

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-77-90

УДК 615.036.2:615.036.8

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕГОРАФЕНИБА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (МКРР) В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Алима К. АЛЬМАДИЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,

Айдар Б. АБЕУОВ,

Қарлығаш С. АБСАТТАРОВА, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,Марат Ж. СУЛТАНОВ <https://orcid.org/0000-0002-5746-811X>

ЧУ "Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения", г. Нур-Султан, Республика Казахстан



Альмадиева А.К.

По международным данным колоректальный рак является третьим наиболее часто диагностируемым раком у мужчин и вторым у женщин. По эпидемиологическим прогнозам, ожидается рост заболеваемости метастатическим колоректальным раком (МКРР) во всем мире, что увеличит вызовы для ресурсов системы здравоохранения во всех странах.

**Цель исследования.** Клинико-экономическая оценка регорафениба в терапии пациентов старше 18 лет с метастатическим колоректальным раком (МКРР) в сравнении с препаратами: цетуксимаб и панитумумаб.

**Материал и методы.** В международных базах литературных источников выявлено 23 публикации, из которых в анализ включены: исследования CORRECT и CONCUR фазы III; а также EPIC и FOLFIRI, систематические обзоры и метаанализы. Стандартные расчеты производились в STATA и Microsoft Excel 10.0.

**Результаты и обсуждение.** Результаты двух мультистрановых и мультицентровых РКИ (CORRECT и CONCUR) подтверждают клиническую эффективность регорафениба у пациентов с прогрессией КРР, приводя к увеличению общей выживаемости. Анализ экономической эффективности препарата с точки зрения плательщика показал, что результатом применения регорафениба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией оказалась дополнительная затрата-эффективность, составившая 136 268 163 тг. за один QALY, что эквивалентно в номинальном выражении \$ 371 131 США. 28-дневный цикл лечения регорафенибом по сравнению с другими таргетными препаратами, показанными для второй и последующих линий терапии МКРР, характеризуется наименьшими затратами. Установлен высокий показатель затрата-эффективности применения терапевтической последовательности регорафениб – цетуксимаб или регорафениб – панитумумаб в сравнении с текущей практикой на основании рассчитанной цены курсового лечения.

**Вывод.** Клинические и экономические преимущества регорафениба в сравнении с другими таргетными препаратами, показанными для второй и последующих линий терапии МКРР, определяют его предпочтительность при принятии решений с позиции системы здравоохранения Республики Казахстан и состояния пациентов.

**Ключевые слова:** регорафениб, МКРР, противоопухолевые препараты, эффективность, QALY.

**Для цитирования:** Альмадиева А.К., Абеуов А.Б., Абсаттарова К.С., Султанов М.Ж. Клинико-экономическая оценка регорафениба у пациентов с метастатическим колоректальным раком (МКРР) в условиях здравоохранения Казахстана // Медицина (Алматы). – 2019. – №7-8 (205-206). – С. 77-90

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ҚАЗАҚСТАННЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА МЕТАСТАТИКАЛЫҚ КОЛОРЕКТАЛДЫ ОНЫ БАР ПАЦИЕНТЕРДЕ РЕГОРАФЕНИБТИҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУЫ

Әліма К. ӘЛМАДИЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,

Айдар Б. АБЕУОВ,

Қарлығаш С. АБСАТТАРОВА, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,Марат Ж. СУЛТАНОВ, <https://orcid.org/0000-0002-5746-811X>

"Денсаулық сақтау технологиясын бағалау жөніндегі Қазақстандық агенттігі" ЖМ,  
Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Халықаралық деректер бойынша колоректалды обыр ерлер арасында жиі кездесетін үшінші және әйелдерде екінші обыр болып табылады. Эпидемиологиялық болжамдар бойынша, бүкіл әлемде метастатикалық колоректалды обыр аурушандығының өсуі күтілуде, бұл барлық елдерде Денсаулық сақтау жүйесінің ресурстары үшін қауіп-қатерлерді арттырады.

**Зерттеудің мақсаты.** Цетуксимаб және панитумумаб препараттарымен салыстырғанда метастатикалық колоректалды обыры бар 18 жастан асқан пациенттердің терапиясындағы регорафенибтің клиникалық-экономикалық бағалауы.

Контакты: Альмадиева Алима Казбековна, MD, Генеральный директор ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения», г. Нур-Султан, e-mail: [info@kazahta.kz](mailto:info@kazahta.kz)

Contacts: Alima K. Almediyeva, MD, MPH and CEO of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Nur-Sultan c., e-mail: [info@kazahta.kz](mailto:info@kazahta.kz)

Поступила 10.09.2019

**Материал және әдістері.** Халықаралық әдебиет көздерінің базаларында 23 басылым анықталды, оның ішінде талдауға енгізілген: CORRECT және CONCUR III фазасының зерттеулері; сонымен қатар EPIC мен FOLFIRI зерттеулері, жүйелі шолулар мен мета-талдаулар. Стандартты есептеулер STATA және Microsoft Excel 10.0-де жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Екі мульти мемлекет-елдік және мультицентралық зерттеу нәтижелері (CORRECT және CONCUR) колоректалды обырының прогрессиясы бар пациенттерде регорофенибтің клиникалық тиімділігін жалпы өміршеңдікті арттыруға алып келетіндігі анықталды. Төлеуші тұрғысынан препараттың экономикалық тиімділігін талдау регорофенибті ең жақсы демеуші терапиямен салыстырғанда қолданудың нәтижесі 136 268 163 теңгені құраған қосымша шығын-тиімділік болғанын көрсетті. Бір QALY үшін, бұл \$ 371 131 АҚШ долларға атулы мәнде тең. Регорофенибпен емдеудің 28-күндік циклі басқа таргеттік препараттармен салыстырғанда екінші және кейінгі желілері үшін көрсетілген ең аз шығындармен сипатталады. Бағамдық емдеудің есептелген бағасы негізінде ағымдағы тәжірибемен салыстырғанда шығындардың жоғары көрсеткіші регорофениб-цетуксимаб немесе регорофениб-панитумаб терапевтік бірізділігін қолдану тиімділігі белгіленген.

**Қорытынды.** Регорофенибтің клиникалық және экономикалық артықшылықтары Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау жүйесі турғыдан шешім қабылдау кезінде және оның артықшылығын пациенттердің жай-күй жағдайынан қарағанда тиімді болып табылады.

**Негізгі сөздер:** регорофениб, метастатикалық колоректалды обыр, ісікке қарсы препараттар, тиімділігі, QALY.

#### SUMMARY

#### CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF REGORAFENIB IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN THE CONDITIONS OF HEALTHCARE SYSTEM OF KAZAKHSTAN

Alima K ALMADIYEVA, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,

Aydar B ABEUOV,

Karlygash S ABSATTAROVA, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,

Marat Zh SULTANOV, <https://orcid.org/0000-0002-5746-811X>

*Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan*

According to international data, colorectal cancer is the third most frequently diagnosed cancer in men and the second in women. According to epidemiological forecasts, an increase in the incidence of metastatic colorectal cancer is expected worldwide, which will increase the challenges to health system resources in all countries.

**Study purpose.** Clinical and economic evaluation of regorafenib in the treatment of patients older than 18 years with metastatic colorectal cancer in comparison with drugs: cetuximab and panitumumab.

**Material and methods.** In the international databases of literary sources revealed 23 publications, of which the analysis includes: research CORRECT and CONCUR phase III; as well as EPIC and FOLFIRI, systematic reviews and meta-analyses. Standard calculations were performed in STATA and Microsoft Excel 10.0

**Results and discussion.** The results of two multi-country and multicenter RCTs (CORRECT and CONCUR) confirm the clinical efficacy of regorafenib in patients with CRC progression resulting in an increase in overall survival. Analysis of the economic efficiency of the drug from the point of view of the payer showed that the result of the use of regorafenib in comparison with the best supporting care was additional cost-effectiveness, amounting to 136 268 163 Tg. For one QALY, which is equivalent in nominal terms to \$ 371 131 US. A 28-day cycle of treatment with regorafenib compared to other targeted drugs, is indicated for the second and subsequent lines of therapy of mCRC has the lowest cost. A high cost-effectiveness index of the therapeutic sequence of regorafenib-cetuximab or regorafenib-panitumumab was established in comparison with the current practice based on the calculated price of course treatment.

**Conclusion.** Clinical and economic advantages of regorafenib in comparison with other targeted drugs shown for the second and subsequent lines of therapy determine its preference in decision making from the position of the health system of the Republic of Kazakhstan and patient conditions.

**Keywords:** regorafenib, mCRC, anticancer drugs, efficacy, QALY.

**For reference:** Almadiyeva AK, Abeuov AB, Absattarova KS, Sultanov MZh. Clinical and economic evaluation of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in the conditions of healthcare system of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;7-8(205-206):77-90 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-77-90

**К**олоректальный рак (КРР) является одной из глобальных проблем мирового здравоохранения и занимает третье место в структуре заболеваемости и второе место по смертности от онкологических заболеваний по всему миру [1, 2].

По данным авторов во главе с проф., д.м.н., академиком НАН РК Кайдаровой Д.Р. анализ распространённости колоректального рака (КРР) в Казахстане показал увеличение показателей заболеваемости данной патологией среди населения. Однако, с момента внедрения популяционного

скрининга в РК идёт стабильный рост числа пациентов с I-II стадиями с 29,7% в 2008 году до 48,7% в 2014 году и снижение количества пациентов с IV стадией с 21,2% в 2008 году до 15,7% в 2014 году [3].

Достижения генетических исследований при КРП позволили выделить мутации, влияющие на эффективность терапии. Такие моноклональные антитела, как цетуксимаб [4] и панитумумаб [5], проявляют эффективность только у пациентов с диким типом гена K-RAS (*gene Kirsten rat sarcoma, ген кодирующий информацию о белке, участвующем в биохимическом сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста*). У пациентов с мутантным типом гена K-RAS не было отмечено положительного влияния на выживаемость без прогрессирования (ВБП). Тогда как регорафениб применяется как у пациентов с мутациями, так и с диким типом гена K-RAS.

В Казахстане таргетная терапия препаратом регорафениб показана пациентам с метастатическим колоректальным раком (мКРП), которым уже проводилась или не показана химиотерапия на основе фторпиримидина, а также терапия, направленная против VEGF, и терапия, направленная против EGFR.

**Целью нашего исследования** было проведение клинико-экономической оценки применения регорафениба в терапии пациентов старше 18 лет с мКРП в сравнении с препаратами: цетуксимаб и панитумумаб.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск источников литературы был проведен в соответствии с критериями PICOS в Medline, Кокрановская библиотека, Ovid, DARE. Для поиска «серой литературы» использовались TRIP database, Google Scholar и информационные ресурсы международных организаций (FDA, NICE, CADTH) [6, 7, 8]. Всего было выявлено 23 публикации, из которых в анализ вошли: исследование CORRECT фазы III, оценивающее влияние регорафениба на пациентов с прогрессирующим мКРП [9]; исследование CONCUR фазы III, оценивающее влияние регорафениба на азиатских

пациентов с мКРП [10]; исследование CONSIGN, проведенное после исследований фазы III CORRECT и CONCUR для более глубокого изучения профиля безопасности препарата перед допуском на рынок [11]; исследования EPIC [12] и FOLFIRI [13] фазы III, изучавшие эффективность цетуксимаба и панитумумаба соответственно, а также систематические обзоры и метаанализы [14, 15, 16, 17].

Оценка экономической эффективности регорафениба проведена с использованием опубликованных данных РКИ (CORRECT и CONCUR фазы III), с разработкой модели Маркова и анализа затрато-эффективности, с применением симуляции двух когорт пациентов от 18 лет с диагнозом: мКРП, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против VEGF, и у которых не проводилась, но может быть проведена терапия препаратами анти-EGFR, при условии подтверждения K-RAS дикого типа, с применением лечения регорафенибом и плацебо. Методы, использованные в данной модели, основаны на результатах систематического обзора литературы. Был использован клинический протокол по злокачественным новообразованиям ободочной кишки, рекомендованный Экспертным советом РЦРЗ МЗ РК [18], и зарубежный протокол [19].

Фармакоэкономический анализ эффективности противопухоловой терапии регорафенибом проведен в сравнении с цетуксимабом и панитумумабом в соответствии с рекомендациями ISPOR по проведению анализа затрато-эффективность (CEA) [20]. Также выполнены анализ «влияния на бюджет» (BIA) и анализ чувствительности. Оценка затрат на оказание медицинской помощи проводилась на основе приказа Министра здравоохранения [21], а также учитывалась официальная статистическая информация Агентства РК по статистике [22].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с неоднородностью исследований и высоким риском систематической ошибки был проведен сравнительный анализ без использования метаанализа (табл. 1, 2).

Таблица 1 - Основные результаты исследований CORRECT, CONCUR, EPIC, FOLFIRI

Показатели	CORRECT		CONCUR		EPIC		FOLFIRI	
	ГВ	КГ	ГВ	КГ	ГВ	КГ	ГВ	КГ
Возраст, медиана (МКР)	61 (54-67)	61 (54-68)	58 (31-79)	56 (30-84)	61 (23-85)	62 (21-90)	60/61 (28/29-83/84)	61/64 (29-86)
Количество участников	311 (62)	153 (60)	85 (62,5)	33 (48,5)	405 (62,5)	411 (63,2)	321	339
Показатель состояния EGOS (%)								
0	265 (52)	146 (57)	35 (25,7)	15 (22,1)	608 (93,8)	611 (94,0)	512 (94,5)	506 (93,5)
1	240 (48)	109 (43)	101 (74,3)	53 (77,9)				
Первичный очаг (%)								
Толстая кишка	323 (64)	172 (68)	79 (58)	48 (70,6)	-	-	343 (64)	353 (65)
Прямая кишка	151 (30)	69 (27)	53 (39)	19 (27,9)	-	-	198 (36)	189 (35)

Показатели	CORRECT		CONCUR		EPIC		FOLFIRI	
	ГВ	КГ	ГВ	КГ	ГВ	КГ	ГВ	КГ
Оба	30 (6)	14 (5)	4 (3)	1 (1,5)	-	-	-	-
Мутация KRAS (%)								
Отсутствует	205 (41)	94 (37)	50 (36,8)	29 (42,6)	-	-	303	294
Присутствует	273 (54)	157 (63)	46 (33,8)	18 (26,5)	-	-	238	248
Неизвестно	27 (5)	4 (2)	40 (29,4)	21 (30,9)	-	-	-	-
Предварительная анти-VEGF терапия (бевацизумаб) (%)	505 (100)	255 (100)	56 (41,2)	25 (36,8)	84 (13,0)	82 (12,6)	100 (18,5)	103 (19)
Время с момента диагноза мКРР								
<18 месяцев	91 (18)	49 (19)	54 (39,7)	28 (41,2)	-	-	-	-
≥18 месяцев	414 (82)	206 (81)	82 (60,3)	40 (58,8)	-	-	-	-

Примечание: группа вмешательства (ГВ), контрольная группа (КГ).  
 В исследованиях CORRECT и CONCUR: в ГВ - регорафениб, в КГ - плацебо.  
 В исследовании EPIC: в ГВ - цетуксимаб+иринотекан, в КГ - иринотекан.  
 В исследовании FOLFIRI: в ГВ - панитумаб + FOLFIRI, в КГ - FOLFIRI

Таблица 2 - Основные результаты исследований CORRECT, CONCUR, EPIC, FOLFIRI

ПОКАЗАТЕЛИ	CORRECT		CONCUR		EPIC [17]		FOLFIRI [18]	
	ГВ	КГ	ГВ	КГ	ГВ	КГ	ГВ	КГ
Общая выживаемость (ОВ)								
В месяцах (медиана)	6,4	5,0	8,8	6,3	10,7	10,0	14,5	12,5
Отношение рисков (ОР)	0,77		0,55		0,975		0,85	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)								
В месяцах (медиана)	1,9	1,7	3,2	1,7	4,0	2,6	5,9	3,9
Отношение рисков (ОР)	0,49		0,31		0,692		0,73	
Частота объективного ответа								
%	1	0	4	0	16,4	4,2	35/13	10/14
Продолжительность стабилизации заболевания								
В месяцах (медиана)	2	1,7	3	1,7				
Частота контроля заболевания								
%	41	15	51	7	61,4	45,8	39/55	55/49

В исследовании CORRECT показатель выживаемости (медиана) в группе регорафениба составил 6,4 месяца (95% ДИ: 5,9-7,3), в то время как в группе плацебо - 5 месяцев (95% ДИ: 4,4-5,8). Увеличение медианы общей выживаемости составило 1,4 месяца, отношение рисков (ОР) составило 0,77 (95% ДИ: 0,64-0,94, p=0,0052). В исследовании CONCUR показатель выживаемости (медиана) в группе регорафениба составил 8,8 месяца, а в группе плацебо - 6,3 месяца. ОР составило 0,55 (95% ДИ: 0,40-0,77, p=0,0002). В исследованиях: EPIC [12] показатель

ОВ в группе цетуксимаба составил 10,7 месяца (95% ДИ: 9,6-11,3), в то время как в сравниваемой группе - 10 месяцев (95% ДИ: 9,1-11,3); и в FOLFIRI [13] показатель ОВ в группе панитумаба составил 14,5 месяца против 12,5 месяца в сравниваемой группе, ОР составило 0,85 (95% ДИ: 0,70-1,04, p=12). Однако, необходимо отметить, что в исследовании CORRECT и CONCUR включались пациенты, у которых произошла прогрессия на всех видах стандартного лечения, в том числе на схемах с панитумумабом и цетуксимабом, т.е. рефрактерные ко всем видам терапии,

и регорофениб применялся в 3-4 линии уже после этих видов лечения.

Улучшение результатов клинической эффективности регорофениба в сравнении с плацебо (разница с плацебо была статистически достоверной), выраженных ключевыми показателями ОБ и ВБП, было обнаружено в обоих исследованиях. В исследовании CORRECT было продемонстрировано продление ОБ на 1,4 месяца в группе регорофениба в сравнении с контрольной группой, что эквивалентно 23% снижению риска прогрессирования либо смерти. Аналогичные показатели в исследовании CONCUR составили 2,5 месяца и 45% снижение риска. В обоих исследованиях также были продемонстрированы улучшения ВБП и показателя контроля заболевания в группе регорофениба в сравнении с контрольной группой.

Показатели качества жизни (КЖ) в исследованиях CORRECT и CONCUR измерялись с применением 3 инструментов: EORTC QLQ-30C, EQ-5D и EQ-5D VAS (табл. 3). Ухудшение КЖ в процессе лечения было в обоих исследованиях, как в группе регорофениба, так и в контрольной группе плацебо. Масштаб наблюдаемого ухудшения КЖ в исследованиях CORRECT и CONCUR, выражаемый в разнице между средними исходными значениями и значениями по завершению курса лечения согласно инструменту EORTC QLQ-30C, в целом был близок к или выше минимально клинически значимого различия (minimally clinically important difference), значение которого в обоих исследованиях было принято в размере 10 баллов. Большинство различий в обоих исследованиях согласно инструменту EQ-5D были клинически значимыми, в то время как значимые различия согласно инструменту EQ-5D VAS не были обнаружены.

По профилю безопасности пропорции пациентов, испытывавших нежелательные явления, связанные с лечением, в исследовании CORRECT составили 93% в группе регорофениба и 61% в группе плацебо. В исследовании CONCUR данные пропорции составили соответственно 97% и 45%. Распределение нежелательных явлений класса 3 и выше (согласно критериям NCICTCAE версии 3.0), связанных с лечением (drug-related adverse events), было примерно одинаковым в обоих исследованиях: 54% в группе регорофениба и 14% в группе плацебо в исследовании CORRECT и соответственно 54% и 15% в исследовании CONCUR. Наиболее часто встречающимся явлением класса 3 и выше была ладонно-подошвенная кожная реакция. В исследовании CORRECT серьезные нежелательные явления (serious adverse events) были обнаружены у 44% пациентов в группе регорофениба и 40% в группе плацебо; аналогичный показатель в исследовании CONCUR составил 32% и 26%.

Для экономической оценки построена модель Маркова двух когорт пациентов с химиорезистентной формой рака ободочной кишки (рис. 1) с тремя стадиями симуляции: до прогрессирования, прогрессирование, смерть.

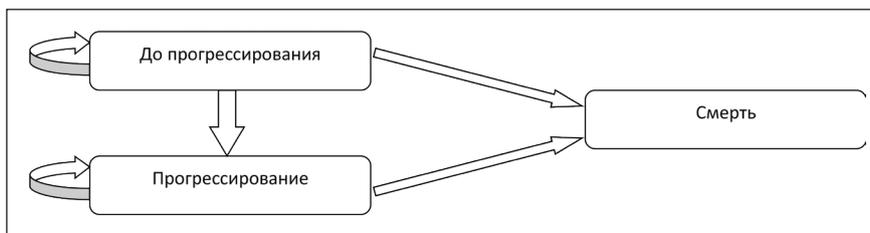


Рисунок 1 – Стадии модели Маркова

Первую моделируемую когорту составляют пациенты, получающие в качестве третьей линии лекарственной терапии регорофениб в монорезиме в дозе 160 мг 1 р/сут перорально в амбулаторных условиях и поддерживающую терапию. Вторую когорту составляют пациенты, получаю-

Таблица 3 - Показатели изменения качества жизни в исследованиях CORRECT и CONCUR

Показатели	CORRECT		CONCUR	
	ГВ	КГ	ГВ	КГ
Инструмент оценки качества жизни Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC QLQ-30C				
Исходный (среднее± стандартное отклонение)	62,6± 21,7	64,7± 22,4	66,7± 18,4	58,0± 23,0
После завершения лечения	48,9± 21,6	51,9± 23,9	51,1± 22,3	52,2± 25,9
Инструмент оценки качества жизни EQ-5D				
Исходный (среднее± стандартное отклонение)	0,73± 0,25	0,74± 0,27	0,84± 0,19	0,75± 0,23
После завершения лечения (среднее± стандартное отклонение)	0,59± 0,31	0,59± 0,34	0,57± 0,40	0,57± 0,39
Инструмент оценки качества жизни EQ-5D VAS				
Исходный (среднее± стандартное отклонение)	65,4± 19,6	65,8± 20,5	73,4± 17,3	71,4± 17,4
После завершения лечения (среднее± стандартное отклонение)	55,5± 20,4	57,3± 21,6	61,5± 21,4	62,6± 22,3

Примечание: ГВ – группа вмешательства; КГ – контрольная группа

щие только поддерживающую терапию. Каждый цикл модели составляет 4 недели, что обусловлено клинической практикой применения препарата: регорафениб принимается три недели с последующим недельным перерывом, после чего цикл терапии повторяется. Аккумулированные в результате симуляции расходы и QALY использованы для расчета коэффициента дополнительной затрато-эффективности регорафениба в сравнении с поддерживающей терапией.

Предполагается, что разница в расходах при лечении регорафенибом в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией составляет расходы на курс самого препарата и расходы, связанные с лечением побочных эффектов,

вероятность которых возрастает в связи с приемом препарата. Дополнительное потребление медицинских услуг и связанные с этим расходы представлены в таблице 4. На основе существующей клинической практики сделано допущение, что результатом возникновения побочного эффекта (за исключением утомляемости) являются дополнительный визит к врачу и назначение соответствующего лекарственного средства (табл. 5). Стоимость визита к врачу установлена в соответствии с Тарификатором медицинских услуг гарантированного объема бесплатной медицинской помощи [23]. Стоимость лекарственных средств установлена в соответствии с зарегистрированной ценой препарата, имеющего наименьшую цену.

Таблица 4 - **Дополнительные расходы, связанные с приемом препарата**

МНН	Регорафениб
Режим применения	Четырехнедельный цикл: 1-3-я неделя: 160 мг 1 раз в сутки п/о; 4-я неделя: перерыв
Лекарственная форма	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг
Цена за ед., тг	11 615,20
Необходимая доза на 28-дневный цикл, мг	3360
Способ применения	перорально
Стоимость 28-дневного цикла, тг	975 677

Таблица 5 - **Дополнительные расходы, связанные с лечением побочных эффектов**

Побочный эффект	ЛПКР
Продолжительность, дней	14 (11-17)
Лечение	Консультация онколога, крем для наружного применения клобетазол
Цена за ед., тг*	Консультация: онколог (A02.039.000) - 669,44 тг. Крем для наружного применения 0,05 % клобетазол 50 г (D07AD01) - 1692,85 тг.
Затраты	2362,29 тг
Побочный эффект	Утомляемость
Продолжительность, дней	10 (8-12)
Лечение	Специфическое лечение не применяется
Цена за ед., тг*	0
Затраты	0
Побочный эффект	Диарея
Продолжительность, дней	5 (4-6)
Лечение	Консультация онколога, лоперамид 4 мг/сутки
Цена за ед., тг*	Консультация: онколог (A02.039.000) - 669,44 тг. лоперамид таблетка 0,002 г (A07DA03) - 7,42 тг.
Затраты	743,64
Побочный эффект	АГ
Продолжительность, дней	5 (4-6)
Лечение	Консультация онколога, амлодипин 5 мг
Цена за ед., тг*	Консультация: онколог (A02.039.000) - 669,44 тг. амлодипин (Амлотоп), таблетка, 5 мг (C08CA01) - 19,91 тг.
Затраты	768,99

\* - цена за единицу ЛС указана в соответствии с зарегистрированной ценой, цена за услуги приема указана в соответствии с Тарификатором

Дисконтирование не применялось, так как продолжительность жизни пациентов, принимающих регорафениб, как правило, не превышает одного года.

Результаты анализа «затрато-эффективность». По результатам базового случая модели (табл. 6), применение регорафениба в сравнении с наилучшей поддерживающей

терапией приводит к дополнительным затратам в размере 4 028 тыс. тг., дополнительному приросту 0,025 QALY и коэффициенту дополнительной затрато-эффективности 136,268 тыс. тг.

Для проведения анализа чувствительности были использованы переменные и интервалы, указанные в таблицах 7-8.

Таблица 6 - Результаты базового случая

Показатель	KZT	USD*
Дополнительные затраты	3 368 830	9 175
Дополнительные QALY	0,025	0,025
Коэффициент дополнительной затрато-эффективности (ICER)	136 268 163	371 131

Примечание: (по курсу НБ за 3 кв. 2018 г.)

Таблица 7 - Переменные и границы одностороннего анализа чувствительности

Переменная	Границы
Стоимость курса лечения регорафенибом	± 25%
Качество жизни (Utility) пациентов	± 25%
Вероятность побочных эффектов	± 25%
Качество жизни при побочных эффектах	± 25%
Продолжительность побочных эффектов	± 25%
Расходы на устранение побочных эффектов	± 25%

Таблица 8 - Переменные и границы одностороннего анализа чувствительности

Переменная	Значение	Интервал	Распределение
Вероятность побочных эффектов (ПЭ), плацебо:			Бета
ЛПКР	0,00%	0,00% - 0,00%	
утомляемость	2,94%	2,21% - 3,68%	
диарея	0,59%	0,44% - 0,74%	
АГ	0,59%	0,44% - 0,74%	
Вероятность ПЭ, регорафениб:			Бета
ЛПКР	8,95%	6,71% - 11,18%	
утомляемость	5,26%	3,95% - 6,58%	
диарея	3,68%	2,76% - 4,61%	
АГ	3,68%	2,76% - 4,61%	
QALY (в день) ПЭ:			Бета
ЛПКР	-0,00032	(-0,000241667) - (-0,000402778)	
утомляемость	-0,00032	(-0,000239583) - (-0,000399306)	
диарея	-0,00029	(-0,000214583) - (-0,000357639)	
АГ	0,00000	0 - 0	
Продолжительность ПЭ:			Гамма
ЛПКР	14	10,5 - 17,5	
утомляемость	10	7,5 - 12,5	
диарея	5	3,75 - 6,25	
АГ	5	3,75 - 6,25	
Расходы (в день) ПЭ, тг.:			Гамма
ЛПКР	164	123 - 205	
утомляемость	0	0 - 0	
диарея	147	110 - 184	
АГ	155	116 - 194	
Стоимость 4-недельного курса регорафенибом	1 166 628	874 971 - 1 458 285	Гамма
QALY до прогрессирования	0,002000	0,001940 - 0,002060	Бета
QALY при прогрессировании	0,001616	0,001542 - 0,001691	Бета

Односторонний анализ чувствительности (рис. 2) показал, что наибольшее влияние на коэффициент затрато-эффективности имеют индекс качества жизни, стоимость курса лечения препарата и ЛПКР.

Вероятностный анализ чувствительности проведен переменным, использованным в одностороннем ана-

лизе чувствительности, за исключением переменных качества жизни до прогрессирования и при прогрессировании, для которых использован 95% ДИ данных, опубликованных в CORRECT [9]. Анализ чувствительности проведен с использованием 10 000 симуляций Монте-Карло (табл. 9).

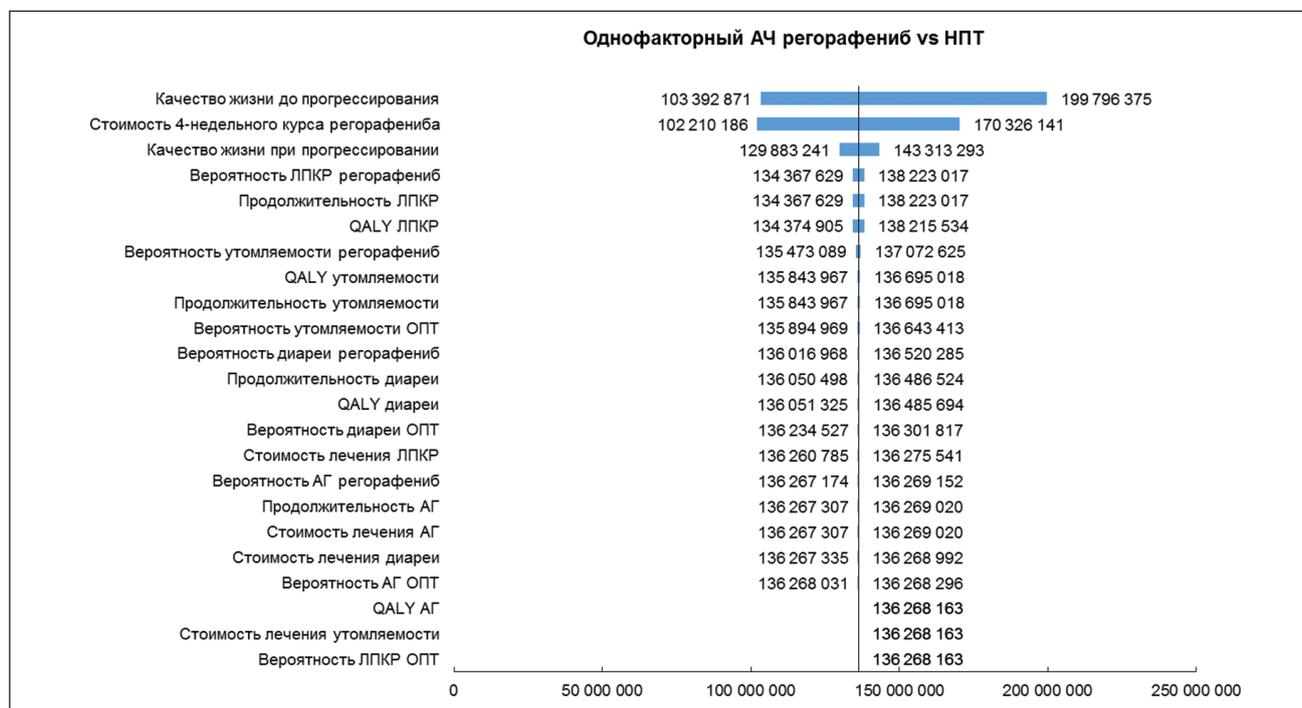


Рисунок 2 - Односторонний анализ чувствительности (диаграмма торнадо)

Таблица 9 - Чувствительность затрато-эффективности к стоимости единицы

Цена таблетки 40 мг, тг	500	1 000	2 000	5 000	10 000	15 000	20 000
ICER, тыс.тг.	5 901	11 765	23 494	58 680	117 324	175 968	234 611

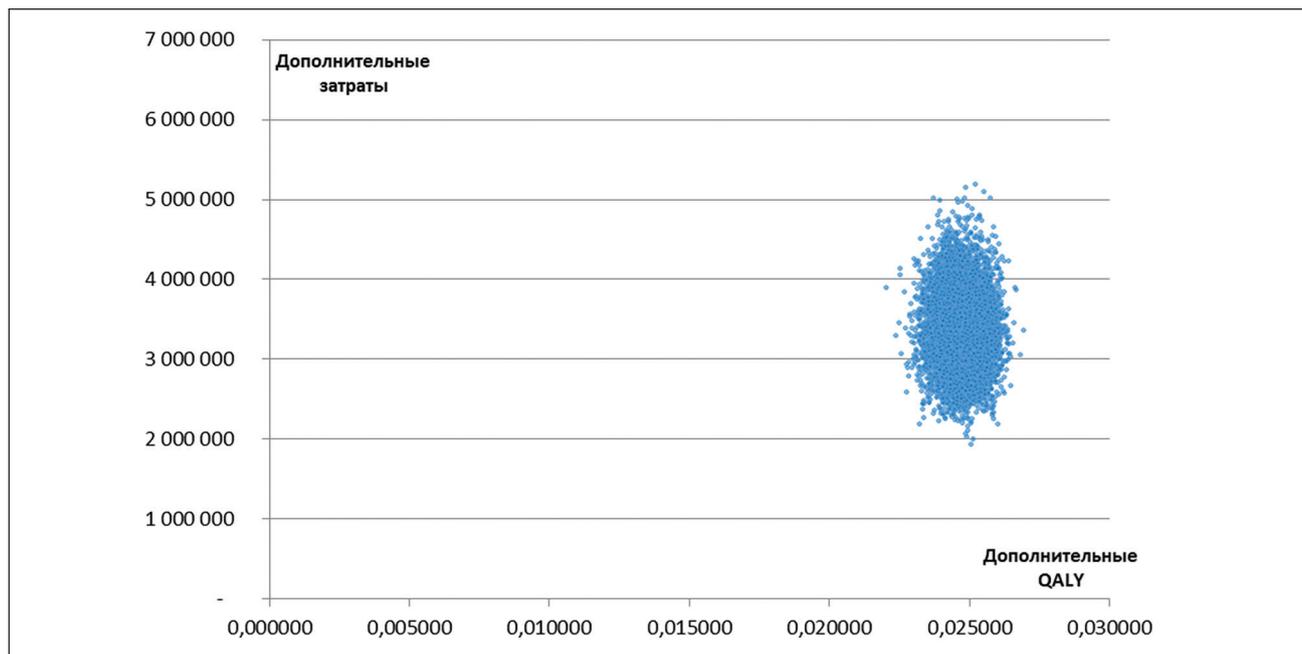


Рисунок 3 - Распределение симуляций Монте-Карло

Коэффициент дополнительной затрато-эффективности (ICER) вероятностной модели составил 136 198 024 тг. за один QALY (рис. 4).

Так как в Казахстане не утверждены границы затрато-эффективности для использования при оценке технологий здравоохранения, то согласно рекомендациям ВОЗ принято использовать трехкратный показатель ВВП на душу населения в качестве с так называемого порога готовности платить (ППП).

Согласно данным официальной статистики [22], трехкратный ВВП на душу населения для РК в 2017 году составил:  $2\,943\,893,00 \times 3 = 8\,831\,679,00$  тг. Таким образом, ICER регорафениба существенно превышает порог готовности платить по сравнению с поддерживающей терапией.

Тем не менее, следует учесть, что данная медицинская технология направлена на продление жизни больным на поздних стадиях заболевания. Как правило, у населения готовность платить за продление последних годов жизни является выше. Кроме того, существуют этические особенности в отношении лечения пациентов с терминальной стадией заболевания. По данным причинам в международной практике чаще всего принимаются положительные ре-

шения о финансировании подобных технологий даже при коэффициенте дополнительной затрато-эффективности выше в сравнении с другими технологиями.

*Сравнение потенциально-альтернативных препаратов регорафениб, цетуксимаб и панитумумаб для оценки экономического эффекта*

**Дизайн модели.** Несмотря на высокую добавленную стоимость за QALY в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией, регорафениб потенциально является эквивалентно эффективной и менее дорогостоящей альтернативой в отношении препаратов на основе моноклональных антител – цетуксимаб, панитумумаб (табл. 10).

В связи с существующей практикой и действующим протоколом РК по лечению мКРР, регорафениб применяется как часть последовательности цетуксимаб-регорафениб (Ц-Р) или панитумумаб-регорафениб (П-Р), в данном анализе регорафениб не рассматривается как полная замена указанным препаратам. Так как клиническая эффективность данных препаратов доказана, то полная их замена регорафенибом, при отсутствии соответствующих клинических исследований, может рассматриваться как откло-



Рисунок 4 - Граница затрато-эффективности при различных уровнях приемлемости цены QALY

Таблица 10 - Сравнительная таблица расходов на применение препаратов регорафениб, цетуксимаб, панитумумаб

МНН	Режим применения	Лек. форма	Цена за ед., тг	Необходимая доза на 28-дн. цикл, мг	Способ применения	Стоимость 28-дн. цикла, тг
<i>Вторая или третья линия терапии</i>						
<b>РГФ</b>	Четырехнедельный цикл: 1-3-я неделя: 160 мг 1 раз в сутки п/о; 4-я неделя: перерыв	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг	11 615,20	160x21=3360	перорально	975 677
<b>ЦТ</b>	400 мг/1 кв. м поверхности тела в/в при первом введении, далее — 250 мг/1 кв. м поверхности тела 1 раз в неделю в/в	раствор для инфузий 5 мг/мл - 20 мл	128 578,52	1,73x(400+3x250)=1 990	внутривенно	2 258 712,55
<b>ПМ</b>	6 мг/1 кг массы тела 1 раз в 2 недели в/в	концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл - 5 мл	249 411,15	70x6x2=840	внутривенно	2 095 053,65

нение тактики врача от действий в наилучших интересах пациента, диктуемых принципами врачебной этики.

Вместо вышеописанного сценария, в данной модели, эффективность препарата регорафениб оценивается в связке с двумя другими препаратами, но при обратной последовательности лечения. Клиническая эффективность данного подхода подтверждается результатами исследования REVERSE [24], опубликованными в текущем году.

Результаты исследования изменения последовательности и применения регорафениба до применения цетуксимаба [24] показали значительное улучшение клинических результатов. Медианная общая выживаемость пациентов при лечении последовательностью регорафениб-цетуксимаб (Р-Ц) значительно выше и составляет 17,4 месяца в сравнении с последовательностью цетуксимаб-регорафениб (Ц-Р) 11,6 месяца. Дальнейшее наблюдение (медиана 29,0 месяца) пациентов показало снижение риска смерти Р-Ц в сравнении с Ц-Р на 39% (0,61; 95% CI, 0,39-0,96;  $P = .029$ ). мКРР RAS дикого типа присутствовал у 90% и 88% пациентов исследуемых групп соответственно (табл. 11).

Для моделирования показателя качества жизни (табл. 12) использованы данные группы пациентов, принимавших регорафениб, в исследовании CORRECT. Ввиду отсутствия данных сделано допущение, что качество жизни является одинаковым для двух последовательных курсов лечения.

Моделирование применения последовательности лечения Р-Ц вместо Ц-Р в условиях здравоохранения РК показало, что в базовом случае результатом являются дополнительные затраты в размере 3 144,2 тыс.тг., дополнительная выживаемость продолжительностью 5,8 месяца, дополнительные QALY по шкале EQ5D в количестве 0,3 на пациента. Коэффициент дополнительной затрато-эффективности последовательности Р-Ц в сравнении с Ц-Р составляет 10 491,9 тыс.тг. за один QALY.

В свою очередь, последовательность лечения Р-П в сравнении с П-Р показала, что в базовом случае результатом являются дополнительные затраты в размере 1 868,9 тыс.тг., дополнительная выживаемость продолжительностью 5,8 месяца, дополнительные QALY по шкале EQ5D в количестве 0,3 на пациента. Коэффициент дополнительной затрато-эффективности последовательности Р-П в сравнении с П-Р составляет 6 236,6 тыс. тг. за один QALY.

*Проведение анализа вероятных сценариев при симуляции на гипотетической когорте пациентов в рамках анализа влияния на бюджет*

Для определения численности пациентов было спрогнозировано число случаев КРР, впервые установленных в РК в 2019–2021 годах. Для этого построена линия тренда на основании данных Электронного регистра онкологических больных РК [25].

Таблица 11 - Сравнительная таблица расходов на применение препаратов регорафениб, цетуксимаб, панитумумаб

Последовательность	Выживаемость без прогрессирования при первой терапии (длительность лечения), мес.	Выживаемость без прогрессирования при второй терапии (длительность лечения), мес.	Итого
Р-Ц	2,4	5,2	7,6
Р-П	2,4	5,2	7,6
Ц-Р	4,2	1,8	6,0
П-Р	4,2	1,8	6,0

Таблица 12 - Качество жизни

Стадия	Качество жизни по EQ5D
При проведении терапии	0,73 (SD 0,25)
После прогрессирования	0,59 (SD 0,31)

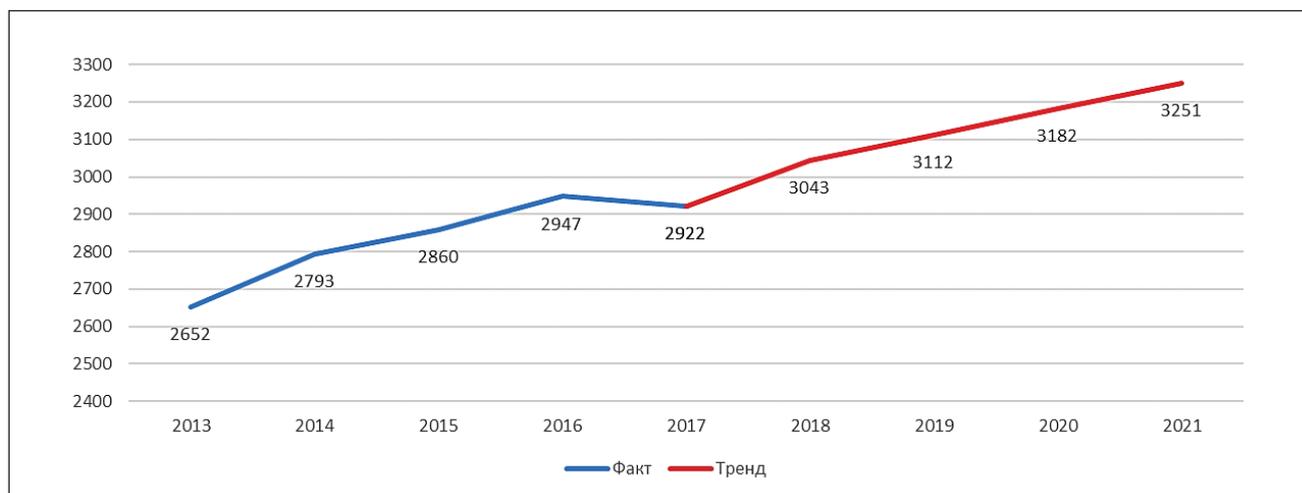


Рисунок 5 - Динамика численности пациентов с впервые установленным диагнозом КРР

Для определения численности пациентов на основании имеющихся данных, сделано допущение, что из общего числа установленных случаев 40% находятся в IIIb и IV стадиях, из которых 30% получают таргетную терапию в 3-й линии, из которых 60% имеют KRAS дикого типа, 50% которых получают лечение последовательностью Ц-Р и 50% П-Р. Структура гипотетической когорты представлена в таблице 13.

Анализ влияния на бюджет основан на гипотетической замене для всех пациентов последовательности лечения Ц-Р на последовательность Р-Ц и последовательности П-Р на последовательность Р-П. В результате моделирования на гипотетической когорте численность пациентов, потенциально претендующих на терапию с использованием последовательности Р-Ц или Р-П, составила 224, 229 и 234 соответственно на 2019, 2020 и 2021 годы.

В результате замены последовательности терапии Ц-Р и П-Р на Р-Ц и Р-П возникают дополнительные расходы бюджета в размере от 561,7 млн. тг. (2019 г.), дополнительные QALY от 67,2, дополнительная выживаемость 1300 месяцев в 2019 году. Результаты моделирования по годам представлены в таблице 14.

Для оценки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности результатов влияния на бюджет на основе моделирования по 2019 году с интервалом неопределенности  $\pm 25\%$ . По результатам анализа наибольшая чувствительность модели выявлена к переменным длительности курса лечения. Менее чувствительна модель к переменным стоимости лечения и не чувствительна к переменным качества жизни. Результаты представлены в виде диаграммы торнадо (рис. 6).

Таблица 13 - Структура гипотетической когорты для анализа влияния на бюджет

Группа	2019	2020	2021
Число впервые установленных случаев КРР, чел.	3112	3182	3251
из них в IIIb и IV стадиях, чел.	1245	1273	1300
из них получающих таргетную терапию, чел.	373	382	390
из них KRAS дикого типа, чел.	224	229	234
в т.ч. Ц-Р (50%)	112	114,5	117
в т.ч. П-Р (50%)	112	114,5	117

Таблица 14 - Результаты анализа вероятных сценариев при симуляции на гипотетической когорте пациентов в рамках анализа влияния на бюджет

Последовательность	Количество пациентов в год	Дополнительные затраты, тг	Дополнительные QALY	Дополнительная выживаемость, мес.
2019 год				
Р-Ц	112	352 287 173	33,6	650
Р-П	112	209 407 842	33,6	650
<b>Итого</b>	<b>224</b>	<b>561 695 015</b>	<b>67,2</b>	<b>1 300</b>
2020 год				
Р-Ц	114,5	360 142 439	34,3	664
Р-П	114,5	214 077 198	34,3	664
<b>Итого</b>	<b>229</b>	<b>574 219 637</b>	<b>68,6</b>	<b>1 328</b>
2021 год				
Р-Ц	117	367 997 705	35,1	679
Р-П	117	218 746 554	35,1	679
<b>Итого</b>	<b>234</b>	<b>586 744 259</b>	<b>70,2</b>	<b>1 358</b>
Всего за 3 года				
<b>Итого</b>	<b>688</b>	<b>1 722 658 911</b>	<b>206</b>	<b>3 986</b>

### Анализ чувствительности моделирования расходов бюджета

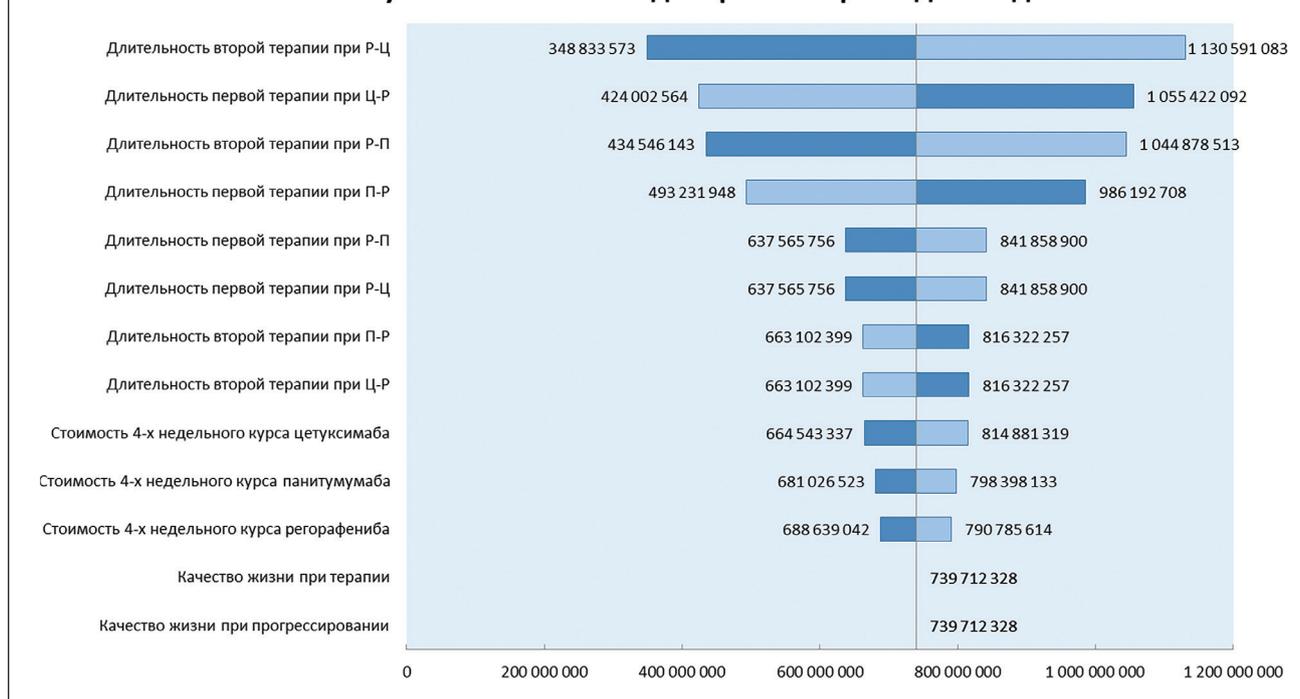


Рисунок 6 - Чувствительность результатов анализа вероятных сценариев при симуляции на гипотетической когорте пациентов в рамках анализа влияния на бюджет

#### ВЫВОДЫ

Среди используемых терапевтических схем терапия регорафенибом позволяет пациентам, находящимся на длительном лечении, обрести критически важный шанс на продолжение активной жизни с учетом физического состояния, субъективных ощущений и качества жизни. Эффективность и безопасность применения регорафениба подтверждаются:

- опубликованными исследованиями с дизайном высокого качества, свидетельствующие о высоком профиле эффективности и безопасности препарата регорафениб в лечении пациентов старше 18 лет с метастатическим колоректальным раком, которым ранее проводилась, либо не показана химиотерапия на основе фторпиримидинов;

- моделированием применения препарата в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией с коэффициентом дополнительной затрато-эффективности, равном 136 268 163 тг. за один QALY, что эквивалентно в номинальном выражении \$ 371 131 США;

- моделированием применения последовательности лечения регорафениб- цетуксимаб вместо цетуксимаб-регорафениб в условиях здравоохранения Казахстана, где в базовом случае результатом являются дополнительные затраты в размере 3 144,1 тыс.тг., дополнительная выживаемость продолжительностью 5,8 месяца, дополнительные 0,3 QALY на пациента по шкале EQ5D. При этом коэффициент дополнительной затрато-эффективности последовательности регорафениб-цетуксимаб в сравнении с цетуксимаб-регорафениб составляет 10 491,9 тыс.тг. за один QALY;

- моделированием применения последовательности лечения регорафениб-панитумумаб в сравнении с панитумумаб-регорафениб, показавшем, что в базовом случае результатом являются дополнительные затраты в размере

1 868,9 тыс.тг., дополнительная выживаемость продолжительностью 5,8 месяца, дополнительные QALY по шкале EQ5D в количестве 0,3 на пациента. Коэффициент дополнительной затрато-эффективности последовательности регорафениб-панитумумаб в сравнении с панитумумаб-регорафениб составляет 6 236,6 тыс. тг. за один QALY;

- результатами анализа влияния на бюджет на гипотетической когорте пациентов, потенциально претендующих на терапию с использованием последовательности регорафениб-цетуксимаб или регорафениб-панитумумаб в размере дополнительных затрат от 561,7 млн. тг., дополнительных QALY от 67,2, дополнительной выживаемости 1300 месяцев в 2019 году.

Таким образом, в связи с необходимостью эффективного использования ресурсов здравоохранения, клинические и экономические преимущества регорафениба в сравнении с другими таргетными препаратами, показанными для второй и последующих линий терапии мКРР, определяют его предпочтительность при принятии решений с позиции системы здравоохранения Казахстана и состояния пациентов.

#### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

#### Конфликт интересов

Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения настоящим подтверждает, что при выполнении исследования конфликта интересов не возникало.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
- 2 Чуян А. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. <https://medach.pro/post/1869>.
- 3 Кайдарова Д.Р., Жылкайдарова А.Ж., Ахетов А.А., Шаназаров Н.А., Батырбеков К.У. Изменение эпидемиологической картины колоректального рака в Казахстане после введения скрининга // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, №2-3. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-157-165
- 4 РГП на ПБХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» является государственной экспертной организацией в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», Государственный реестр ЛС, ИМН и мед.техники. Инструкция на Цетуксимаб. [http://www.ndda.kz/category/search\\_prep](http://www.ndda.kz/category/search_prep)
- 5 РГП на ПБХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» является государственной экспертной организацией в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», Государственный реестр ЛС, ИМН и мед.техники. Инструкция на Панитумумаб. [http://www.ndda.kz/category/search\\_prep](http://www.ndda.kz/category/search_prep)
- 6 U.S. Food and Drug Administration (FDA) <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/regorafenib>
- 7 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/guidance/TA555>
- 8 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <https://www.cadth.ca/stivarga-resubmission-mcrc-details>
- 9 Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M., Humblet Y., Bouché O. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381(9863). – P. 303-312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- 10 Jin Li, Shukui Qin, Ruihua Xu, Thomas C C Yau, Brigitte Ma, Hongming Pan, Jianming Xu, Yuxian Bai, Yihebal Chi, Liwei Wang, Kun-Huei Yeh, Feng Bi, Ying Cheng, Anh Tuan Le, Jen-Kou Lin, Tianshu Liu, Dong Ma, Christian Kappeler, Joachim Kalmus, Tae Won Kim. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, May 14, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
- 11 Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., Sobrero A., Banzi M., Seitz J.F., Barone C., Ychou V., Peeters M. et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase III b CONSIGN Study // *The Oncologist*. – 2018. – Vol. 23. – P. 1–8. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0072
- 12 Alberto F. Sobrero, Joan Maurel, Louis Fehrenbacher, Werner Scheithauer, Yousif A. Abubakr, Manfred P. Lutz, M. Eugenia Vega-Villegas, Cathy Eng, Ernst U. Steinhauer, Jana Prausova, Heinz-Josef Lenz, Christophe Borg, Gary Middleton, Hendrik Kroening, Gabriele Luppi, Oliver Kisker, Angela Zobel, Christiane Langer, Justin Kopit, and Howard A. Burris III. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 26(14). DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193
- 13 Marc Peeters, Timothy Jay Price, Andre's Cervantes, Alberto F. Sobrero, Michel Ducreux, Yevhen Hotko, Thierry Andre', Emily Chan, Florian Lordick, Cornelis J.A. Punt, Andrew H. Strickland, Gregory Wilson, Tudor-Eliade Ciuleanu, Laslo Roman, Eric Van Cutsem, Valentina Tzekova, Simon Collins, Kelly S. Oliner, Alan Rong, and Jennifer Gansert. Randomized Phase III Study of Panitumumab with Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared with FOLFIRI Alone as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28(31). DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6055
- 14 Skarderud Maria R., Polk A., Kjeldgaard Vistisen K., Larsen F.O., Nielsen D.L. et al. Efficacy and safety of regorafenib

## REFERENCES

- 1 New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- 2 Chuyan A. *Kolorektalnyy rak: sovremennoye sostoyaniye problemy* [Colorectal cancer: current status of the problem]. Available from: <https://medach.pro/post/1869>.
- 3 Kaydarova DR, Zhylykaydarova AZh, Akhetov AA, Shanazarov NA, Bатырбеков КУ. Change in the epidemiological picture of colorectal cancer in Kazakhstan after the introduction of screening. *Vestnik Avitsenny = Vestnik of Avicenna*. 2018;20(2-3). DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-157-165
- 4 RGP na PVKh «Natsionalnyy tsentr ekspertizy lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdeliy» yavlyayetsya gosudarstvennoy ekspertnoy organizatsiyey v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv. *izdeliy meditsinskogo naznacheniya i meditsinskoy tekhniki». Gosudarstvennyy reyestr LS. IMN i med.tekhniki. Instruksiya na Tsetuksimab* [RSE on PVC “The National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices” is a state expert organization in the field of circulation of medicines, medical devices and medical equipment”, the State Register of Medicines, medical devices and medical equipment. Instructions for Cetuximab]. Available from: [http://www.ndda.kz/category/search\\_prep](http://www.ndda.kz/category/search_prep)
- 5 RGP na PVKh «Natsionalnyy tsentr ekspertizy lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdeliy» yavlyayetsya gosudarstvennoy ekspertnoy organizatsiyey v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv. *izdeliy meditsinskogo naznacheniya i meditsinskoy tekhniki». Gosudarstvennyy reyestr LS. IMN i med.tekhniki. Instruksiya na Panitimumab* [RSE on PVC “The National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices” is a state expert organization in the field of the circulation of medicines, medical devices and medical equipment”, the State Register of Medicines, medical devices and medical equipment. Instructions on Panitimumab]. Available from: [http://www.ndda.kz/category/search\\_prep](http://www.ndda.kz/category/search_prep)
- 6 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/regorafenib>
- 7 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA555>
- 8 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Available from: <https://www.cadth.ca/stivarga-resubmission-mcrc-details>
- 9 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- 10 Jin Li, Shukui Qin, Ruihua Xu, Thomas C C Yau, Brigitte Ma, Hongming Pan, Jianming Xu, Yuxian Bai, Yihebal Chi, Liwei Wang, Kun-Huei Yeh, Feng Bi, Ying Cheng, Anh Tuan Le, Jen-Kou Lin, Tianshu Liu, Dong Ma, Christian Kappeler, Joachim Kalmus, Tae Won Kim. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, May 14, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
- 11 Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S., Sobrero A., Banzi M., Seitz J-F., Barone C., Ychou V., Peeters M. et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase III b CONSIGN Study. *The Oncologist*. 2018;23:1–8. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0072
- 12 Alberto F. Sobrero, Joan Maurel, Louis Fehrenbacher, Werner Scheithauer, Yousif A. Abubakr, Manfred P. Lutz, M. Eugenia Vega-Villegas, Cathy Eng, Ernst U. Steinhauer, Jana Prausova, Heinz-Josef Lenz, Christophe Borg, Gary Middleton, Hendrik Kroening, Gabriele Luppi, Oliver Kisker, Angela Zobel, Christiane Langer, Justin Kopit, and Howard A. Burris III. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(14). DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193
- 13 Marc Peeters, Timothy Jay Price, Andre's Cervantes, Alberto F. Sobrero, Michel Ducreux, Yevhen Hotko, Thierry Andre', Emily

in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review // *Cancer Treatment Reviews*. – 2018. – Vol. 62. – P. 61–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.011>

15 Kirsten Marta M., Lange A., Prenzler A., Manns Michael P., Kubicka S., Vogel A. Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Assessment of Currently Available Data // *The Oncologist*. – 2014. – Vol. 19. – P. 1156–1168. [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com). DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0032>

16 Abdel-Rahman O., Fouad M., Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib, axitinib, cediranib, or regorafenib: An updated systematic review and comparative meta-analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2014. – Vol. 92. – P. 194–207. DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.06.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.06.003)

17 Mercier J., Voutsadakis Ioannis A. A Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Series of Regorafenib for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer // *Anticancer Research*. – 2017. – Vol. 37. – P. 5925–5934. DOI: [doi:10.21873/anticancer.12039](http://doi:10.21873/anticancer.12039)

18 РГП НА ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Протокол №14 от 30.10.2015, одобренного протокольным решением Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК от «30» октября 2015 г. <https://diseases.medelement.com/disease>

19 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer. Version 2.2018 (March 14, 2018). Available from: <http://www.nccn.org>

20 Scott D. Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report // *Value in Health*. – 2005. – Vol. 8. – P. 521–533. DOI: [10.1016/j.jval.2015.02.001](http://10.1016/j.jval.2015.02.001)

21 Приказ МЗ РК от 16 сентября 2015 года № 725 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 15.08.2017 г.)

22 Министерство национальной экономики РК. Комитет по статистике. Динамика основных социально-экономических показателей. <http://stat.gov.kz/getImage?id=ESTAT101987>

23 Приказ Министра здравоохранения РК от 5 сентября 2018 года № КР ДСМ-10. Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017353>

24 Shitara K. et al. REVERSE: A Randomized Phase II Study of Regorafenib Followed by Cetuximab Versus the Reverse Sequence for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients // *AnnOncol*. – 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy526](http://10.1093/annonc/mdy526)

25 РГП на ПХВ "Республиканский центр электронного здравоохранения" министерство здравоохранения Республики Казахстан». <https://www.ezdrav.kz>

Chan, Florian Lordick, Cornelis J.A. Punt, Andrew H. Strickland, Gregory Wilson, Tudor-Eliade Ciuleanu, Laslo Roman, Eric Van Cutsem, Valentina Tzekova, Simon Collins, Kelly S. Oliner, Alan Rong, and Jennifer Gansert. Randomized Phase III Study of Panitumumab with Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared with FOLFIRI Alone as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31). DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6055](http://10.1200/JCO.2009.27.6055)

14 Skarderud Maria R, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K, Larsen FO, Nielsen DL, et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2018;62:31-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.011>

15 Kirsten Marta M, Lange A, Prenzler A, Manns Michael P, Kubicka S, Vogel A. Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Assessment of Currently Available Data. *The Oncologist*. 2014;19:1156–68 Available from: [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com). DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0032>

16 Abdel-Rahman O., Fouad M., Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib, axitinib, cediranib, or regorafenib: An updated systematic review and comparative meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014;92:194-207. DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.06.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.06.003)

17 Mercier J, Voutsadakis Ioannis A. A Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Series of Regorafenib for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Research*. 2017;37:5925-34. DOI: [doi:10.21873/anticancer.12039](http://doi:10.21873/anticancer.12039)

18 RGP NA PKhV «Республиканский центр развития здравоохранения» Протокол No. 14 от 30.10.2015. одобренного протокольным решением Обыденной комисии по кachestvu meditsinskikh uslug MZ RK от «30» oktyabrya 2015 g. [Republican State Pedagogical University at the Republican Center for the Development of Health Care Protocol No. 14 dated October 30, 2015, approved by the protocol decision of the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2015]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease>

19 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer. Version 2.2018 (March 14, 2018). Available from: <http://www.nccn.org>

20 Scott D. Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*. 2005;8:521-33. DOI: [10.1016/j.jval.2015.02.001](http://10.1016/j.jval.2015.02.001). DOI: [10.1016/j.jval.2015.02.001](http://10.1016/j.jval.2015.02.001)

21 Prikaz MZ RK ot 16 sentyabrya 2015 goda № 725 «Ob utverzhdenii tarifov na meditsinskiye uslugi v ramkakh garantirovannogo obyema besplatnoy meditsinskoy pomoshchi» (s izmeneniyami i dopolneniyami po sostoyaniyu na 15.08.2017 g.) [Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 16, 2015 No. 725 “On approval of tariffs for medical services within the guaranteed volume of free medical care” (as amended on August 15, 2017)].

22 Ministerstvo natsionalnoy ekonomiki RK. Komitet po statistike. Dinamika osnovnykh sotsialno-ekonomicheskikh pokazateley [Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Statistics Committee. The dynamics of the main socio-economic indicators.]. Available from: <http://stat.gov.kz/getImage?id=ESTAT101987>

23 Prikaz Ministra zdravookhraneniya RK ot 5 sentyabrya 2018 goda № KR DSM-10. Ob utverzhdenii tarifov na meditsinskiye uslugi. okazyvayemye v ramkakh garantirovannogo obyema besplatnoy meditsinskoy pomoshchi i v sisteme obyazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniya [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 5, 2018 No. KP MHC. On approval of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance]. Available from: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017353>

24 Shitara K, et al. REVERSE: A Randomized Phase II Study of Regorafenib Followed by Cetuximab Versus the Reverse Sequence for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *AnnOncol*. 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy526](http://10.1093/annonc/mdy526)

25 RGP na PKhV "Respublikanskiy tsentr elektronnoy zdravookhraneniya" ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan» [RSE at the Republican Center for Electronic Health Care "Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan". Available from: <https://www.ezdrav.kz>