

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПАНИТУМУМАБА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ГЕНОМ *KRAS* ДИКОГО ТИПА

М. Секачева¹, кандидат медицинских наук,
И. Крысанов², кандидат фармацевтических наук

¹РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН

²Медицинский институт усовершенствования
врачей МГУПП, Москва

E-mail: sekach_rab@mail.ru

Оценивали соотношение «затраты/эффективность» при использовании 2 схем терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР): стандартной, при которой все пациенты с мКРР получают химиотерапию (ХТ) панитумумабом и FOLFOX, и новой: пациентов для комбинированной ХТ отбирает хирург после дополнительной консультации. Новая схема лечения, разработанная сотрудниками Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, позволяет увеличить долю прооперированных больных на фоне значительного снижения затрат.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, панитумумаб, FOLFOX, анализ соотношения «затраты/эффективность».

Рак ободочной и прямой кишки (колоректальный рак — КРР) занимает среди всех видов рака 2-е место по распространенности у женщин и 3-е место — у мужчин; в мире каждый год от него погибают >0,5 млн человек [1]. В России заболеваемость и смертность от рака прямой и ободочной кишки регистрируются отдельно. По статистике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в 2012 г. в России был впервые поставлен диагноз рака ободочной кишки 14 146 больным, а диагноз рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 12 958. Заболеваемость на 100 тыс. населения раком ободочной кишки и раком прямой кишки составила в 2012 г. соответственно 23,91 и 18,38. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак ободочной кишки занимает 5-е место (5,9%) у мужчин и 4-е — у женщин (7,1%), рак прямой кишки — соответственно 6-е (5,4%) и 7-е места (4,7%). Отмечен статистически значимый прирост заболеваемости раком ободочной кишки с 2002 по 2012 г. — 26,08%, раком прямой кишки — 18,3%. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак ободочной кишки занимает 4-е место, рак прямой кишки — 5-е (соответственно 7,6 и 5,9%). В 2012 г. от КРР умерли 38,7 тыс. человек; прирост смертности от рака ободочной кишки в период с 2002 по 2012 г. составил 15,17%, а от рака прямой кишки — 2,79% [2].

Согласно рекомендациям (как российским, так и западным), в том числе Европейского медицинского общества онкологов (ESMO) и Американской всеобщей онкологической сети (NCCN) [3, 4], лечение пациентов с операбельным КРР

начинается с хирургического вмешательства, после чего может следовать химиотерапия (ХТ). За последние 2 десятилетия стали широко применяться схемы ХТ на основе иринотекана и оксалиплатина. Кроме того, широко применяются и биологические препараты на основе моноклональных антител, которые используют для лечения метастатического КРР – мКРР (в том числе – метастазов в печень) – бевацизумаб (Авастин), цетуксимаб (Эрбитукс) и панитумумаб (Вектибикс).

Панитумумаб (Вектибикс) представляет собой высокоспецифичные человеческие моноклональные антитела, которые применяются в качестве средства терапии больных мКРР с геном *KRAS* немутированного (дикого) типа.

Наличие гена *KRAS* мутированного типа у 40% больных КРР обуславливает неоднородность ответа пациентов на терапию. В 2009 г. оценка статуса гена *KRAS* была признана Американским управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) обязательной перед назначением пациентам терапии ингибиторами рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) – цетуксимабом и панитумумабом.

Сегодня актуальна проблема терапии неоперабельных пациентов с мКРР (по данным исследования PRIME [5], – 90% всех больных с мКРР). Использование панитумумаба в сочетании со стандартной ХТ FOLFOX, которая включает в себя лейковорин кальция, 5-фторурацил и оксалиплатин [6], позволяет часть этих пациентов перевести в группу операбельных.

В настоящее время принято выделять следующие группы больных мКРР:

- 1-я – с резектабельным на момент диагностики метастазов поражением только печени; доля этих пациентов – лишь 10%;
- 2-я – с потенциально резектабельным поражением (когда при эффективности дополнительных методик, включая лекарственное воздействие, ситуация может быть переведена в резектабельную);
- 3-я – с нерезектабельными метастазами на фоне быстро прогрессирующего опухолевого процесса;
- 4-я – с нерезектабельными метастазами на фоне медленно протекающего опухолевого процесса.

Противоопухолевая терапия наиболее существенно может влиять на продолжительность жизни именно пациентов 2-й группы: при условии последующей радикальной операции на печени 5-летняя выживаемость повышается с 5–8 до 40%.

После ХТ панитумумабом и FOLFOX в популяции без выделения группы потенциально резектабельных больных операбельности удается достичь только у 28% пациентов с учетом того, что на ХТ отвечают 57% (по данным исследования PRIME [5]).

Для более тщательного отбора пациентов с максимальной вероятностью эффекта от лечения и увеличения числа резектабельных больных с учетом экономической эффективности сотрудниками Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского была разработана схема ведения пациентов с мКРР с поражением печени.

Предложенная схема предусматривает на начальном этапе лечения прохождение пациентами дополнительной консультации хирурга, после которой отбираются больные с наиболее благоприятным прогнозом в отношении ХТ панитумумабом и FOLFOX. Это позволяет сократить расходы на химиопрепараты и благодаря этому – общие затраты на лечение, увеличить число прооперированных пациентов и продолжительность их жизни.

Нами оценено соотношение «затраты/эффективность» при использовании 2 схем терапии: стандартной, при которой все пациенты с мКРР получают ХТ панитумумабом и FOLFOX, и новой: пациентов для ХТ отбирает хирург после дополнительной консультации, что повышает уровень резектабельности пациентов с мКРР.

Задачами исследования были:

- проанализировать доказательства клинической эффективности и безопасности применения панитумумаба в комбинации со стандартной ХТ;
- рассчитать затраты на ведение пациентов с мКРР при использовании разных схем терапии;
- провести клинико-экономический анализ применения панитумумаба в комбинации с FOLFOX у больных с мКРР с оценкой соотношения «затраты/эффективность».

В ходе исследования анализировали доказательную базу применения панитумумаба в комбинации со стандартной ХТ.

Поиск клинических исследований и систематических обзоров осуществляли в базах данных MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и Clinical Key (www.clinicalkey.com), в Кокрановской библиотеке (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Issue 4 of 12, April 2013, www.thecochranelibrary.com).

При анализе использовали схему лечения, предложенную сотрудниками РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, на основе которой была построена модель исследования (рис. 1). В ходе анализа научных публикаций установлено, что мутация гена *KRAS* обуславливает разный ответ на ХТ (наличие у пациента гена дикого типа повышает вероятность положительного результата ХТ с использованием препаратов, содержащих моноклональные антитела [10]). Поэтому в данной модели сравнивали только пациентов с геном *KRAS* дикого типа. 1-ю группу пациентов для ХТ панитумумабом и FOLFOX отбирал хирург на дополнительной консультации; после отбора только пациенты с наиболее благоприятным прогнозом получали ХТ, благодаря которой увеличивалось число резектабельных больных. В группе потенциально резектабельных случаев после лечения с применением ХТ в сочетании с панитумумабом частота резекций составила 73%. Во 2-й группе все пациенты



Рис. 1. Схема исследования

изначально получали ХТ + панитумумаб, после чего пациентов с положительным ответом на ХТ подвергали оперативно-му вмешательству. Доля таких пациентов во 2-й группе составила лишь 28%.

Следующим этапом исследования была оценка выживаемости прооперированных и непрооперированных пациентов с мКРР; данные о выживаемости были взяты из крупного исследования французских ученых [7].

Далее рассчитывали общие затраты на лечение пациентов в соответствии с 2 предложенными схемами. Затраты включали в себя стоимость:

- тестирования на мутацию гена KRAS;
- ХТ (панитумумаб + FOLFOX);
- операции;
- посещения хирурга;
- стационарной помощи;
- пребывания в дневном стационаре;
- амбулаторной помощи;
- паллиативной помощи.

Затраты на химиопрепараты рассчитывали на основании информации о максимальных оптовых ценах с учетом НДС на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) в субъектах Российской Федерации для Москвы. Затраты на все виды помощи (стационарная, дневной стационар, амбулаторная) определяли по тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС) для Москвы. Для оценки общих расходов системы здравоохранения на все виды помощи (стационарная, дневной стационар, амбулаторная; ОМС покрывает только часть расходов) тариф ОМС умножали на поправочный коэффициент, отражающий долю средств ОМС в общих расходах государства на здравоохранение. В 2012 г. средства ОМС составили 53,75% всех расходов

по Программе государственных гарантий (ПГГ) оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ; соответственный поправочный коэффициент составлял 1,86 [8, 9].

Дозы препаратов и длительность лечения, заложенные в расчет затрат, соответствовали инструкциям на препараты и данным клинических исследований. Источники данных для построения модели приведены в табл. 1.

Для проведения клинико-экономического анализа использовали базисный метод – оценку соотношения «затраты/эффективность». Сравнивали соотношение затрат и эффективности при 2 предложенных схемах терапии больных мКРР с геном KRAS дикого типа. Для каждой схемы терапии рассчитывали соотношение «затраты/эффективность» по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность» при применении предложенных схем терапии (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты на терапию; Ef – эффективность применения медицинской технологии, в данном анализе – выживаемость пациентов после оперативного лечения печеночных метастазов КРР.

Данные анализа стоимости терапии пациентов с мКРР представлены в табл. 2. Применение предложенной схемы лечения дает возможность значительно снизить общие затраты на лечение (с 184 892 614,64 до 74 000 646,64 руб.) за счет снижения расходов на ХТ (с 157 467 240,00 до 47 240 172,00 руб.).

Далее оценивали соотношение «затраты/эффективность» с учетом 8-летней выживаемости пациентов после операции, исходя из данных исследования R. Adam и соавт. [7], в соответствии с которыми выживаемость в группе прооперированных пациентов была больше: на 1-м году – соответственно 90 и 67%, на 2-м – 75 и 38%, на 3-м – 61 и 21%, на 5-м – 42 и 8%,

Таблица 1

Источники данных для построения модели

Показатель	Значение	Источник информации	Стоимость услуги, руб.	Источник информации
Панитумумаб	6 мг/кг/сут, каждые 2 нед, 8 циклов	Официальная инструкция на препарат, данные исследования PRIME [5]	1 306 040,40	Максимальная оптовая цена на ЖНВЛП с НДС, Москва
FOLFOX:				
оксалиплатин	85 мг/м ² /сут, каждые 2 нед, 8 циклов		247 037,47	
лейковорин	200 мг/м ² в 1-е и 2-е сутки, каждые 2 нед, 8 циклов		19 726,27	
фторурацил	1000 мг/м ² в 1-е и 2-е сутки, каждые 2 нед, 8 циклов		1 868,26	
Тестирование на наличие мутации гена KRAS	100%	В соответствии с опросом экспертов	2 330,00	Средняя рыночная цена по Москве
Оперативное лечение	В 1-й группе – 73%, во 2-й – 28%	То же	109 000,00	В соответствии с территориальной ПГГ по оказанию населению бесплатной ВТМП
Стационарная помощь	45%	–	320 225,93	В соответствии с территориальной программой ОМС для Москвы
Дневной стационар	55%	–	50 507,23	То же
Амбулаторная помощь	100%	–	10 147,86	–
Паллиативная помощь	100%	–	58 067,05	Федеральный норматив ПГГ по оказанию населению всех видов паллиативной помощи
Дополнительное посещение хирурга	В 1-й группе – 100%	–	703,33	В соответствии с территориальной программой ОМС с учетом поправочного коэффициента для врача-хирурга (0,9107)

Примечание. ВТМП – высокотехнологичная медицинская помощь.

Таблица 2
Общая стоимость терапии пациентов с мКРР при применении разных схем у гипотетической когорты больных (n=100)

Показатель	Затраты на лечение, руб.	
	1-я группа	2-я группа
Тестирование на мутацию	233 000,00	233 000,00
Операция	2 387 100,00	3 052 000,00
Затраты на лекарства	47 240 172,00	157 467 240,00
Стационарная помощь	14 410 166,73	14 410 166,73
Дневной стационар	2 777 897,50	2 777 897,50
Амбулаторная помощь	1 014 785,52	1 014 785,52
Паллиативная помощь	5 806 704,83	5 806 704,83
Посещение хирурга	130 820,05	130 820,05
Итого	74 000 646,64	184 892 614,64
В расчете на 1 больного:	740 006,47	1 848 926,15

на 8-м – 30 и 4%. На протяжении всего периода наблюдения затраты на лечение пациентов 1-й группы были значительно ниже, чем 2-й. К 9-му году наблюдения в группе непрооперированных пациентов выживаемость составила 0%, в группе прооперированных – 27% (рис. 2).

В данном случае в анализе приращения затрат нет необходимости, так как предлагаемая схема ведения пациентов эффективнее и затрат на нее меньше.

Таким образом, анализ соотношения «затраты/эффективность» выявил значительное преимущество предложенной схемы подготовки пациентов к оперативному лечению при наличии у них мКРР с геном *KRAS* дикого типа. Дополнительная консультация хирурга-онколога перед началом терапии позволяет не только тщательнее отбирать пациентов для ХТ, но и значительно снизить затраты на их ведение в дальнейшем, так на дополнительной консультации хирург-онколог выделяет целевую когорту пациентов, у которых дорогостоящее лечение даст максимальный эффект.

Предложенная схема позволяет увеличить число прооперированных пациентов с 28 до 73% благодаря более тщательному отбору больных с наиболее благоприятным прогнозом.

Используя новую схему, можно снизить общие затраты на лечение пациентов с мКРР с 184 892 614,64 до 74 000 646,64 руб. При этом затраты на дополнительную консультацию полностью компенсируются снижением расходов на препараты для ХТ (панитумумаб, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) с 157 467 240,00 до 47 240 172,00 руб.

Результаты исследования позволяют считать, что внедрение новой схемы лечения с дополнительной консультацией хирурга и применением ХТ панитумумабом и FOLFOX у пациентов с мКРР с геном *KRAS* дикого типа – не только более эффективный, но и экономически выгодный метод лечения.

Литература

1. Niederhuber J., Armitage J., Doroshow J. et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th ed. / Churchill-Livingstone, 2013; 77: 1278–335.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014; 250 с.

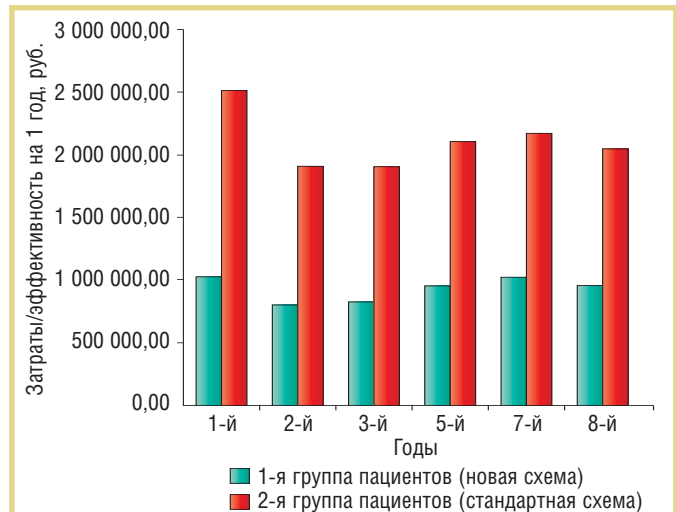


Рис. 2. Показатель «затраты/эффективность» сравниваемых схем терапии на протяжении 8 лет

3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. (http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/colorectal_families.pdf)

4. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Colon Cancer and for Rectal Cancer v.1.2010. (http://www.nccn.com/cancer_treatment/colon-rectal.html).

5. Douillard J. et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2011. Chicago, IL. Abstr. 3510.

6. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/treatment/cancer-drugs/folfox>

7. Adam R., Barroso E., Laurent C. et al. Le type de chimiothérapie préopératoire influence-t-il le pronostic de la résection des métastases hépatiques de cancer colorectal? SNFGE, 2012.

8. Постановление Правительства Москвы от 25 декабря 2012 г. №799-ПП «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».

9. Рекомендации по формированию способов оплаты медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп болезней, в соответствии с пунктом 2 постановления Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. №1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».

10. Kohne C. et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2012; 138: 65–72.

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF PANITUMUMAB IN PATIENTS WITH METASTATIC KRAS WILD-TYPE COLORECTAL CANCER

*M. Sekacheva*¹, Candidate of Medical Sciences; *I. Krysanov*², Candidate of Pharmaceutical Sciences

¹Acad. B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Moscow

²Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions, Moscow

The cost-efficiency ratio has been estimated using 2 therapy regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): 1) a standard regimen: all patients with mCRC receive chemotherapy (CT) with panitumumab and FOLFOX and 2) a novel regimen: a surgeon selects patients for combined CT after additional counseling. The novel treatment regimen elaborated by the researchers of the Acad. B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center can increase the proportion of operated patients, by considerably reducing the costs.

Key words: metastatic colorectal cancer, panitumumab, FOLFOX, cost-efficiency analysis.