

# КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КРР, ПРОВОДИМОЙ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION  
OF THE EFFECTIVENESS OF DRUG  
THERAPY FOR PATIENTS WITH CRC,  
TAKING INTO ACCOUNT THE MOLECULAR  
GENETIC CHARACTERISTICS OF THE  
TUMOR

*J. Konstantinova  
O. Krashenkov  
S. Poyarkov  
E. Veselovsky*

*Summary.* A deeper understanding of the biology of colorectal cancer (CRC) in recent years has contributed to the identification of new biomarkers that can serve as the basis for the precision treatment of the metastatic stages of this disease. This review will provide an analysis of the results of studies on the pharmacoeconomic assessment of molecular biomarkers (MBM) and their use in stratification of patients with CRC:

- 1) the dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) associated with increased toxicity of 5-fluorouracil (5-FU);
- 2) gene 1 of uridine-5'-diphosphoglucuronosyltransferase of the A1 family (UGT1A1) associated with the response to irinotecan;
- 3) genes of the RAS / RAF family for stratification of patients into chemo- or anti-EGFR therapy groups;
- 4) multigenic expression (Oncotype Dx) associated with treatment resistance and increased toxicity of certain chemotherapy regimens.

*Keywords:* colorectal cancer, molecular biomarkers, precision medicine, tumor genome.

**Константинова Юлия Сергеевна**

*К.м.н., аналитик, ФГБУ «ЦСП» Минздрава России  
cons-jul@yandex.ru*

**Крашенков Олег Павлович**

*Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ*

**Поляков Станислав Владимирович**

*Аналитик, ФГБУ «ЦСП» Минздрава России*

**Веселовский Егор Михайлович**

*Аналитик, ФГБУ «ЦСП» Минздрава России*

*Аннотация.* Более глубокое понимание биологии колоректального рака (КРР) в последние годы способствовало выявлению новых биомаркеров, способных служить основой прецизионной терапии метастатических стадий данного заболевания. В данном обзоре будет представлен анализ результатов исследований, посвященных фармакоэкономической оценке молекулярных биомаркеров (МБМ) и их использованию в стратификации пациентов с КРР.:

- 1) гена дигидропиримидиндегидрогеназы (DPYD), ассоциированным с повышенной токсичностью 5-фторурацила (5-ФУ);
- 2) гена 1 уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансферазы семейства A1 (UGT1A1), ассоциированным с ответом на иринотекан;
- 3) генов семейства RAS / RAF для стратификации пациентов в группы химио- или анти-EGFR терапии;
- 4) мультигенной экспрессии (Oncotype Dx), ассоциированной с резистентностью к лечению и повышенной токсичностью некоторых схем химиотерапии.

*Ключевые слова:* колоректальный рак, молекулярные биомаркеры, прецизионная медицина, геном опухоли.

## Введение

**Э**кономические потери здравоохранения от КРР только в Европе (ЕС) составляют более 22 миллиардов евро в год. В Великобритании за 2015 год было зарегистрировано почти 42000 новых случаев КРР и 16000 смертей, а стоимость расходов на лечение составила 2,3 миллиарда евро.

Приемлемый уровень затрат на препарат для здравоохранения варьирует в зависимости от страны. По рекомендациям ВОЗ он должен составлять не более трех показателей уровня валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [1;2]. В России на 2019 год уровень ВВП на душу населения составил \$11327. Таким образом, для РФ показатель готовности платить за препарат на 2020 год составит \$33981.

Углубленное понимание механизмов канцерогенеза продемонстрировало, что многие виды ЗНО, включая KPP, состоят из ряда различных молекулярных подтипов, которые могут по-разному отвечать на лекарственную терапию. Реестр генетических тестов Национального института здравоохранения (The National Institute of Health, NIH) в настоящее время насчитывает 30 тестов МБМ для KPP [3]. Они используются для диагностики, выявления мутаций, определения прогноза, оценки ответа на лекарственную терапию и коррекции лечения. Чтобы тест на МБМ был внедрен в клиническую практику, он должен продемонстрировать аналитическую валидность, достоверность и, что наиболее важно, клиническую полезность. Эти параметры должны быть установлены еще до проведения анализа экономической эффективности. Phillips et al. [4] провели анализ тестов на различные МБМ в персонализированной терапии и обнаружили, что, несмотря на то, что 72% из них были ассоциированы с лучшими исходами лечения, во многих случаях эти результаты были достигнуты ценой слишком больших экономических затрат.

Однако наблюдается устойчивая мировая тенденция в снижении затрат на эти исследования: почти половина тестов МБМ упала ниже порога в 40000 евро (50000\$) в год с поправкой на качество жизни (QALY).

В связи с важностью прецизионного подхода в онкологии, целью исследования является оценка фактических данных, подтверждающих экономическую эффективность генетического тестирования пациентов с KPP.

## Материалы и методы

Представленное исследование было проведено в соответствии с руководством PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) и Cochrane Handbook по систематическим обзорам. Метаанализ проводился с использованием программы «Review Manager» (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Для поиска информации были использованы базы MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science. Поиск был ограничен работами, опубликованными в период с января 2005 года по январь 2020 года. В течение того же периода проводился поиск сообщений на веб-сайтах Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Международного общества исследований фармакоэкономики (ISPOR). Мы исключили исследования, в которых сравнивали только эффективность различных схем лекарственной терапии, а также те, что были сфокусированы на неблагоприятных событиях, связанных с лечением (например, лечение нейтропении на основании генетического тестирования UGT1A1). Интегральность

каждого исследования оценивалась в соответствии с контрольным списком из 24 критериев, составленным в отчете целевой группы Консолидированных стандартов оценки экономической эффективности здравоохранения (CHEERS). Для сравнения финансовых величин, выраженных в разных валютах и за разные годы, мы использовали шкалу темпов инфляции, предоставленную Всемирным банком.

Существует несколько методов фармакоэкономического анализа. Наиболее значимым из них является анализ экономической эффективности (cost effectiveness analysis — CEA) и эффективности затрат в утилитарных единицах (cost utility analysis — CUA). В первом случае фармакоэкономическая оценка выражается в прибавке в годах жизни (Life-years gained — LYG), а во втором — в годах качественной жизни (quality-adjusted life-years — QALY). Основная идея применения описанных анализов — сравнить различия в затратах для получения различий в эффекте на здоровье между альтернативными методами лечения. Анализ отношения уровня затрат на применение изучаемого режима лечения к уровню эффективности в сравнении со стандартным подходом — инкрементальный показатель отношения затраты-эффективности (the incremental cost-effectiveness ratio — ICER).

В случаях, когда проводилась комбинированная терапия, мы рассчитывали коэффициент дополнительной рентабельности ICER на основе заявленных затрат и QALY для теста МБМ, используя следующую формулу:

$$ICER = \Delta \text{ Затраты} / \Delta \text{ QALYs}$$

Базовый показатель полезности для здоровья, равный 0,8, был рассчитан на основе исследований нашего систематического обзора и варьировался от 0,71 до 0,87 для выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с KPP [5].

В случаях, когда сообщалось о LYG, но не о QALY, мы использовали формулу:

$$QALYs = LYGs \times 0.8$$

И наоборот, где сообщалось о QALY, но не сообщалось о LYG, мы использовали формулу:

$$LYGs = QALYs / 0.8$$

Критерии отбора и дизайн исследования для систематического обзора представлены в Таблице 1.

Мы перечислили предполагаемые МБМ-мишени для каждого лекарственного препарата (там, где это было

Таблица 1. Критерии отбора и дизайн исследования

1	Группа пациентов	Все больные, с морфологически подтвержденным диагнозом КРР, без ограничения по возрасту, полу, стадии или типу лечения.
2	Методы диагностики	Оценка МБМ следующими методиками: одиночные и мультигенные тесты (Cobas, Snapshot, Therascreen, HRMA, NGS и др), геномное профилирование (Oncotype DX, Coloprint), ИГХ. Все остальные методики были исключены из исследования.
3	Оцениваемые показатели	Исследовался коэффициент прироста экономической эффективности (ICER), как наиболее значимый показатель, связанный с затратами на годы качественной жизни (QALY) и прибавкой в годах жизни (LYG).
4	Дизайн исследования	Скрининг для экономического анализа был основан на моделях и клинических исследованиях, которые проспективно содержали все необходимые данные. Они включали: анализ экономической эффективности (CEA), анализ выгоды и затрат (CBA), анализ минимизации затрат (CMA), анализ затрат и полезности (CUA).

применимо), и отметили, был ли каждый МБМ предиктором ответа на терапию или фактором риска.

Оцениваемые показатели, перечисленные в Таблице 1, представляли собой только расходы на приобретение лекарственных препаратов в стационаре и не включали в себя расходы на амбулаторные посещения, нахождение пациента в стационаре, коррекцию побочных эффектов и т.д.

Поиск среди источников литературы дал 148 результатов, 34 из которых дублировали друг друга, поэтому были исключены из обзора. В общей сложности 114 публикаций было проверено на соответствие дизайну исследования. Еще 26 статей были исключены после ознакомления с полнотекстовыми версиями, т.к. в них шла речь о скрининге семей с наследственными формами КРР в анамнезе, что не являлось целью нашего исследования. 19 из оставшихся статей являлись систематическими обзорами, в 7 статьях не использовались показатели LYG, QALY или ICER, 15 других источников не включали анализ CBA, CEA, CMA или CUA, 14 статей были посвящены терапии КРР, проводимой без учета МБМ-статуса. 8 публикаций были рефератами без достаточной информации, 4 статьи касались различных первичных локализаций опухолей, из которых нельзя было извлечь специфичные для КРР данные, 2 исследования были с неполным количеством данных, 5 — информационными письмами с недостаточной детализацией для включения. В общей сложности осталось 13 валидных исследований, которые включали экономическую оценку МБМ-статуса для выбора лекарственной терапии КРР.

Эмпирические и методологические данные были внесены в Microsoft Excel. Извлеченные характеристики включали: автора, год, страну исследования, стадию КРР / наличие отдаленных метастазов / схему терапии/ используемый биомаркер / LYG, QALY и ICER. Наряду с эти, мы оценивали продолжительность терапии/ анализ сценариев/ анализ детерминированной чувстви-

тельности (DSA)/ вероятностный анализ чувствительности (PSA) (Таблица 2).

### Характеристика исследований

В Таблице 2 приведены характеристики и показатели качества каждого исследования.

Достижения в лечении метастатического КРР в последние годы в основном сведены к применению моноклональных антител против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Механизмы действия моноклональных антител основаны на вмешательстве в репликацию ДНК и ингибировании активности EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) или VEGF (бевацизумаб) [6]. Однако терапия анти-EGFR эффективна только для опухолей, лишенных мутации в генах RAS. Таким образом, гены KRAS, NRAS и BRAF (которые экспрессируются в виде сигнальных молекул в митоген-активируемом пути протеинкиназы) широко используются в качестве прогностических МБМ при КРР [7,8,9]. Мутации KRAS обнаруживаются примерно в 40% КРР, частота мутаций NRAS колеблется между 1% и 7% [10]. Анти-EGFR-терапию следует назначать только в том случае, если в этих генах нет мутаций (т.е. KRAS и NRAS «дикого» типа). Рутинное тестирование на другие мутации в клинической практике (например, статус BRAF, EGFR, PI3K и PTEN) у таких пациентов не рекомендуется. Тем не менее, это важная информация для стратификации пациентов [11]. Учитывая важность прецизионной терапии КРР, целесообразно оценивать фактические данные, подтверждающие экономическую эффективность генетического тестирования пациентов с метастатическим КРР на мутации RAS и BRAF до начала таргетной терапии моноклональными антителами во всех линиях терапии. Большинство освещенных в нашей статье экономических анализов (8 из 13) включали анализ тестирования на RAS- и BRAF-мутации до лечения цетуксимабом и панитумумабом [12–19]. В трех экономических анализах оценивается целе-

Таблица 2. Методология исследований

Автор	Год, страна	Тип КРР	Терапия	МБМ	LYG	QALY	ICER6	Сроки терапии	Анализ сценариев	DSA	PSA
Butzke et al [20]	2015, Германия	мтс	FOLFIRI	UGT1A1	< 1 дня	<1 дня	€68,810, 212	До прогрессирования	нет	да	да
Obradovic et al [21]	2008, США	мтс	Иринотекан	UGT1A1	0.02233	0.01786	€1,497, 786	нет	нет	нет	да
Pichereau et al [22]	2010, Франция	мтс	FOLFIRI	UGT1A1	нет	нет	€1,097	нет	нет	нет	да
Traoré et al [23]	2012, Франция	все	5-FU	DPYD	нет	нет	€3,175	2 курса ХТ	нет	нет	да
Behl et al [12]	2012, США	мтс	Цетуксимаб	KRAS BRAF	0.0344 0.0340	0.0275 0.0272	€465,633 €450,473	2½ года	нет	нет	да
Blank et al [13]	2011, Швейцария	мтс	Цетуксимаб	KRAS BRAF	0.6163 0.6138	0.4930 0.4910	€56,505 €55,688	До прогрессирования	да	да	да
Carlson JJ [14]	2010, США	мтс	Цетуксимаб	KRAS	0.1500	0.1100	€232,635	n/a	нет	да	нет
Harty, Jarret, and Jofre-Bonet [15]	2015, Великобритания	мтс	Цетуксимаб	KRAS BRAF	0.2900 0.4500	0.2200 0.2400	€82,939 €50,860	10 лет	нет	да	нет
Health Quality Ontario [16]	2010, Канада	мтс	Цетуксимаб Панитумумаб Цетуксимаб+Иринотекан	KRAS	0.3951 0.2903 0.6591	0.3082 0.2264 0.5141	€40,440 €34,773 €31,074	До прогрессирования	нет	нет	да
Shiroiwa et al [17]	2010, Япония	мтс	Цетуксимаб	KRAS	0.1800	0.1300	€124,349	2.5 года	да	да	да
Vijayaraghavan et al [18]	2011, США, Германия	мтс	Цетуксимаб Панитумумаб Цетуксимаб+Иринотекан	KRAS	0.3804 0.3511 0.4665	0.3043 0.2809 0.3732	€66,133 €61,506 €82,611	До прогрессирования	нет	да	нет
Westwood et al [19]	2015, Великобритания	мтс	Цетуксимаб	KRAS	0.2250	0.1800	€20,013	23 года	нет	да	нет
Alberts et al [39]	2014, США	II, T3, MMR-P	FOLFOX, фторпиримидины	Oncotype DX	0.1425	0.114	€23,917	5 лет	да	да	да

сообразность определения статуса UGT1A1 для расчета доз иринотекана у больных с метастатическими формами КРР [20–22].

Иринотекан метаболизируется преимущественно в печени посредством карбоксилэстеразы, превращаясь в активный противоопухолевый агент SN-38, который ингибирует топоизомеразу I [21].

В исследовании Traoré et al. оценивалось влияние статуса гена DPYD на токсичность 5-ФУ [23]. 5-ФУ метаболизируется в дигидрофторурацил с помощью фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD), экспрессируе-

мого геном DPYD. Более 80% введенного 5-ФУ инактивируется в печени путем метаболизма DPD.

### Результаты исследования

Во всех приведенных исследованиях использовался анализ экономической эффективности (CEA). Дополнительные расходы, связанные с токсичностью на фоне терапии 5-ФУ указаны в Таблице 2 [23]. Подробно проведен анализ CEA для генотипирования UGT1A1, как фактора, влияющего на дозирование иринотекана. В одном из исследований [21] коэффициент дополнительной рентабельности (ICER) рассчитывался через LYG, в другом

[20] — через показатель QALY. Pichereau et al. [22] рассчитывали ICER по стоимости 1 случая фебрильной нейтропении на 1000 пациентов. При анализе экономической эффективности тестирования мутаций RAS и BRAF для расчета ICER использовали QALY. Исключениями являются Behl et al. [12] и Vijayaraghavan et al. [18], в которых использовался LYG. Alberts et al. [24] использовали QALY, чтобы посчитать CEA для Oncotype DX.

Коэффициент дополнительной рентабельности (ICER), сгенерированный для DPYD, составил 3175 евро и рассчитывался по частоте возникавших эпизодов токсичности 5-ФУ и экономической стоимости фармакологической коррекции каждого случая нежелательного явления [23].

Для UGT1A, статус которого может влиять на дозировку иринотекана, использовался анализ экономической эффективности CEA (cost effectiveness analysis). Во всех представленных исследованиях значения ICER были выше порогового значения, установленного National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в 34083 евро, за исключением одного исследования Pichereau et al [22], но в этом случае ICER рассчитывался на основе числа предотвращенных фебрильных нейтропений, а не на LYG или QALY. В Таблице 2 перечислены наиболее значимые QALY, сгенерированные на основе CEA, которые составляют 6,5 дней [21]. В одном исследовании UGT1A1 были получены еще меньшие QALY со средней прибавкой менее 2 часов [20].

Исследования Health Quality Ontario (HQO) [16] и Westwood et al. [19] для теста KRAS показали ICER ниже порогового значения, установленного NICE.

HQO провели три исследования, в одном из которых было получено значение ICER в размере 31074 евро и QALY, равный 187 дням перед началом лечения цетуксимабом и иринотеканом по сравнению с поддерживающей терапией. Во втором исследовании HQO для теста KRAS перед лечением панитумумабом (по сравнению с поддерживающей терапией) ICER был очень близок к порогу NICE (34773 евро), QALY составил более 82 дней. Третье исследование скрининга KRAS перед монотерапией цетуксимабом (по сравнению с поддерживающей терапией) продемонстрировало ICER выше порога NICE (40440 евро) с 112 днями QALY. В результате фармакоэкономического анализа Westwood et al. [19] были получены значения ICER, равные 20013 евро и QALY, равный 66 дням.

В двух других исследованиях — Shiroiwa et al. [17] и Blank et al. [13], было получено значение ICER на сумму 124349 евро и более 45 дней QALY для определения KRAS до начала лечения цетуксимабом; и 55668 евро и более

179 дней QALY для комбинированного теста KRAS + BRAF до начала лечения цетуксимабом соответственно. Эти значения ICER были выше порога, установленного NICE.

Тест Oncotype DX [24] для прогноза рецидива КРР имел QALY, равный 41 дню, и ICER, равный 23917 евро, что ниже порогового значения NICE.

### Модели принятия решений, горизонт времени и анализ чувствительности для каждого МБМ

В исследовании Traoré et al. [23] не был сделан акцент на перспективах здравоохранения для тестирования DPYD при мКРР. Подход к анализу решений в сочетании с марковской моделью (вероятностная модель, используемая для моделирования случайным образом изменяющихся систем) использовался для оценки использования ресурсов и результатов в отношении показателей здравоохранения. Временной горизонт составлял 2 цикла химиотерапии.

Перспектива здравоохранения для генотипирования UGT1A1 при КРР, как способа расчета дозировок иринотекана, была описана с точки зрения плательщика здравоохранения в 2 исследованиях [20;21], тогда как исследование Pichereau et al. [22] было сфокусировано на перспективе для стационара.

Анализ CEA для RAS и BRAF, как факторов назначения анти-EGFR терапии, был смоделирован в 6 из 8 исследований с точки зрения плательщика здравоохранения. Все исследователи использовали аналитический подход к решению в сочетании с марковской моделью. В 7 из 8 исследованиях (за исключением Carlson et al. [14]) использовали временной горизонт, который варьировался от 2,5 лет до всей жизни. Для исследования Oncotype DX была использована перспектива для плательщика здравоохранения. Подход, основанный на анализе решений, в сочетании с марковской моделью применялся в 5-летний период времени [24].

Анализ чувствительности проводился для проверки степени достоверности в соотношении пользы и затрат здравоохранения. Детерминистический анализ чувствительности (DSA) изучал такие изолированные параметры, как клиническая эффективность, прогрессирование заболевания, QALY и стоимость одного законченного случая, в то время как вероятностный анализ чувствительности (PSA) оценивал эти параметры в совокупности.

В исследовании Traoré et al. [23] проводился вероятностный анализ чувствительности (PSA), но выводы в отчете оказались недостаточно детализированы. Butzke et

al. [20] выполнили оба анализа (DSA и PSA), тогда как в исследованиях Obradovic et al. [21] и Pichereau et al. [22] выполнялся только PSA. Эти методики были использованы для определения CEA, связанной с дозированием иринотекана на основе применения теста UGT1A1. PSA в статье HQO [16] показал, что с учетом тестирования KRAS схема цетуксимаб + иринотекан был наиболее рентабельной опцией терапии по сравнению с поддерживающей терапией. DSA, проведенный Vijayaragharan et al. [18] показал, что наиболее чувствительным параметром в модели был процент пациентов с KRAS- мутацией в общей популяции. DSA, проведенный Shiroiwa et al. [17] обнаружил, что изменения параметров не влияют на результаты, в то время как PSA обнаружил, что тестирование KRAS на 62% экономически выгоднее. Результаты PSA, проведенного Westwood et al. [19] показали, что все стратегии тестирования KRAS были практически равнозначными. Blank et al [13] отметили, что тестирование KRAS и BRAF является доминирующей стратегией при готовности страны платить от 10000 до 40000 евро. Исследование Harty et al. [15] показало, что продолжительность первой линии терапии до прогрессирования была наиболее чувствительным показателем в DSA. DSA, выполненный Behl et al. [12] показал, что модель чувствительна к конверсии стоимости химиотерапии, терапии цетуксимабом и затрат на операцию. DSA в исследовании Carlson JJ [14] показал, что поддерживающая терапия — наиболее специфичный показатель к разнице в QALY. Большинство исследований, в которых использовался подход PSA [13; 16; 17; 19], пришли к единому мнению, что с точки зрения фармакоэкономической эффективности, наиболее эффективно использовать определение МБМ до начала терапии. В исследовании Alberts et al [24] DSA и PSA показали преимущество поддерживающей монотерапии фторпиримидинами по сравнению с только хирургическим лечением, а также преимущество схемы FOLFOX по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

#### Сравнение стоимости анти-EGFR терапии с химиотерапией или поддерживающей терапией

Для пациентов с мКРР экономический анализ показывает, что благодаря исключению из плана лечения терапии цетуксимабом на основе данных теста KRAS/BRAF, в среднем экономится 100144 евро в год на одного пациента. Для терапии панитумумабом средняя экономия средств составляет 46761 евро на пациента в год. Использование сведений о мутационном статусе KRAS снизило ICER для цетуксимаба с 161912 евро до 124349 евро по данным Shiroiwa et al. [17], а по данным исследования HQO [16] для панитумумаба — с 54667 до 34773 евро. И хотя анализ этих МБМ повысил экономическую эффективность терапии, это не привело к тому, что лечение достигло ICER ниже порога, установленного NICE.

Исходя из заявленных затрат и положительного влияния на исходы терапии (например, увеличения выживаемости без прогрессирования) в трех исследованиях [13;14;16], можно посчитать ICER для химиотерапии, если в популяции пациентов были носители мутаций KRAS или BRAF. В двух исследованиях [13;15] продемонстрирован ICER на уровне 9932 евро и 26212 евро соответственно (что ниже порога NICE в обоих случаях). В исследовании Behl et al. [12] ICER превысил порог NICE и составил 55675 евро, но находился ниже порога готовности страны платить в 86844 евро.

Важно отметить, что ICER для МБМ, описанных в этом метаанализе, чувствительны к частоте мутаций в общей популяции. Полиморфизм UGT1A1 встречается с большей распространенностью в африканской (42–56%) и кавказской (26–31%) популяциях, по сравнению с азиатской (9–16%). Следовательно, использование этого биомаркера приводит к десятикратному увеличению LYG у африканцев по сравнению с LYG у азиатов. Однако даже при таком увеличении LYG, этот биомаркер остается экономически не рентабельным [21].

Экономическое влияние тестирования МБМ на принятие решения о выборе терапии КРР зависит от стоимости схемы лечения и цены молекулярного теста, с учетом клинического ответа и степенью токсичности для пациента. Таким образом, если чистая экономия и QALY находятся в пределах порога готовности платить в конкретной стране, затраты на тестирование МБМ экономически целесообразны [25].

#### Обсуждение результатов

Deenen et al. [26] в анализе затрат на проведение скрининга DPYD показало, что генотипирование незначительно улучшает результаты лечения, но практически не экономит средства (скрининг 2772 евро против 2817 евро без скрининга). CEA в исследовании Traoré et al. [23] показало, что внедрение в клиническую практику скрининга DPYD до начала лечения 5-ФУ или капецитабином может быть экономически эффективным. На основании данных, которые мы представили и оценили в нашем метаанализе, скрининг DPYD избавляет пациентов от связанной с лечением токсичности, хотя чистая финансовая выгода может быть минимальной.

Исследования, касающиеся дозирования иринотекана [20;21], представленные в статье, показывают, что тестирование на UGT1A1 может быть экономически выгодным, но наш метаанализ не нашел однозначного ответа на вопрос, улучшает ли тестирование исходы лечения.

Goldstein et al. [27] отметили, что не могут рекомендовать генотипирование UGT1A1 для дозирования ирино-

текана, и что любое снижение дозы должно основываться на клинических параметрах, а не на статусе UGT1A1. Lu et al. [28] попытались применить другой подход, увеличив дозу у гомозигот и гетерозигот UGT1A1 с положительными терапевтическими результатами без развития побочных эффектов [29].

Тестирование пациентов на носительство мутаций RAS и BRAF перед началом анти-EGFR или химиотерапии способствовало принятию верных клинических решений. Как канадское исследование HQO [16], так и британское Westwood et al. [19] продемонстрировали ICER ниже порога, установленного NICE для таргетной терапии «дикого типа» KPP по сравнению с поддерживающим лечением и химиотерапией соответственно. Когда тестирование RAS и BRAF использовалось для выбора химиотерапии пациентов с мутированной формой этих генов [12;13;15], ICER генерировалось так же ниже порога NICE. В остальных исследованиях не было представлено достаточно информации, чтобы рассчитать ICER для химиотерапии с учетом МБМ.

В настоящее время NICE не рекомендует применять цетуксимаб в монотерапии [30], но рекомендует его в комбинации со схемами FOLFOX или FOLFIRI [31]. Восемь исследований, изучающих мутации в семействе генов RAS и BRAF, в целом не дали убедительного ответа на вопрос, является ли прецизионный подход экономически эффективным при отборе пациентов с KPP для анти-EGFR терапии. Когда анти-EGFR терапию, основанную на анализе МБМ, сравнивают с анти-EGFR терапией, назначенной без учета генетического тестирования, наблюдается значительное увеличение значений ICER, но полученные QALY отличаются незначительно.

Первичная экономическая оценка анализа Oncotype DX была произведена на основе данных NCCN и продемонстрировала, что данное исследование позволяет значительно улучшить исходы заболевания (QALY = 0,035) и уменьшить затраты на 3000 долларов для пациентов со II стадией KPP, значениями T3 (согласно классификации TNM), нарушениями в системе репарации ДНК [32]. ICER, который мы рассчитали для анализа Oncotype DX, был основан на цене 3200 долларов и QALY0,114. Применимость теста Oncotype DX к другим популяциям была подтверждена у афроамериканцев [33]. И хотя изначально исследование SUNRISE было неубедительным в корейской популяции [34], в дальнейшем клиническая эффективность была доказана в азиатских популяциях [35]. Экономическая эффективность исследования Oncotype DX была признана доказанной, и в настоящее время тестирование широко применяется в Израиле [36]. В исследовании Alberts et al. CEA [24] был рассчитан на основании данных лишь о 141 пациенте, но несмотря на малую выборку, результаты указывают на то, что те-

стирование Oncotype DX позволит избавить пациентов от ненужной химиотерапии, экономя финансовые затраты и снижая пороговые значения NICE.

Очевидно, что в настоящее время не все пациенты с KPP получают пользу от персонализированной терапии, основанной на МБМ, в отличие, например, от 53% пациентов с мKPP, которые являются мутантами RAS и не подлежат анти-EGFR терапии [37]. Молекулярно-патологическая эпидемиология — это относительно молодая отрасль медицины, которая позволяет устанавливать связи между конкретными воздействиями (например, микроорганизмами, питанием, образом жизни) и молекулярными патологическими реакциями, выявленными, например, в результате исследования взаимодействия между микробиомом, опухолевыми клетками и иммунной системой [38]. К примеру, пациенты с мутантными опухолями PIK3CA выигрывают от воздействия аспирина, в то время как у пациентов «дикого» типа PIK3CA такого феномена не наблюдается [38]. Также известно, что опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) обычно хорошо отвечают на иммунотерапию checkpoint ингибиторами; однако присутствие *Fusobacterium nucleatum* может нивелировать MSI-H с соответствующими иммуносупрессивными эффектами [38;39]. Задача фармакоэкономического анализа состоит в том, чтобы финансово эффективно использовать многочисленные биомаркеры, такие как RAS, BRAF, PIK3CA, MSI-H, *F.nucleatum* и др., чтобы максимально точно назначать анти-EGFR терапию, таргетную или иммунотерапию при мKPP. Эта проблема становится все более актуальной, поскольку алгоритмы лечения, включающие множество биомаркеров, становятся все более распространенным явлением, и такие методы, как полное геномное секвенирование, все чаще входят в рутинную клиническую практику.

## Заключение

На сегодняшний день недостаточно высококачественных экономических анализов, которые бы оценивали вклад МБМ в лечение KPP. Если анализ экономической эффективности (CEA) не будет включаться в протоколы клинических исследований, финансово необоснованные результаты могут затмить валидные данные, нарушая методологические подходы и расходуя дополнительные ресурсы. Основываясь на проведенном метанализе, мы пришли к выводам, что соотношение «затраты-эффективность» для различных тестов на МБМ сильно варьируется.

Результаты нашего анализа свидетельствуют, что скрининг DYPD до начала терапии 5-ФУ может быть экономически эффективным в условиях медицинских учреждений с высоким уровнем дохода. Анализ Oncotype

DX, вероятно, будет экономически эффективным для выявления когорты пациентов, которые не получают ожидаемую пользу от химиотерапии. Мы не смогли найти убедительных экономических доказательств в поддержку тестирования UGT1A1, как способа определения дозировки иринотекана.

Несмотря на широкое распространение и признание преимуществ тестирования на RAS / BRAF во всем мире, мы обнаружили, что имеющиеся данные по экономической эффективности недостаточно убедительны. Этот факт отражает необходимость более строгого методоло-

гического подхода, основанного на СЕА. Наряду с этим, необходимо обеспечить большую прозрачность цен, используемых для расчета СЕА, чтобы обеспечить правильное представление о стоимости лечения КРР.

Вышеизложенное определяет необходимость проведения дополнительных фармакоэкономических исследований для поддержки клинического применения методов прецизионной терапии КРР, особенно в условиях появления биоаналогов, снижения цен на моноклональные антитела и особенностей финансирования здравоохранения в РФ.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Murray, C. J. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis / C. J. Murray, D. B. Evans, A. Acharya, R. M. Baltussen // Health Econ.— 2000.— 9.— P. 235–251.
- Choosing interventions that are cost-effective [Internet].— Geneva: World Health Organization; 2014.— Available from: <http://www.who.int/choice/en/> [cited 2014, Nov 27].
- NCBI. Genetic Testing Registry. National Institute for Health. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>.
- Phillips KA, Ann Sakowski J, Trosman J, Douglas MP, Liang SY, Neumann P. The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know. *Genet Med*. 2014; 16:251–57.
- Jeong K, Cairns J. Systematic review of health state utility values for economic evaluation of colorectal cancer. *Health Econ Rev*. 2016; 6:36.
- Eurostat. Causes of death — deaths by country of residence and occurrence 2015.
- NCBI. Genetic Testing Registry. National Institute for Health. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>.
- Holtzman NA. Promoting safe and effective genetic tests in the United States: work of the task force on genetic testing. *Clin Chem*. 1999; 45:732–38.
- Sepulveda AR et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017; 35:1453–86.
- Cancer Research UK. Bowel cancer statistics 2015. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/healthprofessional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer>.
- Oosterhoff M, van der Maas ME, Steuten LM. A Systematic Review of Health Economic Evaluations of Diagnostic Biomarkers. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016; 14:51–65.
- Behl AS, Goddard KA, Flottesmesch TJ, Veenstra D, Meenan RT, Lin JS, Maciosek MV. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104:1785–95.
- Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:6338–46.
- Carlson J. Pcn67 Cost-Utility of Kras Mutation Testing Prior To Treatment of Metastatic Colorectal Cancer With Cetuximab Monotherapy. *Value Heal. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13: A36.
- Harty GT, Jarrett J, Jofre-Bonet M. Consequences Of Biomarker Analysis On The Cost-Effectiveness Of Cetuximab In Combination With Irinotecan Based Chemotherapy For First-Line Treatment Of Metastatic Colorectal Cancer. *Stratified Medicine At Work? Value Health*. 2015; 18: A456.
- Medical Advisory Secretariat. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer: An Evidence-Based and Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010; 10:1–49.
- Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther*. 2010; 14:375–84.
- Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Göke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer*. 2012; 131:438–45.
- Westwood M et al., KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–132.
- Butzke B, Oduncu FS, Severin F, Pfeufer A, Heinemann V, Giessen-Jung C, Stollenwerk B, Rogowski WH. The costeffectiveness of UGT1A1 genotyping before colorectal cancer treatment with irinotecan from the perspective of the German statutory health insurance. *Acta Oncol (Madr)*. 2015. Available from: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1053983>.
- Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2008; 9:539–49.
- Pichereau S, Le Louarn A, Lecomte T, Blasco H, Le Guellec C, Bourgoin H. Cost-effectiveness of UGT1A1\*28 genotyping in preventing severe neutropenia following FOLFIRI therapy in colorectal cancer. *J Pharm Pharm Sci*. 2010; 13:615–25.



23. Traoré S, Boisdron-Celle M, Hunault G, Andre T, Morel A, Guerin-Meyer V, Capitain O, Gamelin E. DPD deficiency: medicoeconomic evaluation of pretreatment screening of 5-FU toxicity. *J Clin Oncol.* 2012; 30:410.
24. Alberts SR et al., Comparative economics of a 12-gene assay for predicting risk of recurrence in stage II colon cancer. *Pharmacoeconomics.* 2014; 32:1231–43.
25. Thariani R, Veenstra DL, Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey S. Paying for personalized care: cancer biomarkers and comparative effectiveness. *Mol Oncol.* 2012; 6:260–66.
26. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, Smits PH, Rosing H, Mandigers CM, Soesan M, Beijnen JH, Schellens JH. Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34:227–34.
27. Goldstein DA, Shaib WL, Flowers CR. Costs and effectiveness of genomic testing in the management of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2015; 29:175–83.
28. Lu CY et al., Clinical Implication of UGT1A1 Promoter Polymorphism for Irinotecan Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab Combined with FOLFIRI in the Firstline Setting. *Transl Oncol.* 2015; 8:474–79.
29. Yeh YS, Tsai HL, Huang CW, Wang JH, Lin YW, Tang HC, Sung YC, Wu CC, Lu CY, Wang JY. Prospective analysis of UGT1A1 promoter polymorphism for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus FOLFIRI as the first-line setting: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:46.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab. Technology appraisal guidance [TA242] 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA242/>.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA176] 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA176/>.
32. Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, Hemminki K. Colorectal cancer patients: what do they die of? *Frontline Gastroenterol.* 2012; 3:143–49.
33. Govindarajan R et al., A comparison of 12-gene colon cancer assay gene expression in African American and Caucasian patients with stage II colon cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16:368.
34. Kim Y, Jeong DH, Min BS, Song MK, Kim NK, Kim WR. Validation of a quantitative 12-multigene expression assay (Oncotype DX® colon cancer assay) in Korean patients with stage II colon cancer: implication of ethnic differences contributing to differences in gene expression. *Onco Targets Ther.* 2015; 3817:3817.
35. Yamanaka T et al., 12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: the SUNRISE Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34:2906–13.
36. Brenner B, et al. Impact of the 12-Gene Colon Cancer Assay on Clinical Decision Making for Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer Patients. *Value Health.* 2016; 19:82–87.
37. Soric MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015; 26:13–21.
38. Nishi A, Milner DA Jr, Giovannucci EL, Nishihara R, Tan AS, Kawachi I, Ogino S. Integration of molecular pathology, epidemiology and social science for global precision medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016; 16:11–23.
39. Hamada T, Nowak JA, Milner DA Jr, Song M, Ogino S. Integration of microbiology, molecular pathology, and epidemiology: a new paradigm to explore the pathogenesis of microbiome-driven neoplasms. *J Pathol.* 2019; 247:615–28.

---

© Константинова Юлия Сергеевна ( [cons-jul@yandex.ru](mailto:cons-jul@yandex.ru) ), Крашенков Олег Павлович,  
Поярков Станислав Владимирович, Веселовский Егор Михайлович.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»