

Сравнительный фармакоэкономический анализ последовательных линий терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: данные реальной клинической практики

Н.А. Власова^{1,2}, Е.В. Елисеева², В.И. Апанасевич², С.С. Старцев^{1,2}

¹ Сахалинский областной клинический онкологический диспансер
693010, г. Южно-Сахалинск, ул. Алексея Максимовича Горького, 3

² Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

Резюме

Целью исследования является оценка применения различных схем медикаментозного лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с позиций фармакоэкономики. **Материал и методы.** Проведено изучение трех стратегий лечения поздних стадий ГЦК, когда применялись одна, две и три последовательные линии медикаментозной терапии с расчетом показателя «затраты – эффективность» (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и инкрементального показателя «затраты – эффективность» (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER). Кроме того, выполнено сравнение показателей ICER с референтным значением порога готовности платить (ПГП). В исследование было включено 53 пациента с нерезектабельными формами ГЦК, из которых 37, 13 и 3 получали соответственно одну, две и три линии медикаментозной терапии. **Результаты.** Продолжительность первой, второй и третьей линий терапии значимо не различались. Стоимость проведения первой линии была меньше, чем второй и третьей. Показатель CER был минимальным при проведении одной линии терапии и максимальным для трех линий. Выживаемость существенно различалась только между группами одной и двух линий терапии. Медиана выживаемости в группах первой, второй и третьей линий терапии составила 1,25, 1,83 и 2,0 года соответственно, однако различия между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 3 не были статистически значимыми. Показатель ICER при сравнении различных схем терапии был минимальным при сопоставлении одной и двух линий терапии, максимальным – при сравнении двух и трех линий лечения, и во всех случаях показатель превышал ПГП, принятый за референтный (2 592 000 руб./год). **Заключение.** Стратегии с двумя и тремя линиями терапии, хотя и ассоциированы с приростом выживаемости, характеризуются инкрементальной стоимостью дополнительного года жизни, существенно превышающей референтный ПГП. Это указывает на их ограниченную экономическую приемлемость в рамках принятой методологии оценки. Решение об их применении должно приниматься индивидуально, с учетом клинических прогностических факторов и с осознанием высокой финансовой нагрузки на систему здравоохранения. Результаты могут быть использованы при планировании финансирования и схем медикаментозного лечения пациентов с ГЦК в отечественной системе здравоохранения.

Ключевые слова: анализ затрат и выгод, гепатоцеллюлярная карцинома, здравоохранение, новообразование печени, прогноз, референтные значения, фармакоэкономика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Власова Н.А., e-mail: vlasovanad@list.ru

Для цитирования. Власова Н.А., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Старцев С.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ последовательных линий терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: данные реальной клинической практики. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):81–91. doi: 10.18699/SSMJ20260308

Comparative pharmacoeconomic analysis of sequential treatment lines for advanced hepatocellular carcinoma: a real-world clinical practice study

N.A. Vlasova^{1,2}, E.V. Eliseeva², V.I. Apanasevich², S.S. Startsev^{1,2}

¹ Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary
693010, Yuzno-Sakhalinsk, Aleksey Maksimovich Gorkogo st., 3

² Pacific State Medical University of Minzdrav of Russia
690002, Vladivostok, Ostryakova ave., 2

Abstract

Aim of the study was to conduct a pharmacoeconomic evaluation of different drug therapy regimens for hepatocellular carcinoma (HCC). **Material and Methods.** This study assessed three treatment strategies for advanced HCC, involving the use of one, two, and three sequential lines of drug therapy. The analysis included the calculation of the Cost-Effectiveness Ratio (CER) and the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Furthermore, the ICER values were compared against a reference willingness-to-pay (WTP) threshold. The study included 53 patients with unresectable HCC, of whom 37, 13, and 3 received one, two, and three lines of drug therapy, respectively. **Results.** The duration of the first, second, and third lines of therapy did not differ significantly. The cost of the first line of therapy was the lowest when compared to the second and third lines. The value of CER was minimal for one line of therapy and maximal for three lines. Overall survival differed significantly only between the groups receiving one and two lines of therapy. The median survival in the groups receiving 1, 2, and 3 lines of therapy was 1.25, 1.83 and 2.0 years, respectively; however, the differences between the 1- and 3-line groups, as well as between the 2- and 3-line groups, were statistically insignificant. The ICER was lowest when comparing one versus two lines of therapy and highest when comparing two versus three lines. In all cases, the ICER exceeded the adopted reference WTP threshold of 2,592,000 RUB/year. **Conclusions.** Although strategies involving two and three lines of therapy are associated with a gain in survival, they are characterized by an incremental cost per additional year of life that substantially exceeds the reference WTP threshold. This indicates their limited cost-effectiveness within the adopted evaluation framework. The decision to use these strategies should be made on an individual basis, considering clinical prognostic factors and with an awareness of the substantial financial burden they impose on the healthcare system. These results can be used in funding allocation and drug therapy planning in HCC patients within the domestic healthcare system.

Key words: cost-benefit analysis, hepatocellular carcinoma, healthcare, liver neoplasms, prognosis, reference values, pharmacoeconomics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Vlasova N.A., e-mail: vlasovanad@list.ru

Citation. Vlasova N.A., Eliseeva E.V., Apanasevich V.I., Startsev S.S. Comparative pharmacoeconomic analysis of sequential treatment lines for advanced hepatocellular carcinoma: a real-world clinical practice study. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):81–91. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260308

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) среди злокачественных новообразований печени занимает одно из ведущих мест и характеризуется высокими показателями летальности. Заболеваемость ГЦК утроилась в период с 1975 по 2005 г. и продолжает расти, что во многом обусловлено поздней диагностикой и ограниченными возможностями радикального лечения [1]. Наиболее эффективным методом терапии на ранних стадиях ГЦК остается хирургическое вмешательство, однако у большинства пациентов данное злокачественное новообразование диагностируется на поздних сроках, когда радикальное лечение уже невозможно. У большинства пациентов с неоперабельной прогрессирующей ГЦК однолетняя выживаемость составляет менее 40 %, пятилетняя – менее 10 % [1, 2]. В таких случаях прибегают главным образом к системной медикаментоз-

ной терапии, включающей таргетные препараты и иммуноонкологические средства; первым препаратом такого типа был мультитаргетный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) сорафениб [3]. После первоначального одобрения сорафениба для клинического применения в течение почти десяти лет наблюдался дефицит новых методов лечения [4–6]. Однако, начиная с одобрения для применения в клинике регорафениба [7] в 2017 г., эффективность при терапии ГЦК продемонстрировали еще 5 препаратов, в течение следующих двух лет вошедшие в клиническую практику: ленватиниб [8] и кабозантиниб [9], ингибиторы контрольных точек (ИКТ) пембролизумаб [10] и ниволумаб [11], а также рамуцирумаб – моноклональное антитело к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) 2 типа [12].

С расширением арсенала системных препаратов, доступных для последовательного применения в рамках первой, второй и третьей линий

терапии, возникает необходимость оценки не только клинической, но и экономической эффективности различных терапевтических стратегий. Несмотря на клиническую эффективность препаратов для лечения ГЦК, их стоимость и общая экономическая нагрузка на систему здравоохранения являются значительными. Фармакоэкономический подход позволяет оценить затраты системы здравоохранения с учетом получаемого терапевтического эффекта, выраженного, в том числе, в увеличении продолжительности жизни, а также определить стратегию, сбалансированную по показателю «затраты – эффективность» (cost-effectiveness). Для сопоставления различных терапевтических подходов применяются ключевые показатели: CER («затраты – эффективность»), который оценивает стоимость одного года жизни, и ICER (инкрементный показатель «затраты – эффективность»), демонстрирующий добавочные издержки на единицу улучшения состояния здоровья [13]. В анализе «затраты–полезность» мерой эффективности выступает показатель QALY («годы качественной жизни»), широко используемый в различных странах. Он учитывает не только продолжительность, но и качество жизни пациента, отдавая предпочтение методам лечения, улучшающим самочувствие. Пороговое значение ICER определяется как порог готовности платить (ППП) за единицу клинической пользы для конкретного лекарства и отражает приемлемые затраты на достижение определенного терапевтического результата для конкретной группы пациентов [14]. ППП служит одним из критериев для принятия решений о включении препарата в систему возмещения расходов в таких странах, как Великобритания, Шотландия, США, Канада, Нидерланды, Польша, Ирландия, Бразилия, Таиланд, Австралия и Новая Зеландия. Существуют различные методы определения ППП: метод «стандарта по гемодиализу», «прецедентный анализ» (изучение предыдущих решений), метод оценки теневой цены бюджета и метод ВОЗ, признанный оптимальным [15]. Несмотря на разработанные методики, в Российской Федерации официально установленный ППП отсутствует, что создает трудности для проведения стандартизированных фармакоэкономических оценок, а также для использования ППП в процессе принятия решений, в том числе и при формировании программ государственного финансирования здравоохранения.

В современных международных исследованиях активно изучается экономическая эффективность последовательных линий терапии ГЦК. В ряде метаанализов продемонстрировано, что применение стратегий, включающих комбинирование препаратов (например, атезолизумаба и

бевацизумаба в первой линии), приводит к улучшению показателей выживаемости, но нередко ассоциировано с высокими затратами [16, 17]. В связи с постоянным расширением арсенала препаратов и ростом расходов на лечение, весьма ограниченным объемом знаний о фармакоэкономической эффективности медикаментозной терапии поздних стадий ГЦК актуальность фармакоэкономических исследований, основанных на данных реальной клинической практики, особенно в условиях российского здравоохранения, не вызывает сомнений [18].

Целью данного исследования является сравнительный анализ затрат и эффективности трех стратегий медикаментозного лечения ГЦК (с применением одной, двух и трех линий терапии) на основе данных реальной клинической практики и определение наиболее экономически рациональной стратегии с учетом референтного ППП.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 53 пациентов с поздними стадиями ГЦК, получавших медикаментозное противоопухолевое лечение на территории Сахалинской области в 2019–2023 гг. Дизайн исследования: наблюдательное, ретроспективное, одноцентровое. Критериями включения в исследование являлись верифицированный диагноз нерезектабельной ГЦК, возраст старше 18 лет, получение как минимум одной линии системной лекарственной терапии в указанный период. Критериями исключения служили отсутствие данных о выживаемости, одновременное участие в клинических исследованиях с предоставлением исследуемых препаратов. Сформированы три группы по количеству примененных линий медикаментозного лечения: 37 пациентов получали одну линию терапии (группа 1), 13 – две (группа 2), и 3 – три (группа 3). Каждая линия терапии включала современные препараты, наиболее часто применяемые в России: ИТК (сорафениб, леватиниб, рамуцирумаб), ИКТ (пембролизумаб, ниволумаб), а также комбинированные схемы с использованием локорегионарных методов в отдельных случаях (табл. 1). Проведен фармакоэкономический анализ, заключавшийся в сравнении указанных стратегий системной медикаментозной терапии ГЦК.

Оценка лечения проводилась с позиций государственной системы здравоохранения с учетом российского стандарта оказания медицинской помощи больным с ГЦК, утвержденного приказом Минздравсоцразвития РФ № 161н от 02.03.2016 «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при гепатоцеллюлярном раке

печени», отечественных рекомендаций по медикаментозной терапии ГЦК 2020 г. Российского общества клинической онкологии [19], рекомендаций Европейской ассоциации исследования печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) по лечению ГЦК 2024 г. [20]. В расчет включались только прямые медицинские затраты на лекарственную терапию. Стоимость препаратов определялась на основе зарегистрированных в России цен и курсов валют на момент проведения анализа. Затраты на диагностику, мониторинг и лечение нежелательных явлений не учитывались ввиду ретроспективного характера исследования и неполноты соответствующих данных. Эффективность терапии измерялась в годах общей выживаемости. Данные о выживаемости получены из медицинской документации. Продолжительность жизни пациентов выражалась в годах, а экономические затраты – в российских рублях. Экономическая эффективность каждой стратегии медикаментозной терапии ГЦК оценивалась по величине CER (отношение суммарных затрат к количеству прожитых лет, отражающее стоимость одного года жизни при использовании соответствующей стратегии) и ICER (отношение прироста затрат к приросту эффективности при переходе от одной стратегии к другой).

Показатель CER рассчитывался по формуле «CER = Общая стоимость лечения / Общая продолжительность жизни» и выражался отношением «руб. / годы». Показатель ICER рассчитывался по формуле «ICER = (Затраты 2 – Затраты 1) / (Эффективность 2 – Эффективность 1)» и также выражался отношением «руб. / годы». В качестве показателя затрат мы использовали стоимость проведения линии терапии, для учета затрат на хирургические и интервенционные методы лечения – объединение стоимости последних со стоимостью проведения 1 линии медикаментозной терапии (в качестве допущения). Показателем эффективности служила продолжительность общей выживаемости. На основании величины ICER можно сделать заключение, насколько дороже обходится каждый год жизни при переходе от одной стратегии к другой, а также оценить экономическую эффективность увеличения продолжительности жизни при использовании другой стратегии. Также выполнено сравнение значений CER и ПГП. В отсутствие официально установленного ПГП в нашей стране за ориентир принимали значение, полученное методом ВОЗ, и равное трехкратному валовому внутреннему продукту (ВВП) на душу населения за 2023 г., что при ВВП на душу населения в размере 12 000 долл. США и курсе 72 руб./долл. США составило 2 592 000 руб. [15, 21]. Анализ чувствительности не проводился

ввиду ретроспективного характера исследования и ограниченного объема данных.

Полученная информация была собрана в базе данных с использованием программного продукта Microsoft Excel 2019. Статистическая обработка проводилась при помощи программы с открытым исходным кодом PAST 5.2.2 [22], а также в средах разработки с открытым исходным кодом Jupyter Notebook и Google Colab (язык программирования Python 3.8) с использованием библиотек Pandas, NumPy, SciPy. Непрерывные данные представлены в виде медиан (Me) и значений 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартилей (Me [Q1; Q3]), категориальные – в виде единиц и процентов (долей). Значимость различий между несвязанными непрерывными данными рассчитывалась с использованием U-критерия Манна–Уитни, различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов получили только первую линию терапии ($n = 37$), что было обусловлено высокой частотой начальной диагностики и доступностью препаратов. Среди препаратов, использованных в ходе как первой, так и второй линий терапии, наиболее часто применялись ленаватиниб и сорафениб, из дополнительных методов лечения – химиоэмболизация печеночных артерий (табл. 1).

В ходе проведения второй линии (13 пациентов) лечение назначалось больным с прогрессированием заболевания, где добавлялись или сменялись препараты, включая ИКТ (пембролизумаб, ниволумаб). Третья линия (3 пациента) применялась ограниченно, преимущественно в условиях клинических протоколов. Продолжительность первой, второй и третьей линий терапии значимо не различались. Стоимость проведения первой линии была меньше, чем второй и третьей, в то время как различий по стоимости между второй и третьей линиями не выявлено (табл. 2). Общая стоимость лечения пациентов первой группы и CER также были минимальными, вторая и третья группы по величинам данных показателей не различались. Выживаемость была статистически значимо лучше у пациентов, получавших вторую линию терапии, чем у лиц первой группы; для больных третьей группы отличий не выявлено, что может быть связано с малым размером как всей выборки, так и группы 3 (см. табл. 2).

Суммарная продолжительность жизни пациентов с ГЦК, которые получали одну, две и три линии медикаментозной терапии составила соответственно 658 месяцев (54,8 года), 384 месяца (32 года) и 69 месяцев (5,8 года). Наибольший

Таблица 1. Характеристики лечения ГЦК (случаи применения)

Table 1. Characteristics of hepatocellular carcinoma treatment (application cases)

Препарат (метод)	Первая линия, $n = 37$	Вторая линия, $n = 13$ *	Третья линия, $n = 3$
Ленватиниб	13	6	1
Рамуцирумаб	0	0	1
Регорафениб	0	5	3
Сорафениб	19	6	2
Атезолизумаб + бевацизумаб	4	5	0
Пембролизумаб	0	2	0
Ниволумаб	0	0	2
Хирургическое лечение	1	2	1
Трансартерияльная химиоэмболизация	7	3	2

Примечание. У пациентов второй линии под кодами 1, 5, 6 применялась терапия ленватинибом и пембролизумабом, под кодами 2, 8, 9, 10, 13 – регорафенибом и сорафенибом, под кодами 3, 11 – ленватинибом с комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб, под кодами 4, 7 – регорафенибом с комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб, под кодом 12 – сорафенибом с комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб; у пациентов третьей линии под кодом 1 применялась терапия ленватинибом, рамуцирумабом и регорафенибом, под кодами 2 и 3 – регорафенибом, сорафенибом и ниволумабом.

Таблица 2. Стоимость, продолжительность лечения и выживаемость при использовании первой, второй и третьей линий медикаментозного лечения ГЦК

Table 2. Treatment cost, duration and survival outcomes for one-, two-, and three-line therapies of hepatocellular carcinoma

Показатель	Линия терапии			p		
	Первая ($n = 37$)	Вторая ($n = 13$)	Третья ($n = 3$)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Общая стоимость лечения, руб.						
Каждой отдельной линии	539 833 [239 220; 1 069 916]	1 523 895 [1 122 870; 3 092 623]	1 864 575 [833 160; 4 102 065]	0,0001	0,049	0,955
Всей стратегии лечения	539 833 [239 220; 1 069 916]	2 243 415 [1 411 928; 4 294 281]	5 663 505 [2 978 213; 6 357 479]	0,0001	0,008	0,162
Длительность лечения, месяцы	6 [3; 13]	8,5 [7; 17]	5 [3; 11]	0,152	0,688	0,369
Выживаемость, годы	1,25 [0,67; 1,75]	1,83 [1,25; 3,25]	2,00 [1,71; 2,17]	0,024	0,157	1,0
CER, руб./год	478 440 [358 830; 793 224]	1 479 365 [1 037 303; 1 732 056]	2 724 634 [2 106 870; 3 361 201]	0,0003	0,006	0,106

прирост затрат (в расчете на одного пациента), а также эффекта (увеличение выживаемости) наблюдался при сравнении первой и третьей линий терапии. Показатель ICER был минимальным при сопоставлении одной и двух линий терапии, максимальным при сравнении двух и трех линий лечения (табл. 3). Во всех случаях показатель ICER превышал ППП, принятый за референтный (2 592 000 руб./год).

Обсуждение

Проведенное фармакоэкономическое исследование, основанное на данных реальной клинической практики, демонстрирует, что стратегии последовательного применения двух или трех линий лекарственной терапии на поздних стадиях ГЦК сопряжены со значительным увеличением затрат. Полученные нами результаты в целом согласуются с данными международных исследований. Благодаря существенному прогрессу в области системной терапии, включающей ИТК (сорафениб, ленватиниб), а также ИКТ (например, атезолизумаб), медикаментозная терапия в настоящее время стала основным методом лечения неоперабельных стадий ГЦК [23]. Большие затраты на исследования и разработки новых препаратов привели к общему росту расходов на противоопухолевую терапию, которая может не покрываться национальным медицинским страхованием. Как одно из следствий, это привело к снижению экономической эффективности лечения различных злокачественных новообразований даже в странах с высоким уровнем дохода [24].

В систематическом обзоре S.C. Yuen et al. подчеркивается, что, хотя комбинация атезолизумаба и бевацизумаба демонстрирует превосходную клиническую эффективность в первой линии, ее экономическая эффективность сильно варьирует в зависимости от страны и установленного ППП [25]. В нашем исследовании данная комбинация также применялась, однако ее вклад в общую стоимость и эффективность в рамках стратегий из нескольких линий требует дальнейшего изучения на более крупных выборках. В исследовании C. Sherrow et al. предпринята попытка охарактеризовать экономическую эффективность современной системной терапии ГЦК в рамках непрерывного лечения. Наиболее экономически эффективным методом лечения первой и второй линии оказалась терапия ИТК, за которой следует ИКТ. При сравнении разных вариантов терапии ИКТ пембролизумаб проявил себя как несколько более эффективный с точки зрения затрат, чем ниволумаб: основанные на пембролизумабе пути G и C имеют самую высокую и вторую по величине

Таблица 3. Сравнение экономических характеристик различных стратегий медикаментозного лечения ГЦК

Table 3. Comparison of economic profiles of different drug treatment strategies for hepatocellular carcinoma

Сравниваемые линии	Прирост затрат, руб./год	Прирост эффекта, годы	ICER
1 и 2	1 703 582	0,58	2 937 210
1 и 3	5 123 672	0,75	6 831 563
2 и 3	3 420 090	0,17	20 118 177

чистую выгоду при пороговом значении ППП в 300 000 долларов США в год. При рассмотрении вариантов ИТК второй линии регорафениб представляется несколько более эффективным с точки зрения затрат, чем ленватиниб или сорафениб в качестве терапии первой линии [26]. Примечательно, что ни одна из изученных схем лечения не была бы признана экономически эффективной исходя из порогового значения ППП в США в диапазоне 100 000 – 150 000 долл. США/QALY, и все соответствующие расчетные значения ICER превышали этот порог [27]. Кроме того, согласно данным N.A. Azimi и H.G. Welch, исследователи, как правило, выступали против внедрения метода лечения, если ICER превышал 166 000 долл. США/QALY, и имелась неопределенность в отношении экономической эффективности, если ICER находился в диапазоне 61 500 – 166 000 долл. США/QALY. Тем не менее многие противоопухолевые препараты активно применяются, несмотря на превышение этого порога.

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Фармакоэкономический анализ продемонстрировал различия в затратах и клиническом эффекте между стратегиями лекарственного лечения ГЦК, применяемыми последовательно в одной, двух и трех линиях терапии. Стратегии последовательного применения двух или трех линий лекарственной терапии при поздних стадиях ГЦК сопряжены со значительным увеличением затрат, а инкрементальная стоимость каждого дополнительного года жизни превышает установленный референтный ППП. Благодаря прогрессу в области системной терапии, медикаментозное лечение стало основным

методом курации неоперабельных стадий ГЦК, однако, как показал наш анализ, этот прогресс имеет высокую экономическую цену. Кумулятивная стоимость лечения возрастает в несколько раз при добавлении последующих линий терапии (см. табл. 2), что создает существенную нагрузку на систему здравоохранения. Наши расчеты приводят к выводу, аналогичному сделанному С. Sherrow et al.: формально, с позиций фармакоэкономического анализа, основанного на выбранном ПГП (2,59 млн руб./год), переход к двум и трем линиям терапии является экономически неэффективным, так как стоимость каждого дополнительного года жизни оказывается выше приемлемого порога [26]. Инкрементальная стоимость добавления третьей линии к уже проведенным двум является чрезвычайно высокой (ICER = 20,1 млн руб./год жизни), что делает этот шаг наиболее экономически неоправданным с точки зрения формального анализа. Данный результат, однако, следует интерпретировать с крайней осторожностью из-за очень малого размера группы с тремя линиями терапии ($n = 3$). Таким образом, хотя стратегия с двумя линиями терапии и обеспечивает статистически значимый прирост медианы выживаемости на 7 месяцев (с 1,25 до 1,83 года), достигается это за счет увеличения стоимости лечения более чем в 4 раза и при инкрементальных затратах, превышающих ПГП, что делает ее добавление экономически неэффективным с позиций строгой фармакоэкономической оценки, основанной на выбранном ПГП.

Анализируя результаты настоящего исследования в контексте зарубежных данных [25–28], следует отметить, что наше исследование эмпирически подтверждает общемировую дилемму современной онкологии: достижение клинического результата в виде увеличения выживаемости сопряжено с непропорционально высокими финансовыми затратами, которые часто не укладываются в рамки формальной экономической эффективности. Необходимость строгой методологии, продемонстрированная в ходе нашего анализа, является критически важной для получения достоверных выводов. Следовательно, решение о применении второй и третьей линий терапии при лечении далеко зашедших стадий ГЦК должно приниматься не только на основе формальных фармакоэкономических расчетов, но в рамках более широкого обсуждения клинической целесообразности, доступных ресурсов и этических принципов оказания помощи, с обязательным учетом индивидуальных прогностических факторов пациента [25].

Для формирования более обоснованных рекомендаций необходимы дальнейшие проспективные исследования с большей выборкой, учетом затрат на сопутствующие медицинские услуги и оценкой качества жизни пациентов (QALY). Так, в сравнительном исследовании лenvатиниба и сорафениба при лечении нерезектабельной ГЦК разработана модель частичной выживаемости для оценки экономической эффективности терапии на протяжении жизни и с учетом общих расходов на здравоохранение [29]. Дополнительные затраты составили 3827 долл. США, а дополнительные годы жизни и QALY – 0,27 и 0,23 соответственно для лenvатиниба и сорафениба, что указывает на экономическую эффективность терапии лenvатинибом. По сравнению с лучшей поддерживающей терапией, средняя стоимость лечения сорафенибом находится в диапазоне 101 399–224 914 долл. США/QALY [30]. Средняя стоимость терапии регорафенибом выше (201 797–268 506 долл. США/QALY), в то время как для кабозантиниба она составляет 1 040 675 долл. США/QALY [31, 32]. Для всех препаратов стоимость лечения находится выше порогового значения ПГП, но исключением является сорафениб с регулируемой дозой, стоимость которого составляет 45 585 долл. США/QALY [33]. Хотя снижение дозы сорафениба по сравнению со стандартной официально не оценивалось в проспективных исследованиях, по результатам ретроспективного исследования стоимость лечения также была меньше без значимого влияния на общую выживаемость. Аналогичным образом, режимы дозирования, основанные на массе тела, могут быть более экономичными при сохранении клинической эффективности ИКТ [34, 35]. Данные результаты коррелируют с мировыми тенденциями, где комбинированные и последовательные схемы терапии обеспечивают наибольшую пользу при оптимальном распределении ресурсов [36].

Важным аспектом, не учтенным в нашем анализе, является влияние на экономическую эффективность персонализированных подходов к лечению, основанных на молекулярно-генетических характеристиках опухоли. Так, технологии секвенирования нового поколения позволили получить детальную молекулярную характеристику типов этих злокачественных новообразований, что может сыграть решающую роль в выборе оптимального метода лечения. Например, нарушения пути WNT/ β -катенин и повреждения TP53 распространены при ГЦК и указывают на взаимоисключающие молекулярные подгруппы. Мутации, активирующие путь PI3K/mTOR, были ассоциированы с неудовлетворительными результатами лечения пациентов, получавших сорафениб. Напротив,

мутации, которые, как предполагалось, активируют путь WNT, были связаны с врожденной устойчивостью к ИКТ, что исключало применение ниволумаба или пембролизумаба. Определение молекулярных подтипов ГЦК позволяет обоснованно подойти к выбору более эффективной терапии, потенциально повышая ее экономическую отдачу [37]. Внедрение подобных методов в клиническую практику является перспективным направлением для оптимизации затрат.

Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования является небольшой размер выборки, особенно в группе пациентов, получивших три линии терапии ($n=3$), что не позволяет делать статистически надежные выводы об эффективности и затратности этой стратегии и требует проверки на более крупных когортах. Ретроспективный дизайн исследования мог привести к смещениям отбора. В анализ не были включены затраты на лечение нежелательных явлений и сопроводительную терапию, что может приводить к занижению общей стоимости лечения. Использование в качестве показателя эффективности общей выживаемости, а не QALY, упрощает анализ, но не учитывает влияние лечения на качество жизни пациентов. Наконец, расчеты основаны на конкретных региональных данных и ценах, и их экстраполяция на всю систему здравоохранения России требует определенных допущений.

Заключение

Несмотря на ограничения, проведенное исследование вносит определенный вклад в понимание экономических аспектов лечения ГЦК в России. Высокий уровень экономического бремени, связанного с медикаментозной терапией ГЦК, указывает на сохраняющуюся потребность в более эффективных методах лечения этой категории пациентов, включая пациент-ориентированные подходы. Проведенный нами фармакоэкономический анализ показал, что стратегии лекарственного лечения ГЦК различаются по соотношению затрат и эффективности. Стратегии с двумя и тремя линиями терапии, хотя и ассоциированы с приростом выживаемости, характеризуются инкрементальной стоимостью дополнительного года жизни, существенно превышающей референтный ППП. Это указывает на их ограниченную экономическую приемлемость в рамках принятой методологии оценки. Решение об их применении должно приниматься индивидуально, с учетом клинических прогностических факторов и с осознанием высокой финансовой

нагрузки на систему здравоохранения. Для формирования более надежных выводов необходимы проспективные исследования на более крупных выборках с включением анализа затрат на лечение нежелательных явлений и оценки качества жизни. Внедрение официального ППП в России стало бы важным шагом для стандартизации фармакоэкономических оценок и обоснования управленческих решений в здравоохранении. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации схем лечения и планирования финансирования терапии пациентов с ГЦК.

Список литературы / References

1. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., Schwartz M., Chen P.J., Kudo M., Johnson P., Wagner S., Orsini L.S., Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Intl.* 2015;35(9):2155–2166. doi: 10.1111/liv.12818
2. Wang L., Peng Y., Qin S., Wan X., Zeng X., Li S., Liu Q., Tan C. First-line systemic treatment strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE.* 2023;18(4):e0279786. doi: 10.1371/journal.pone.0279786
3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(4):378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857
4. Cainap C., Qin S., Huang W.T., Chung I.J., Pan H., Cheng Y., Kudo M., Kang Y.K., Chen P.J., Toh H.C., Gorbunova V., Eskens F.A., Qian J., McKee M.D., Ricker J.L., Carlson D.M., El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(2):172–179. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3298
5. Zhu A.X., Rosmorduc O., Evans T.R., Ross P.J., Santoro A., Carrilho F.J., Bruix J., Qin S., Thuluvath P.J., Llovet J.M., Leberre M.A., Jensen M., Meinhardt G., Kang Y.K. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(6):559–566. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7746
6. Connell L.C., Harding J.J., Abou-Alfa G.K. Advanced hepatocellular cancer: the current state of future research. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2016;17(8):43. doi: 10.1007/s11864-016-0415-3
7. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J.,

- Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Han G.; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(1):56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
8. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jasssem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(12):1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
9. Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klumpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(1):54–63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002
10. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M.; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940–952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6
11. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H., Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(25):2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
12. Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., Assenat E., Brandi G., Pracht M., Lim H.Y., Rau K.M., Motomura K., Ohno I., Merle P., Daniele B., Shin D.B., Gerken G., Borg C., Hiriart J.B., Okusaka T., Morimoto M., Hsu Y., Abada P.B., Kudo M.; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282–296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012;5(4):3–8.
- Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methodology of «cost-efficiency» analysis in pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacology and Pharmacoeconomics*. 2012;5(4):3–8. [In Russian].
14. Кожанова И.Н. Аналитическая оценка значения порога готовности платить как коэффициента для оценки инкрементальных значений при проведении фармакоэкономического анализа. *ВОИЗ*. 2017;(1):27–33.
- Kojanova I.N. Analytical evaluation of the value of the threshold of willingness to pay as a factor for assessment of inflammatory values in pharmacoeconomic analysis. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya = Organization and Informatization of Health Care*. 2017;(1):27–33. [In Russian].
15. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» для Российской системы здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):367–376. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071
- Teptsova T.S., Musina N.Z., Omelyanovsky V.V. Evaluation of the reference value of the incremental indicator «cost-efficiency» for the Russian health care system. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacology and Pharmacoeconomics*. 2020;13(4):367–376. [In Russian]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071
16. Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2021;32(6):801–805. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.014
17. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Dureux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., Li D., Verret W., Xu D.Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Wang Y., Lim H.Y., Zhu A.X., Cheng A.L. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745
18. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Lencioni R., Koike K., Zucman-Rossi J., Finn R.S. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3
19. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В.,

Мороз Е.А., Петкау В.В., Погребняков И.В., Pokataev И.А. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. *Злокачеств. опухоли*. 2024;14(3S2):358–403. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-17

Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Ledin E.V., Medvedeva B.M., Moiseenko F.V., Moroz E.A., Petkau V.V., Pogrebnyakov I.V., Pokataev I.A. Malignant tumors of the liver and biliary system. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*. 2024;14(3S2):358–403 [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-17

20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2025;82(2):315–374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028

21. Marseille E., Larson B., Kazi D.S., Kahn J.G., Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull. World Health Organ.* 2015;93(2):118–124. doi: 10.2471/BLT.14.138206

22. Hammer Ø., Harper D.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol. Electron.* 2001;4(1):9.

23. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado Á., Kelley R.K., Galle P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol.* 2022;76(3):681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018

24. Verma V., Sprave T., Haque W., Simone C.B., Chang J.Y., Welsh J.W., Thomas C.R. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer.* 2018;6(1):128. doi: 10.1186/s40425-018-0442-7

25. Yuen S.C., Amaefule A.Q., Kim H.H., Owoo B.V., Gorman E.F., Mattingly T.J. 2nd. A systematic review of cost-effectiveness analyses for hepatocellular carcinoma treatment. *Pharmacoecon. Open.* 2022;6(1):9–19. doi: 10.1007/s41669-021-00298-z

26. Sherrow C., Attwood K., Zhou K., Mukherjee S., Iyer R., Fountzilas C. Sequencing systemic therapy pathways for advanced hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Liver Cancer.* 2020;9(5):549–562. doi: 10.1159/000508485

27. Bae Y.H., Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2014;20(11):1086–1092. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.11.1086

28. Bonafede M.M., Korytowsky B., Singh P., Cai Q., Cappell K., Jariwala-Parikh K., Sill B., Parikh N.D. Treatment patterns and economic burden by lines of therapy among patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic cancer therapy. *J. Med. Econ.* 2020;51(1):217–226. doi: 10.1007/s12029-019-00230-z

29. Kobayashi M., Kudo M., Izumi N., Kaneko S., Azuma M., Copher R., Meier G., Pan J., Ishii M., Ikeda S. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *J. Gastroenterol.* 2019;54(6):558–570. doi: 10.1007/s00535-019-01554-0

30. Motevalli M.H., Peiravian F., Taheri S. Cost-effectiveness of Sorafenib for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Pharm. Pharm. Res. Open Access J.* 2018;1(1):14–21. doi: 10.1016/j.jval.2018.09.251

31. Shlomai A., Leshno M., Goldstein D.A. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib-A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(11):e0207132. doi: 10.1371/journal.pone.0207132

32. Parikh N.D., Singal A.G., Hutton D.W. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2017;123(19):3725–3731. doi: 10.1002/ncr.30863

33. Soto-Perez-de-Celis E., Aguiar P.N., Córdón M.L., Chavarri-Guerra Y., Lopes G.L. Cost-effectiveness of cabozantinib in the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019;17(6):669–675. doi: 10.6004/jncn.2018.7275

34. Goldstein D.A., Gordon N., Davidescu M., Leshno M., Steuer C.E., Patel N., Stemmer S.M., Zer A. A pharmacoeconomic analysis of personalized dosing vs fixed dosing of pembrolizumab in firstline PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2017;109(11). doi: 10.1093/jnci/djx063

35. Mukherjee S., Ibrahim S., Machiorlatti M., Roman D., Saleem R., Hassan A., Baxley A., Vesely S., Aljumaily R. Personalized dosing versus fixed dosing of immune checkpoint inhibitors: a cost analysis study. *Am. J. Ther.* 2018;25(6):e767–e768. doi: 10.1097/MJT.0000000000000774

36. Nakamura Y., Hirooka M., Hiraoka A., Koizumi Y., Yano R., Morita M., Okazaki Y., Imai Y., Ohama H., Hirooka K., Watanabe T., Tada F., Yoshida O., Tokumoto Y., Abe M., Hiasa Y. Survival Improvements in advanced hepatocellular carcinoma with sequential therapy by era. *Cancers (Basel).* 2023;15(21):5298. doi: 10.3390/cancers15215298

37. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., Shia J., Hechtman J.F., Kundra R., El Dika I., Do R.K., Sun Y., Kingham T.P., D'Angelica M.I., Berger M.F., Hyman D.M., Jarnagin W., Klimstra D.S., Janjigian Y.Y., Solit D.B., Schultz N., Abou-Alfa G.K. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(7):2116–2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293

Сведения об авторах:

Власова Надежда Андреевна, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6126-1253, e-mail: yeliseeff23@gmail.ru

Апанасевич Владимир Иосифович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0808-5283; e-mail: oncolog2222@mail.ru

Старцев Сергей Станиславович, ORCID: 0009-0003-0749-0778; e-mail: sakhstar2010@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda A. Vlasova, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru

Ekaterina V. Eliseeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6126-1253;

e-mail: yeliseeff23@gmail.ru

Vladimir I. Apanasevich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0808-5283;

e-mail: oncolog2222@mail.ru

Sergei S. Startsev, ORCID: 0009-0003-0749-0778, e-mail: sakhstar2010@mail.ru

Поступила в редакцию 16.07.2025

После доработки 25.03.2026

Принята к публикации 29.04.2026

Received 16.07.2025

Revision received 25.03.2026

Accepted 29.04.2026