, так и негативное влияние современной цивилизации [3,4]. Неблагоприятные эпидемиологические показатели коррелируют с демографической ситуацией в стране в целом, негативно сказываясь на социально-экономическом благополучии общества [2].

Материальный ущерб от опухолевой патологии значителен. Еще в 2010 г. потери от рака в мировом сообществе оценивались в 1,16 трлн \$ (долларов Соединенных Штатов Америки — США) и продолжают увеличиваться [5]. Финансовое бремя онкологической патологии складывается из расходов на медицинские услуги (прямые затраты) и компенсации социально-значимого ущерба (косвенные затраты). Задача медицинской службы — обеспечить организацию процессов, связанных с прямыми затратами. Такими мероприятиями являются профилактика, скрининг, диагностика, лечение, медицинская реабилитация и паллиативная помощь. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, а также случаев резистентности опухолей к стандартным химиотерапевтическим схемам диктуют необходимость находить оптимальные комбинации препаратов и методик, что невозможно без разносторонней оценки проблемы экономических затрат на оказание медицинской помощи больным опухолевой патологией, новых подходов к разработке клинических рекомендаций [6]. Незаменимую роль в решении этой задачи играют методы

фармакоэкономического анализа, и, в первую очередь, методики «затраты — эффективность». Этот подход позволяет сравнить существующие и новые методики терапии с точки зрения клинической и экономической эффективности [3]. Показатель «затраты — эффективность» (Cost Effectiveness Ratio — CER) рассчитывается как отношение разности затрат между стоимостью рассматриваемого препарата и препарата сравнения к разности единиц эффективности рассматриваемого препарата и препарата сравнения, где единица эффективности — это год сохраненной жизни (или год сохраненной жизни без прогрессирования) [7, 8].

Заметим, что при проведении клинико-экономических исследований, расчет показателя «затраты — эффективность» нередко выполняется с учетом затрат на дополнительно сохраненный год качественной жизни (quality-adjusted life year — QALY). На такой поправке, например, настаивает Институт здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) Великобритании. Однако введение аналогичного правила в РФ представляется преждевременным по причине ограниченных сведений о качестве жизни пациентов в различных состояниях здоровья. В целом, далеко не все организации, занимающиеся оценкой технологий в здравоохранении, практикуют использование исключительно QALY как критерия эффективности, но признают и другие методы клинико-экономических исследований. Например, Шотландское агентство по лекарствам широко использует в работе метод «минимизации затрат».

Достижения в области системной терапии метастатического колоректального рака (МКРР), занимающего 3-е место в мире по распространенности и количеству смертей, существенно увеличили экономическую нагрузку на систему здравоохранения [9, 10]. Несмотря на то, что количество вновь выявленных случаев этого заболевания неуклонно сокращается с начала 1990-х гг., приблизительно у 21% пациентов колоректальный рак диагностируется на стадии распространенного метастазирования, отмечается рост заболеваемости у людей моложе 50 лет [11, 12]. Однако в последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение выживаемости пациентов, страдающих МКРР, что обусловлено не только эффективными химиотерапевтическими схемами лечения, но и появлением таргетных препаратов и иммунотерапевтических агентов, нарастающей ролью индивидуализации противоопухолевой терапии [13, 14]. При этом большинство появляющихся препаратов стоят более 1 млн \$ в год, некоторые схемы лечения превышают 1 млн \$ в год, а единые мировые стандарты системной терапии МКРР до настоящего времени не разработаны. Этим обусловлена актуальность проведения фармакоэкономического обзора, сопоставляющего экономические и клинические параметры различных вариантов фармакотерапии данного заболевания [15, 16].

Основа лечения МКРР — это системная химиотерапия и таргетная терапия. Химиотерапию составляет фторпиримидиновый каркас (5-фторурацил или капецитабин) в сочетании с иринотеканом или оксалиплатином. Благодаря этим комбинациям цитостатиков выживаемость пациентов увеличилась с 1 до 21 месяца. Следующие достижения в терапии МКРР произошли после введения моноклональных антител в качестве дополнительных лечебных опций. Моноклональные антитела представлены двумя основными классами: ингибиторами ангиогенеза опухоли (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) и ингибиторами клеточной сигнализации через блок рецептора эпидермального фактора роста опухоли (цетуксимаб и панитумумаб) [12]. Отдельную позицию занимает регорафениб — таргетный агент, ингибирующий многочисленные протеинкиназы, онкогенез и ангиогенез опухоли [14]. Наиболее современное направление терапии МКРР — противоопухолевая иммунотерапия, нашедшая свое применение в подгруппе пациентов с высокой нестабильностью микроокружения опухоли (микросателлитной нестабильностью) [10]. Это направление представлено тремя включенными в Клинические рекомендации¹, одобренные Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации, лекарственными препаратами: пембролизумабом, ниволумабом и ипилимумабом [17]. Таким образом, новые целевые методы лечения являются прорывом в терапии МКРР, но их применение значительно увеличивает затраты на лечение.

Сравнительным анализом клинической эффективности и экономической составляющей лечения МКРР активно занимаются как отечественные, так и зарубежные ученые. Ведущие специалисты Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (НМИЦ) А.А. Трякин, П.А. Балунов [12] сопоставили эти аспекты при самостоятельном применении высокоэффективных схем химиотерапии (ХТ) МКРР и в сочетании с таргетными препаратами. Проводилось сравнение эффективности режимов FOLFOX и FOLFOX + панитумумаб, FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб, FOLFOX и FOLFOX + бевацизумаб в 1-й линии терапии, FOLFIRI и FOLFIR + афлиберцепт во 2-й линии терапии. Показано, что добавление к ХТ схеме лечения панитумумаба увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (МВБП) на 3,6 мес, стоимость лечения — на 2 млн 23 тыс. рублей, цетуксимаба — на 3,1 мес и 1 млн 979 тыс. рублей, бевацизумаба — на 1,7 мес и 243 тыс. рублей, афлиберцепта — на 2,2 мес и 935 тыс. рублей соответственно. Таким образом, средств, потраченных на лечение 100% больных высокоэффективными ХТ схемами, хватило бы на лечение лишь 5–36% пациентов

при использовании таргетных препаратов. Авторами сделан вывод о том, что классические схемы ХТ являются более выгодными с точки зрения показателя «затраты — эффективность». Их применение обеспечивает качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов, страдающих КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов, которые целесообразно назначать на втором и последующем этапах финансирования.

М.Ю. Федянин и др. [13] (НМИЦ) показатель «затраты — эффективность» при добавлении ряда таргетных агентов к ХТ схемам лечения МКРР. По их данным сочетание ХТ с бевацизумабом увеличивает QALY лишь на 0,1 (0,14 года жизни), что составляет 59 361 \$. Инкрементальный показатель «затраты — эффективность» (Incremental cost / effectiveness ratio — ICER) соответствует 571 240 \$/QALY. Присутствие бевацизумаба во 2-й линии терапии добавляет еще 0,11 QALY за 39 209 \$, а показатель ICER достигает 364 083 \$/QALY. Таким образом, бевацизумаб обеспечивает минимальное инкрементальное улучшение выживаемости как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии больных метастатическим раком толстой кишки. Афлиберцепт при добавлении к схеме FOLFIRI увеличивает медиану продолжительности жизни на 1,44 мес, ICER оценивается в 62 894 £/QALY — 92 089 £/QALY (фунтов стерлингов Великобритании). Группой экспертов сделано заключение об отсутствии экономической эффективности данной терапевтической опции. Исследователями также представлена оценка применения анти-EGFR- (от *англ.* epidermal growth factor receptor) моноклональных антител: цетуксимаба и панитумумаба. Известно, что данные препараты работают при отсутствии мутационного опухолевого статуса гена KRAS. Однако даже предварительный отбор пациентов по данному признаку не приводит к улучшению показателя «затраты — эффективность» при сравнении терапии моноклональными антителами с наилучшим поддерживающим лечением. Значение ICER составляет 180 000 \$/QALY и 41 812 \$/QALY для цетуксимаба и панитумумаба соответственно. Фармакоэкономическая оценка еще одного таргетного препарата — регорафениба — продемонстрировала увеличение медианы общей выживаемости на 1,4 мес по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением, что обеспечивало дополнительные 0,04 QALYs (0,13 года жизни). Показатель ICER составил 900 000 \$/QALY. Представив эти данные, авторы тем не менее демонстрируют положительное отношение к широкому использованию таргетных агентов в терапии МКРР. Акцентируется необходимость стандартного отбора пациентов для проведения таргетной терапии как в одной стране, так и между странами, что обеспечит корректное транслирование результатов исследований. Указывается на перспективность появления биоаналогов и снижения цен на таргетные лекарственные препараты.

Исследование, проведенное российским специалистом Н.А. Авксентьевым [14] (Научно-исследовательский

¹ Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела 2020. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/zno_obodochnoj_kishki.pdf (обновлены 19.01.2021).

финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации, Москва) с соавторами демонстрирует сравнительную стоимость месяца жизни при использовании регорафениба, цетуксимаба и панитумумаба. Авторы получали значение показателя «затраты — эффективность» как отношение стоимости курса терапии (руб.) к общей выживаемости (мес). По результатам оценки стоимость одного месяца жизни при использовании регорафениба минимальна по сравнению с другими таргетными препаратами, показанными для 2-й и последующих линий терапии МКРР, что является наиболее экономичной альтернативой в сходной клинической ситуации.

N. Huxley [18] et al. (Великобритания) провели подробный фармакоэкономический анализ целесообразности включения цетуксимаба, панитумумаба и бевацизумаба в режимы FOLFOX и FOLFIRI. Рассмотренные ими рандомизированные контролируемые испытания демонстрируют противоречивые результаты. В целом эксперты пришли к заключению, что добавление анти-EGFR-антител и бевацизумаба к схемам ХТ МКРР обеспечивает преимущество выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Однако с учетом низких значений QALY приводит к увеличению ICER более чем на 50 000 £ за 1 QALY. Принимая во внимание готовность государственной системы здравоохранения Великобритании платить 30 000 £ за QALY, команда экспертов делает вывод о низком соотношении цены и качества рассмотренных препаратов и экономической нецелесообразности их традиционного применения в лечении МКРР.

A.Q. Ungari [19] et al. (Бразилия) провели сравнительный анализ экономической эффективности ХТ схемы XELOX в лечении МКРР в самостоятельном режиме и при добавлении к ней бевацизумаба. Валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения в Бразилии на момент исследования составлял 27 229 BRL (бразильских реала). У государственной системы здравоохранения Бразилии, как в большинстве стран мира максимальный порог готовности платить составляет три ВВП на душу населения, то есть 816 87 BRL. Исследователями показано, что стоимость режима XELOX + бевацизумаб составляет 254 777,16 BRL на год жизни. Поэтому с точки зрения экономической эффективности включать бевацизумаб в программу лечения пациентов, страдающих МКРР, не выгодно.

Японскими исследователями T. Shida et al. [20] показано, что добавление бевацизумаба к схеме FOLFOX увеличивает общую выживаемость на 7 мес, а затраты на лечение в каждый прибавленный месяц жизни на 637 592 ¥ (японских иен), цетуксимаба — на 9 мес и 107 5162 ¥, панитумумаба — на 6 мес и 587 455¥соответственно. FOLFOX + панитумумаб был признан наиболее экономически эффективным режимом среди молекулярно-целевых.

Ученые США S.K. Sherman et al. [11] провели фармакоэкономический анализ включения бевацизумаба в схему монокимиотерапии препаратом фторпиримидинового

ряда капецитабин. Режим продемонстрировал преимущество в 1,7 мес жизни с поправкой на качество. Учитывая, что готовность платить за добавленный год жизни исследователи приравнивали к среднему годовому доходу семьи США (59 039 \$), рассчитанный ICER в размере 725 601 \$ признан экономически неэффективным для данного варианта терапии МКРР.

D.A. Goldstein et al. [21] (США) опубликовали исследование клиничко-экономической эффективности 1-й линии терапии МКРР при добавлении бевацизумаба к стандартной схеме FOLFOX. Цель исследователей состояла в проведении соответствующего фармакоэкономического анализа в США, Великобритании, Канаде, Австралии и Израиле. Было продемонстрировано, что режим FOLFOX + бевацизумаб обеспечивает дополнительные 0,10 года жизни с поправкой на качество (QALYs). При этом самый высокий ICER был в США (571 000 \$/QALY), а самый низкий — в Австралии (277 000 \$/QALY). В Канаде, Великобритании и Израиле ICERs колебались от 351 000 до 358 000 \$ за QALY. Таким образом, была продемонстрирована нулевая вероятность того, что бевацизумаб в составе FOLFOX будет экономически эффективным в любой стране при пороге готовности платить 150 000 \$ за QALY.

J. Zadlo et al. [10] (США) в своем исследовании также взяли за ориентир готовности платить у национальной системы здравоохранения \$150 000 за QALY, отмечая, что к моменту исследования эта цифра возросла до приемлемого уровня (ранее было 50 000 \$). Соответственно, режимы ХТ + бевацизумаба ХТ + цетуксимаб представлены экспертами как клинически и экономически приемлемые. Так, при добавлении к ХТ бевацизумаб обеспечивает увеличение медианы общей выживаемости на 4,3 мес, а затрат на лечение на 75 303\$. FOLFIRI + цетуксимаб против FOLFIRI + бевацизумаб продемонстрировали 5,7 мес LYG (прибавленные годы жизни) и ICER в размере 122 610 \$ за QALY. Также ученые провели сравнительный анализ клиничко-экономической эффективности цетуксимаба и панитумумаба, применяемых в монорежиме. Результаты продемонстрировали экономию при использовании панитумумаба в размере 9 468 \$ на каждого пациента при сходных показателях клиничко-экономической эффективности. В целом сделан вывод о том, что последовательное назначение целевой терапии МКРР оправдано с точки зрения экономической эффективности. Авторы подразумевают, что стоимость данного вмешательства должна соотноситься с пользой для пациента, и выступают за оптимизацию индивидуальной терапии.

F. Calcagno et al. [22] (Франция) опубликовали ретроспективное исследование, информирующее об эффективности и стоимости регорафениба у пациентов, страдающих МКРР, в клиничко-практике. Показано, что медиана общей выживаемости пациентов составила 6 мес, а медиана затрат 7 917 € (евро) за весь период

лечения, продолжавшийся в среднем 2,5 мес. Цена самого препарата составляла большую часть сметы расходов на лечение (93%). В экономической оценке авторы ссылаются на исследование, проведенное в США, согласно которому регорафениб обеспечивает дополнительные 0,04 QALY (или 0,13 года жизни) при стоимости 40 000 \$. Значение ICER превышает 550 000 \$ за QALY. Авторы пришли к выводу, что регорафениб обеспечивает минимальную добавочную выгоду при высоких добавочных затратах на QALY. Но учитывая, что регорафениб является амбулаторным препаратом, снижение его цены может повысить экономическую эффективность данного варианта таргетной терапии.

Согласно опубликованным рандомизированным исследованиям, иммунотерапия злокачественных новообразований, в том числе МКРР, перспективное направление для группы пациентов с микросателлитной нестабильностью опухоли. Так, по представленным в 2017 г. M.J. Overman et al. [23] (США), а позднее, в 2019 г., J. Tintelnot et al. [24] (Германия) данным, медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП) составила для монотерапии МКРР пембролизумабом 2,3 мес, для монотерапии ниволумабом — 14,3 мес. К настоящему времени МВБП для режима ипилимумаб-ниволумаб не достигнута. По сведениям, представленным в научных изданиях, одногодичная выживаемость без прогрессирования при использовании данного дуплета в терапии больных МКРР составила 71%. Соответственно, проводить корректные фармакоэкономические расчеты представляется преждевременным. Исследователи заключили, что комбинация ипилимумаб-ниволумаб обеспечивает наиболее длительный контроль заболевания у предварительно пролеченных пациентов, страдающих МКРР.

До настоящего времени, оценивая сравнительную фармакоэкономическую эффективность альтернативных вариантов лекарственной терапии МКРР, значительная

часть экспертов придерживаются мнения, что новые таргетные молекулы при незначительной разнице в клинической эффективности по сравнению с ХТ препаратами требуют колоссальных объемов финансовых средств. Их рекомендации нацеливают на преимущественное использование ХТ схем в 1-й и 2-й линиях терапии, обосновывая это возможностью обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов. Более прогрессивно настроенные коллеги полагают, что именно целевые методы лечения максимизируют результаты лечения МКРР, а значительная часть пациентов после интенсивной предварительной терапии сохраняет хороший функциональный статус и имеет право на все активные методы воздействия на опухолевый процесс. Неоспоримой является необходимость дальнейшей индивидуализации терапии больных, страдающих МКРР, и снижения цен на современные противоопухолевые препараты.

Эволюция в клиническом мышлении специалистов имеет устойчивую тенденцию к восприятию инновационных молекулярно-целевых методик лечения МКРР в качестве необходимых в клинической практике фармакотерапевтических вмешательств. Уступая классическим высокоэффективным схемам ХТ с экономической точки зрения, таргетные и иммунные стратегии противоопухолевой терапии в целом не могут считаться экстремально высокочрезвычайными и малоприменимыми в обычном применении. Благодаря появлению нескольких поколений целевых лекарственных препаратов удалось достичь значимого увеличения числа пациентов, страдающих МКРР, которые живут более 3 лет. Поэтому особую важность имеет назначение таким больным всей возможной последовательности линий противоопухолевого лечения в соответствии с принципами персонализации и прецизионности специальной фармакотерапии. Это позволит внести значимый вклад в результаты борьбы со злокачественными новообразованиями в России и мировом сообществе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soerjomataram I., Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070 // *Nat Rev Clin Oncol*. 2021. Vol. 18, No. 10. P. 663–672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Андреев Д.А., Полякова К.И., Завьялов А.А., и др. Основные направления анализа экономических затрат при оказании онкологической помощи населению // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019. Т. 12, № 4. С. 310–317. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317
4. Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., Радионова М.В. Комплексное влияние медико-социальных и средовых факторов риска на вероятность развития колоректального рака // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 24–28. DOI: 10.17238/pmj1609-1175.2018.3.24-28
5. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis // *JAMA Oncol*. 2017. Vol. 3, No. 4. P. 524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
6. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
7. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., и др. Подходы к формированию единой методики расчета инкрементных показателей «затраты/эффективность» на примере противоопу-

холевых препаратов в рамках пересмотра перечней лекарственных препаратов для медицинского применения // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. № 1. С. 10–20.

8. Серпик В.Г., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты – эффективность»? // Фармакоэкономика: теория и практика. 2019. Т. 7, № 2. С. 5–8. DOI: 10.30809/phe.2.2019.1

9. Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией // Онкология. Журнал им. А.П. Герцена. 2016. № 2. С. 25–28.

10. Zadlo J. Cost-effectiveness of new and emerging treatment options for metastatic colorectal cancer // *Am J Manag Care*. 2018. Vol. 24, No. 7. P. 118–124.

11. Sherman S.K., Lange J.J., Dahdaleh F.S., et al. Cost-effectiveness of maintenance capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer // *JAMA Oncology*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 236–242. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5070

12. Трякин А.А., Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения таргетной терапии и химиотерапии // Медицинский совет. 2018. Т. 19. С. 50–55. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-50-55

13. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Рогов В.А., и др. Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки // Онкологическая колопроктология. 2017. Т. 7, № 2. С. 36–42. DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-36-42.

14. 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. Т. 9, № 2. С. 38–44. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.038-044

15. Byrne M., Saif M.W. Selecting treatment options in refractory metastatic colorectal cancer // *Onco Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 2271–2278. DOI: 10.2147/OTT.S194605

16. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., и др. Отдаленные результаты и факторы прогноза – их влияние на выбор

тактики лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень // Поволжский онкологический вестник. 2016. № 1. С. 29–37. DOI: 616.34/35-006.6-06:616.36-033.2

17. Феденко А.А., Трякин А.А., Жукова Л.Г., и др. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей / под ред. А.Д. Каприна. Москва, 2020. 408 с.

18. Huxley N., Crathorne L., Varley-Campbell J., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. 2017. Vol. 21. No. 38. DOI: 10.3310/hta21380

19. Ungari A.Q., Pereira L.R.L., Nunes A.A., Peria F.M. Cost-effectiveness analysis of XELOX versus XELOX plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a public hospital school // *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17. P. 691. DOI: 10.1186/s12885-017-3679-5

20. Shida T., Endo Y., Shiraishi T., et al. Economic Evaluation of mFOLFOX6-based First-line Regimens for Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Using Clinical Decision Analysis // *Yakugaku Zasshi*. 2018. Vol. 138, No. 1. P. 83–90. DOI: 10.1248/Yakushi.17-00159

21. Goldstein D.A., Chen Q.S., Iyer T., et al. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a global cost-effectiveness analysis // *The Oncologist*. 2017. Vol. 22, No. 6. P. 694–699. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0455

22. Calcagno F., Lenoble S., Lakkis Z., et al. Efficacy, Safety and Cost of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in French Clinical Practice // *Libertas Academica*. 2016. Vol. 10. P. 59–66. DOI: 10.4137/CMO.S38335

23. Overman M.J., Dermott R.M., André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability – high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study // *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18, No. 9. P. 510. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30638-1

24. Tintelnot J., Stein A. Immunotherapy in colorectal cancer: Available clinical evidence, challenges and novel approaches // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, No. 29. P. 3920–3928. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.3920

REFERENCES

1. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(10):663–672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z

2. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu. Kaprin AD, Stalinskiy VV, Shahzadova AO. editors. Moscow: MNIOL im PA Gercena. filial FGBU NMIC radiologii Minzdrava Rossii; 2020. 239 p. (In Russ.).

3. Andreev DA, Polyakova KI, Zavyalov AA, et al. The main directions of the analysis of economic costs in the provision of oncological care to the population. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(4):310–317. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317

4. Feldblum IV, Alyeva MKh, Radionova MV. Complex influence of medico-social and environmental risk factors on the probability of colorectal cancer development. *Pacific Medical Journal*. 2018;(3):24–28. (In Russ.). DOI: 10.17238/pmj1609-1175.2018.3.24-28

5. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688

6. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guide lines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

7. Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, SuraMV, et al. Approaches to the formation of a unified methodology for calculating incremental indicators “costs/efficiency” on the example of antitumor drugs in the framework of revising the lists of medicines for medical use. *Medical technologies. Evaluation and Selection*. 2018;(1):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/medtech12018131110

8. Serpik VG, Yagudina RI, KulikovA Yu. Pharmacoeconomics of innovations or innovations in pharmacoeconomics: a "relative value" analysis instead of a "cost-effectiveness" analysis? *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. 2019;2:5–8. (In Russ.). DOI: 10.30809/phe.2.2019.1
9. Zaplutanov VA, Litovkin AV, Belov VG, et al. Quality of life in elderly and senile cancer patients. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;2:25–28. (In Russ.).
10. Zadlo J. Cost-effectiveness of new and emerging treatment options for metastatic colorectal cancer. *Am J Manag Care*. 2018;24(7):118–124.
11. Sherman SK, Lange JJ, Dahdaleh FS, et al. Cost-effectiveness of maintenance capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):236–242. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5070
12. Tryakin AA, Balunov PA. Pharmacoeconomical assessment of the use of targeted therapy and chemotherapy. *Medical Council*. 2018;19:50–55. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-50-55
13. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Rogov VA, et al. Pharmacoeconomical features of the choice of systemic therapy in patients with metastatic colon cancer. *Colorectal Oncology*. 2017;7(2):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-36-42
14. Avksentiev NA, Derkach EV, Pyadushkina EA, Ter-Ovanesov MD. The cost of treatment of metastatic colorectal cancer in the second and subsequent lines of therapy using targeted drugs. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2016;9(2):38–44. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.038-044
15. Byrne M, Saif MW. Selecting treatment options in refractory metastatic colorectal cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2019;12:2271–2278. DOI: 10.2147/OTT.S194605
16. Gorchakov SV, Jusudov IV, Vasiliev SV et al. Long-term results and prognostic factors-their influence on the choice of treatment tactics for patients with colorectal cancer with liver metastases. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2016;(1):29–37. (In Russ.). DOI: 616.34/35-006.6-06:616.36-033.2
17. Fedenko AA, Tryakin AA, Zhukova LG, et al. Nacional'noe rukovodstvo po lekarstvennomu lecheniju zlokachestvennyh opuholej. Kaprin AD, editor. Moscow; 2020. 408 p. (In Russ.).
18. Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2017;21(38). DOI: 10.3310/hta21380
19. Ungari AQ, Pereira LRL, Nunes AA, Peria FM. Cost-effectiveness analysis of XELOX versus XELOX plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a public hospital school. *BMC Cancer*. 2017;17:691. DOI: 10.1186/s12885-017-3679-5
20. Shida T, Endo Y, Shiraiishi T, et al. Economic Evaluation of mFOLFOX6-based First-line Regimens for Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Using Clinical Decision Analysis. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(1):83–90. DOI: 10.1248/Yakushi.17-00159
21. Goldstein DA, Chen QS, Iyer T, et al. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a global cost-effectiveness analysis. *The Oncologist*. 2017;22(6):694–699. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0455
22. Calcagno F, Lenoble S, Lakkis Z, et al. Efficacy, Safety and Cost of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in French Clinical Practice. *Libertas Academica*. 2016;10:59–66. DOI: 10.4137/CMO.S38335
23. Overman MJ, Dermott RM, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability – high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):510. DOI: 10.1016/S1470-2045(17) 30638-1
24. Tintelnot J, Stein A. Immunotherapy in colorectal cancer: Available clinical evidence, challenges and novel approaches. *World J Gastroenterol*. 2019;25(29):3920–3928. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.3920

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Юрьевна Петухова**, аспирант;
e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0724-9736;
SPIN-код: 5379-3576

Екатерина Валерьевна Елисева, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: eliseeva@tgmu.ru;
ORCID: 0000-0001-6126-1253; SPIN-код: 1332-1667

Владимир Иосифович Апанасевич, доктор медицинских наук; e-mail: oncolog222@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-0808-5283; SPIN-код: 3708-6497

Антонина Глебовна Петухова, студент;
e-mail: petukhova_antoninagl@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0387-098X;
SPIN-код: 5487-9104

Анна Владимировна Оводова, ординатор;
e-mail: ovodovanna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0943-832X;
SPIN-код: 5487-9010

AUTHORS INFO

***Yulia Yu. Petukhova**, postgraduate student;
e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0724-9736;
SPIN code: 5379-3576

Ekaterina V. Eliseeva, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: eliseeva@tgmu.ru; ORCID: 0000-0001-6126-1253;
SPIN code: 1332-1667

Vladimir I. Apanasevich, doctor of medical sciences;
e-mail: oncolog222@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0808-5283;
SPIN code: 3708-6497

Antonina G. Petukhova, student;
e-mail: petukhova_antoninagl@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0387-098X;
SPIN code: 5487-9104

Anna V. Ovodova, resident; e-mail: ovodovanna@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0943-832X; SPIN code: 5487-9010

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author