

На сегодняшний день лейпрорелин является хорошо изученным и широко применяющимся аналогом лютеинизирующего релизинг-гормона для лечения рака предстательной железы. Несмотря на относительно одинаковую эффективность различных препаратов, современные требования к кастрационной терапии подразумевают максимально низкое и стойкое снижение уровня сыровоточного тестостерона. Ряд исследований продемонстрировал зависимость выживаемости пациентов от уровня снижения тестостерона в процессе лечения и отсутствия спонтанных подъемов тестостерона.

С учетом этих требований наиболее эффективным представляется использование депо-формы лейпрорелина — Элигарда, показавшего свою безопасность и эффективность при использовании как 1-месячной, так и 3- и 6-месячной формы. В статье J. Wex и соавт. подчеркивается существенный экономический эффект от применения 6-месячной формы Элигарда с учетом более низкой стоимости и меньшего числа необходимых визитов пациентов к врачу. Несомненное достоинство также заключается в достижении лучшего качества жизни больных, для которых с психологической точки зрения легче переносить более редкие инъекции препарата. Таким образом, применение 6-месячной формы Элигарда является предпочтительным подходом в лечении распространенного рака предстательной железы с учетом индивидуальных характеристик каждого отдельного пациента.

В.Б. Матвеев

Применение 1-, 3- и 6-месячных лекарственных депо-форм лейпрорелина ацетата в гормональной терапии рака предстательной железы в 9 европейских странах: обзор доказательств и экономическая оценка

Jaro Wex¹, Manpreet Sidhu², Isaac Odeyemi², Ahmed M Abou-Setta¹, Peny Retsa², Bertrand Tombal³

¹PharmArchitecture Limited, Лондон, Великобритания;

²Астеллас Фарма Юроп Лтд., Чертси, Великобритания;

³Cliniques Universitaires Saint-Luc, Брюссель, Бельгия

Контакты: jaro.wex@pharmarchitecture.com

Введение. Лейпрорелин — хорошо известный агонист лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, используемый в терапии рака предстательной железы (РПЖ) первой линии. В связи с тем, что использование различных лекарственных форм и режимов дозирования влечет определенные материальные расходы, целью нашего исследования являлась оценка эффективности, безопасности и стоимости применения различных лекарственных форм и режимов дозирования в 9 европейских странах: Австрии, Бельгии, Чешской Республике, Венгрии, Италии, Латвии, Нидерландах, Польше, Португалии.

Материалы и методы. В результате поиска в базах данных было выявлено 13 клинических исследований с применением лейпрорелина, применяемого в формах для введения 1 раз в месяц (1 М), 1 раз в 3 мес (3 М) и 1 раз в 6 мес (6 М). По всем 3 формам сравнивали только те данные о применении лейпрорелина с системой доставки Атригель, которые характеризовались одинаковой эффективностью, безопасностью и соблюдением предписанного режима терапии. Был проведен анализ минимизации затрат с учетом расходов на лечение препаратом Элигард, консультации специалистов, а также диагностику сроком до 12 мес последующего наблюдения. Анализ был проведен для органов государственного здравоохранения.

Результаты. В выборке пациентов «все пациенты, начавшие получать лечение», уровень тестостерона которых составил ≤ 50 нг/дл после лечения препаратом Элигард в формах 1 М (93,3 %), 3 М (98,3 %) и 6 М (97,3 %), существенного различия не наблюдалось ($p > 0,05$). Также сопоставимыми были профили нежелательных явлений этих 3 форм. В целом форма 6 М была наименее дорогостоящей; средние общие годовые затраты составили от 788 евро (Бельгия) до 1839 евро (Португалия). Вариант использования формы 3 М был более дорогостоящим, затраты на него превышали таковые при применении формы 6 М на 2,5 % (Венгрия) — 37,6 % (Бельгия); использование формы 1 М было наиболее дорогостоящим при увеличении расходов на 15,5 и 151,6 % в сравнении с формой 6 М для этих стран соответственно. Форма 3 М была дешевле в сравнении с формой 1 М на 11,2–45,3 %. Общая сумма затрат была связана с частотой визитов для введения препарата и проведения мониторинга. Для лечения с применением формы 1 М потребовалось 12 визитов, формы 3 М — от 4,4 до 4,8 визита и формы 6 М — от 2,1 до 2,3 визита. До 50 % дополнительных визитов может финансироваться из сэкономленных средств, полученных в результате перевода соответствующих пациентов с форм 1 М и 3 М на форму 6 М. Полученные результаты одномерных и вероятностных анализов чувствительности были стабильными.

Вывод. Формы препарата Элигард обеспечивают сопоставимую эффективность и безопасность, однако различные режимы дозирования препарата требуют различной частоты посещения лечебного учреждения пациентами. Лекарственная форма 6 М обеспечивает наибольшую экономию средств и должна рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения соответствующих пациентов в Европе.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, андроген, лейпрорелин, Элигард, экономическая эффективность

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ), являющийся наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием среди взрослого мужского населения большинства европейских стран, составил в 2012 г. 29,8 % всех новых случаев онкологических заболеваний у мужчин при ежегодном выявлении 417 тыс. новых случаев. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 96,0 на 100 тыс. мужчин [1, 2], 5-летняя распространенность заболевания в совокупности составила 1 млн 525 тыс. 795 случаев [3]. РПЖ остается 3-й ведущей причиной смерти мужчин от онкологического заболевания (9,1 %) после рака легких и рака прямой и ободочной кишки [4]. Благодаря более раннему выявлению заболевания и доступности инновационных методов лечения заболеваемость метастатическим РПЖ составила менее 2 % пациентов [5, 6]. Тем не менее снижается эффективность лечения, и имеются сведения о том, что даже среди тех пациентов, которые первоначально ответили на лечение, у 40 % наблюдается рецидив заболевания [7, 8].

Проводимое в настоящее время лечение лютеинизирующего гормона рилизинг-гормоном (ЛГРГ), применяемое в течение более 15 лет, является преобладающей формой гормональной терапии (ГТ) и стало стандартом лечения метастатического РПЖ [9, 10]. Исторически ГТ завершалась хирургической двусторонней орхиэктомией. Этот метод считается «золотым стандартом», с которым сравниваются все другие методы снижения уровня тестостерона [9]. Однако последствия данного лечения необратимы и могут нести непреднамеренную эмоциональную и психологическую нагрузку для пациентов [11]. Важно отметить, что, влияя на качество жизни пациентов, орхиэктомия не имеет никакого преимущества перед агонистами ЛГРГ [12]. Действительно, в ходе экономического исследования, проведенного в Японии, были получены данные о качестве жизни пациентов с поправкой на неблагоприятные последствия орхиэктомии [13]. ГТ получила развитие в качестве стандартного варианта лечения пациентов с распространенным РПЖ, особенно в качестве адъювантной терапии для пациентов, впервые получающих лучевую терапию (ЛТ) [14], а также для пациентов с местно-распространенным заболеванием [15] в виде монотерапии или адъювантного и неоадъювантного лечения. В настоящее время ГТ также используется для лечения РПЖ на ранних стадиях и в случае биохимического рецидива после радикального лечения [16]. Благодаря обратимости связанных с лечением изменений после прекращения лечения агонисты ЛГРГ все чаще используются для более коротких периодов лечения пациентов с биохимическим рецидивом независимо от распространения и в качестве неоадъювантной или адъювантной терапии наряду с радиотерапией или простатэктомией

[17]. Кроме того, имеются данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) — РКИ (1b), свидетельствующие о том, что немедленное начало подавления тестостерона снижает риск прогрессирования заболевания и улучшает общую выживаемость [9, 18].

Европейская ассоциация урологов рекомендует применение ГТ с использованием агонистов ЛГРГ в качестве терапии 1-й линии пациентов как с клиническими проявлениями заболевания, так и не имеющих симптомы на поздних стадиях заболевания, а также пациентов с местно-распространенным заболеванием наряду с ЛТ, и в тех случаях, когда радикальное лечение не рекомендуется или когда проведение такого лечения не представляется возможным [9, 19]. В отношении локализованного заболевания рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность 3 методов лечения — радикальной простатэктомии (РПЭ), ЛТ и гормональной терапии (ГТ), — не проводились, и по имеющимся данным не было подтверждено превосходство одного метода над другим [20]. По этой причине учет предпочтений пациентов относительно метода лечения и клинических данных, касающихся возраста пациентов и прогнозируемых/биологических характеристик, очень важны в определении терапии выбора у пациентов с локализованным РПЖ [21, 22].

Для удовлетворения клинических потребностей и предпочтений пациента были разработаны инновационные депонированные лекарственные формы ЛГРГ, что привело к заметному уменьшению необходимого объема препарата по сравнению с лекарственными формами для ежедневного введения [23]. Недавно на европейском рынке появились более современные депонированные лекарственные формы лейпрорелина ацетата более длительного действия с устойчивым эффектом до 6 мес. Лейпрорелин также доступен в полимерной системе доставки в виде препарата Элигард (лейпрорелин) с системой доставки Атригель®. Система доставки Атригель® состоит из биodeградирующего полимера, растворенного в биологически совместимом растворителе с получением жидкого геля. Перед инъекцией систему доставки смешивают с лейпрорелином, его вводят подкожно, и при этом образуется твердый круглый имплантат в месте введения [24, 25]. Со временем этот депонированный лейпрорелин распадается, высвобождая лекарственное средство, что обеспечивает непрерывное поступление лейпрорелина ацетата. В предшествующих депонированных лекарственных формах лейпрорелина лиофилизированные микросферы (10–30 мм) лейпрорелина использовались в качестве системы доставки лекарств [26]. Микросферы лейпрорелина содержат действующее вещество в биodeградирующих, высоколипофильных синтетических полимерных микросфе-

рах [27, 28]. Однако одна относительно крупная сфера, образуемая системой Атригель, имеет меньшую по площади поверхность, которая защищает лейпрорелина ацетат от распада на поверхности.

Преимущество препарата Элигард по сравнению с обычными депонированными препаратами более короткого действия сделало его потенциальным стандартом лечения пациентов, подходящих для ГТ. В настоящее время в Европе препарат Элигард, который содержит в 2 раза больше лейпрорелина, чем другие препараты на основе лейпрорелина, доступен на рынке в 3 депонированных лекарственных формах с дозировками 7,5; 22,5 и 45 мг с интервалами для введения 1 раз в месяц (1 М), 1 раз в 3 мес (3 М) и 1 раз в 6 мес (6 М) соответственно. В ходе опроса 77 % урологов заявили, что они предпочитают использовать лекарственную форму пролонгированного действия 6 М, а не лекарственную форму более короткого действия [29]. Предпочтения пациентов в выборе лекарственных форм с различными режимами дозирования также имеют значение. В проведенном во Франции исследовании местно-распространенного и метастатического РПЖ все пациенты, получившие лечение препаратом Элигард в формах 3 М и 6 М, показали улучшение после применения формы 6 М по сравнению с формой 3 М [30]. Даже если преимущество формы 3 М агониста ЛГРГ, по сообщению пациента, заключалось в высоком, удовлетворяющем требованиям качестве медицинского наблюдения, преимущество формы 6 М состояло в гибкости графика и отсутствии беспокойства по поводу состояния болезни сроком до 6 мес. Преимущества депонированной лекарственной формы 6 М, сообщенные пациентами, включали уменьшение беспокойства, снижение эмоциональной нагрузки, улучшенную гибкость графика, снижение частоты введения препарата, повышение комфортности, более редкие посещения врача, уменьшение реакции в области введения, снижение стоимости, меньшее число пропущенных визитов к врачу и, теоретически, снижение риска обострения [31]. Продолжительный период между введениями лейпрорелина в форме 6 М стал главной причиной, по которой урологи Германии приняли решение о назначении формы 6 М для ГТ [32]. По словам врачей, принимавших участие в исследовании, пользу из менее частого введения препарата могут извлечь пациенты со стабильным заболеванием, пациенты, которые вынуждены совершать поездки, или те, кто испытывает трудности, добираясь в лечебное учреждение.

Наличие 3 различных форм препарата Элигард позволяет добиться большей гибкости в удовлетворении клинических потребностей и предпочтений пациентов. Также предлагается оценить относительную

эффективность и экономическую эффективность лекарственных форм для помощи врачам в принятии клинических решений и для информирования о распределении ресурсов на уровне системы здравоохранения [33]. Ожидалось, что менее частое введение лейпрорелина, аналогичное форме 6 М, могло быть более эффективным с экономической точки зрения. Наличие новых депонированных лекарственных форм лейпрорелина, а также использование других фармацевтических препаратов (в различной дозировке) в клинической практике подчеркивает важность оценки относительной эффективности и относительных расходов при различных методах лечения лейпрорелином. Последние нормативные документы, принятые в США, в корне изменили растущую тенденцию назначения урологами лечения агонистами ЛГРГ, повлияв на финансирование этого метода лечения [34], указывая, что выбор медицинской или хирургической кастрации у пациентов с РПЖ, по-видимому, непосредственно связан со схемами возмещения. Поэтому очень важно, чтобы относительное соотношение цены и качества различных методов лечения стало основой для выбора рекомендаций.

В европейских странах нет доступного плана единовременных платежей и каждая система здравоохранения функционирует как отдельное юридическое лицо, правила которого часто заметно отличаются от других юридических лиц. Также пациенты получают лечение в различных условиях (стационар, амбулаторная клиника, первичная медицинская помощь), которые неотъемлемо связаны с различными затратами. Кроме того, расходы на медицинские услуги и лекарства могут значительно отличаться. На основании результатов недавнего анализа экономической эффективности было показано, что, несмотря на высокую стоимость 1 инъекции, использование препарата Элигард 45 мг в форме 6 М экономически выгодно для системы здравоохранения Германии [35]. На основании результатов анализа было выявлено, что форма 6 М является наиболее экономичным вариантом лечения при условии учета 2 основных статей расходов: стоимости используемых препаратов и стоимости посещения клиники. Так как применение ГТ в значительной степени влияет на бюджет здравоохранения, мы стремились установить относительную эффективность и стоимость лечения этих 3 форм в 9 европейских странах: Австрии, Бельгии, Чешской Республике, Венгрии, Италии, Латвии, Нидерландах, Польше, Португалии. В целях улучшения обобщаемости результатов страны были выбраны с учетом географических различий (Восток и Запад), размера (малые и большие страны), систем финансирования (обязательное медицинское страхование и финансирование за счет налогов) и дохода на душу населения.

Методы**Клиническое подтверждение**

С целью поиска исследований с применением депонированных лекарственных форм лейпрорелина ацетата 1 М, 3 М и 6 М для лечения РПЖ в сентябре 2012 г. был проведен систематический поиск по основным базам данных (MEDLINE, EMBASE и Cochrane). Принимались во внимание все дозировки препарата (т. е. дозировки 3,75; 7,5; 11,25; 22,5 и 45 мг). Поиск по терминам [(предстательная железа ИЛИ простата) И (рак ИЛИ карцинома) И (лейпролид ИЛИ лейпрорелин ИЛИ Элигард)] без применения каких-либо фильтров дал 754 результата; двое авторов (J. Wex и A. Abou-Setta) данной статьи изучили опубликованные резюме на соответствие критериям поиска. Исключали отдельные описания клинических случаев и исследования, в которых не определяли уровни тестостерона на 28-й день/1 мес и по завершении лечения с использованием пороговых величин 20 и 50 нг/дл. Полные тексты обнаруженных в результате поиска 49 статей были изучены по крайней мере одним из авторов данной статьи. В результате проведенного анализа было выявлено 12 исследований, в которых описано проведение 13 сравнительных анализов: 1 рандомизированное исследование по сравнению лейпрорелина с другим агонистом ЛГРГ [36], 9 проспективных исследований серии случаев [16, 24, 37–43] и 3 ретроспективных исследования серии случаев (табл. 1) [44, 45]. Обзор справочной литературы не дал информации о наличии других отчетов по данной тематике. Форма 1 М использовалась в 5 исследованиях, форма 3 М — в 6 исследованиях и 6 М — в 2 исследованиях. Только в 4 из всех найденных исследований были сведения об уровне тестостерона, измеренном на 28-й день и по завершении лечения, и в обоих случаях он составил 20 и 50 нг/дл. Так как в остальных исследованиях была неполная отчетность, сравнение эффективности не проводили. Кроме того, при сравнении частоты кастрации на 28-й день лечения при одних и тех же режимах дозирования, но с применением различных препаратов лейпрорелина препарат Элигард продемонстрировал значительно более высокий показатель успешного лечения по сравнению с другим препаратом лейпрорелина Лорелином (96,5 % по сравнению с 83,7 %, хи-квадрат, $p < 0,0001$) [16]. На основании этого результата, несмотря на то, что он был получен на основании исследований, обладавших различным дизайном и изучавших разные популяции пациентов, предположили, что в сопоставительный анализ должны включаться только идентичные препараты. Таким образом, были проанализированы 3 проспективных исследования препарата Элигард, в которых изучали лекарственную форму лейпрорелина в виде геля и в которых указывались в отчетах уровни тестостерона 50 и 20 нг/дл. Дозировка форм препарата Элигард

составила 7,5 мг в форме 1 М, 22,5 мг в форме 3 М и 45 мг в форме 6 М. О случаях смертельного исхода, связанных с лечением, и серьезных нежелательных явлениях в данных исследованиях не сообщалось. Во всех исследованиях частота серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, была незначительной (0–2 %) и сопоставимой между включенными и исключенными исследованиями ($p > 0,1$), в которых были зарегистрированы соответствующие данные.

Кроме того, отсутствовали существенные различия между профилями безопасности и процентами отсева форм 1 М, 3 М и 6 М. Наиболее распространенным побочным эффектом, относящимся к агонистам ЛГРГ в общем, были приливы.

Экономическая модель

Поскольку различия в эффективности и безопасности 3 лекарственных форм не были обнаружены, мы провели анализ минимизации затрат, объединив параметры, относящиеся к использованию ресурсов и удельным издержкам сравниваемых вариантов лечения. С целью улучшения обобщения результатов были выбраны 9 европейских стран с различными системами здравоохранения. В частности, в разных странах обязанности, выполняемые врачами-специалистами первичного звена, отличаются от функций, выполняемых врачами специализированной медицинской помощи и связанных с назначением и проведением ГТ. Также значительно различались удельные издержки используемых ресурсов в разных странах. Экономическая модель здравоохранения была выполнена в MS Excel, что позволяет соотносить затраты на проведение всех лечебных процедур в течение 12-месячного периода. Так как процент отсева существенно не различался и не было никаких доказательств смертельных исходов, во внимание принимались только дифференциальные затраты (т. е. связанные с различными формами препарата Элигард, консультациями специалистов и диагностическими тестами). В данной модели пациенты начали получать лечение лейпрорелином в 1 из 3 различных учреждений: в клинике (урологическое амбулаторное отделение); в региональном лечебном учреждении (урологическое амбулаторное отделение) или по месту получения первичной врачебной помощи (врач общей практики). Незначительное число пациентов получали инъекции лейпрорелина в условиях стационара, однако в анализе их не учитывали; из-за относительно высокой стоимости госпитализации это было расценено как консервативное допущение. В частности, не рассматривались получающие лейпрорелин пациенты, госпитализированные на время получения неоадьювантной или адьювантной ГТ. Смоделированные когорты пациентов продолжали получать лечение во время моделирования до 12 мес с учетом исследований, базирующихся на проценте

Таблица 1. Выявленные исследования, содержащие информацию об использовании лейпрорелина для лечения распространенного РПЖ

Исследование	Лекарственная форма, доза, максимальная длительность исследования	Клинические случаи	Среднее значение [медиана] Т стадии	% подавления [в соответствии с поддающимся оценке показателем Рт] (в конце исследования) при уровне 50 нг/мл	% подавления [в соответствии с поддающимся оценке показателем Рт] (в конце исследования) при уровне 20 нг/мл	Тип исследования и стадия РПЖ
Perez-Marreno [37]*	1 М Элигард, 7,5 мг, 6 М	120	6,3	93,3 [94,1] (99,3 на 6 М)	95,8 [97,5] на 42 Д (95,8 на 6 М)	Проспективное; ПСА С1 или выше, Т3 или выше
Heyns [36]	1 М Элигард, 7,5 мг, 9 М	140	НС	99,3	(97,3 на 2–9 М)	Проспективное когортное (ответвление РКИ); распространенный РПЖ
Fujii [44]	1 М Энантон, 3,75 мг, до 10 Л	40	11,0	95,0		Ретроспективное; метастатический и неметастатический
Marberger [38]	1 М Лутрат, 3,75 мг, 24 Н	160	4,12	95,0 [96,8] (95,0 на 24 Н)	71,3 [73,1] (88,1 на 24 Н)	Проспективное; все стадии
You [16]	1 М Лорелин, 3,75 мг, 12 Н	104	НС	83,7 [93,8] (82,7 на 3 М)		Проспективное; все стадии
Chu [24]*	3 М Элигард, 22,5 мг, 6 М	117	10,0	98,3 [99,1] (94,9 на 6 М)	83,8 [84,5] (88,9 на 6 М)	Проспективное; РПЖ > А2 > Т1
Oefelein [39]	3 М Элигард, 22,5 мг, 18 М (однократное введение)	13	[10]		92	Проспективное; локализованный РПЖ
Oefelein [40]	3 М Элигард, 22,5 мг, 12+ М, 1–2 дозы	32	[20]		97	Проспективное; Т3N±M± или выше
Oefelein and Cornum [41]	3 М Элигард, 22,5 мг, 15 М (однократное введение)	38	НС	94,7	86,8	Проспективное; распространенный РПЖ
Yri [45]	3 М Энантон, 11,25 мг, 12 Н	40	17,3			Ретроспективный анализ; местно-распространенный
Fujii [44]	3 М Энантон, 11,25 мг, до 10 Л	68	12,0	98,5		Ретроспективный анализ; метастатический и неметастатический
Crawford [42]*	6 М Элигард, 45 мг, 12 М	103	12,3	97,3 [99,1] (94,9 на 12 М)	82,9 [84,4] (82,0 на 12 М)	Проспективное; РПЖ > Т1, А2 > А4
Spitz [43]	6 М Люпрон, 45 мг, 48 Н	151	15	93,4 [93,6] (93,4 на 48 Н)		Проспективное; стадия II–IV, также рецидив биохимических показателей

Примечание. *Включен в анализ. Зарегистрированные торговые знаки: Элигард®; Энантон®, Такеда (Осака, Япония); Лутрат®, GP Pharm S.A. (Дж. П. Фарм С.А.) (Барселона, Испания); Лорелин®, Dongkook (Сеул, Южная Корея); Люпрон®, Abbott Laboratories (Северный пригород Чикаго, штат Иллинойс, США). Д – дни, Н – нед, М – мес, Л – лет, НС – не сообщалось.

отсева пациентов, однако средний процент отсева предположительно составил 4,93 %, тогда как небольшие расхождения не были статистически значимыми. Некоторые пациенты, получавшие лечение с использованием лекарственной формы 3 М, совершали диагностические/мониторинговые визиты в дополнение к визитам, во время которых им были сделаны инъекции. Кроме того, некоторые пациенты, получавшие форму 6 М и выполнявшие диагностические/мониторинговые визиты, были более привержены лечению,

что было определено на основании индивидуального ответа. Для совершения дополнительных визитов в каждой стране было получено необходимое заключение практикующих урологов. В тех случаях, когда стандартный тариф на амбулаторные процедуры не включал затраты на диагностику (определение уровня ПСА, УЗ-обследование), они учитывались отдельно. Затраты основывались на последних имеющихся с 2010 г. данных, указанных в местной денежной единице и конвертированных в евро по межбанковскому кур-

су, где это применимо. Затраты обновлялись с учетом 3 % инфляции. Вследствие короткого промежутка времени дисконтирование в моделировании не использовалось.

Одномерный (односторонний) анализ чувствительности проводили посредством внесения в индивидуальном порядке изменений во все параметры модели. При помощи вероятностного анализа чувствительности, использующего когорту из 10 тыс. индивидуально моделируемых алгоритмов поведения пациентов (симуляция Монте-Карло), была изучена совместная неопределенность во всех входных переменных; параметры изменялись в пределах 95 % интервала неопределенности или в соответствии с ± 25 % от средней оценки; корреляция между параметрами не проводилась. Основной анализ проводили с учетом позиции официальных структур. Кроме того, мы запустили модель с альтернативным сценарием, включая понесенные пациентами немедицинские (транспортные) расходы, а также социальные затраты за счет потери рабочей продуктивности с учетом незначительной пенсионной ставки пациентов. Удельные затраты, используемые в анализе, показаны в табл. 2.

Результаты

На основании 3 исследований, включенных в экономический анализ, в выборке пациентов, начавших получать лечение, у которых уровень тестостерона составил ≤ 50 нг/дл после лечения препаратом Элигард в формах 1 М (93,3 %), 3 М (98,3 %) и 6 М (97,3 %), существенного различия не наблюдалось ($p < 0,05$). В табл. 1 приведены показатели по каждому пациенту, получающему лечение, а также на момент завершения исследования с учетом пороговых величин, равных 50 и 20 нг/дл.

Профили безопасности 3 лекарственных форм были сопоставимы. Случаев смерти или серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, зафиксировано не было. Во всех исследованиях наиболее распространенными связанными с лечением побочными эффектами были приливы легкой и умеренной степени. Приливы легкой и умеренной степени отмечались у 44 и 12 % реципиентов формы 1 М препарата Элигард, у 49 и 10 % реципиентов формы 3 М и у 33 и 24 % реципиентов формы 6 М соответственно.

На основании результатов экономического анализа, проведенного нами, было выявлено, что во всех 9 странах Европы лекарственная форма 6 М лейпрорелина была наиболее экономичным вариантом лечения с учетом среднегодовой итоговой суммы расходов на 1 пациента, которая колебалась от 788 евро в Бельгии до 1839 евро в Португалии.

Вариант 3 М в сравнении с формой 6 М был дороже на 2,5 % в Венгрии и на 43 % в Латвии, тогда как

форма 1 М была наиболее дорогой и превышала стоимость формы 6 М на 15,5 и 151,6 % для этих стран соответственно. Вариант 3 М в сравнении с формой 1 М был дешевле на 11,2–45,3 %. Годовые расходы на лечение во всех 9 странах показаны на рис. 1. Относительная экономия наглядно представлена на рис. 2. После того как были одобрены социальные затраты, а также были учтены дополнительные немедицинские и косвенные затраты, экономический эффект от использования лейпрорелина в форме 6 М несколько увеличился. Подробная информация о затратах приведена в табл. 3.

Стоимость лечения лекарственной формой 1 М была также самой высокой и варьировалась от 981 до 1797 евро, тогда как стоимость формы 3 М составила от 778 до 1598 евро и формы 6 М — от 640 до 1559 евро (рис. 3, табл. 3). Общие затраты были обусловлены в первую очередь частотой визитов, необходимых для введения препарата и проведения мониторинга. При этом для лечения формой 1 М лейпрорелина необходимо сделать 12 визитов в год, формой 3 М — в среднем 4,4–4,8 визита и формой 6 М — 2,1–2,3 визита с учетом совершения дополнительных визитов с целью мониторинга. Верхний предел процентного соотношения дополнительных визитов, которые могут финансироваться за счет сэкономленных средств в результате перевода соответствующих пациентов с форм 1 М и 3 М на 6 М, в разных странах оценивали в пределах от 3,2 до 50,0 % (рис. 4).

Во всех односторонних анализах чувствительности полученные результаты были стабильными, за исключением расходов на медицинские консультации (визиты), связанные с введением препарата, и ежемесячных расходов на лейпрорелин, что в значительной степени повлияло на результаты. Чувствительность к стоимости посещения проявляется в изменении результатов по 9 анализируемым странам. На рис. 5 показана итоговая годовая стоимость лечения лекарственной формой 6 М лейпрорелина в Бельгии в зависимости от кратной месячной стоимости формы 1 М лейпрорелина (пунктирная линия серого цвета) и формы 3 М (пунктирная линия черного цвета). Сплошные линии отображают итоговые ежегодные затраты на лечение формой 1 М (серый цвет) и формой 3 М (черный цвет). Ежемесячная стоимость формы 6 М лейпрорелина может быть увеличена на 187 % (почти в 3 раза), в результате чего совокупные годовые затраты на лечение формами 1 М и 6 М будут такими же. Эквивалентность ежемесячных затрат для форм 3 М и 6 М достигается в том случае, если ежемесячная стоимость формы 6 М лейпрорелина на 46 % выше таковой формы 3 М. Соответствующие точки эквивалентности по другим странам были следующими: Австрия — 3,08 и 1,51; Чешская Республика — 1,16 и 1,06; Венгрия — 1,16 и 1,03; Италия — 1,68 и 1,13; Латвия —

Таблица 2. Затраты, использование ресурсов и сведения о доле рынка 9 европейских стран, используемые для составления экономической модели

	Австрия	Бельгия	Чешская Республика	Венгрия	Италия	Латвия	Нидерланды	Польша	Португалия
Затраты (евро)									
Элигард 1 М (7,5 мг)	106,80	95,70	121,60	100,39	149,77	111,66	106,80*	81,78	148,20
Элигард 3 М (22,5 мг)	320,40	194,52	314,95	280,55	387,49	319,03	320,40	240,57	399,41
Элигард 6 М (45 мг)	619,22	320,06	629,93**	558,11	774,98	466,87	619,22	481,14	779,66
Консультация уролога [§]	29,42	28,56	4,23	2,42	20,70	38,96	86,00	8,65	35,43
Тест ПСА	11,10	10,78	14,46	4,75	19,10	7,14	27,65	7,21	8,14
Ультразвуковое исследование	27,66	37,37	12,10	1,80	43,40	12,99	85,00	7,21	43,16
Нежелательные явления [#]	21,80	18,24	4,23	1,79	20,70	16,88	86,00	3,85	35,43
Немедицинские затраты на совершение визита [‡]	5,70	4,40	3,57	5,22	4,00	10,39	7,00	2,16	4,20
Косвенные затраты на визит	23,81	33,70	6,80	6,25	28,57	6,18	33,91	7,93	11,55
Использование ресурсов (%) — визиты с целью диагностики									
1 раз в месяц	0,24	0,24	0,90	0,88	0,90	0,90	0,24	0,90	0,90
1 раз в 3 мес	4,75	4,75	9,00	8,77	9,00	9,00	4,75	9,00	9,00
Предполагаемый удельный вес в обороте рынка (%)									
Элигард 1 М	20,0	30,0	10,4	32,0	10,0	15,0	0	2,2	8,0
Элигард 3 М	60,0	70,0	90,6	68,0	87,0	80,0	20,2	65,8	90,0

Примечание. *Лекарственная форма 1 М на рынке не реализовывалась, и за единицу стоимости была принята 1/3 стоимости формы 3 М; ** месячная стоимость оценивали как эквивалентную таковой формы 3 М и она варьировалась в анализе чувствительности; § расходы на врача, медсестру и инъекции; #консультация лечащего врача/уролога; ‡общественный транспорт; ||снижение рабочей продуктивности из расчета минимальной заработной платы и пенсионной ставки пациентов.

1,84 и 1,47; Нидерланды — 2,62 и 1,40; Польша — 1,25 и 1,06; Португалия — 1,90 и 1,22. При проведении вероятностного анализа чувствительности 95 % интервалы неопределенности (95 % моделируемой когорты) по общим затратам и процентного соотношения дополнительных визитов не перекрывались (табл. 3), что подтверждает надежность средних показателей.

Обсуждение

На основе данных из включенных в анализ клинических исследований [24, 37, 42] мы установили, что разница в эффективности подавления уровня тестостерона и безопасности между 3 пролонгированными формами лейпрорелина отсутствует. Анализы минимизации затрат показали, что терапия препаратом Элигард

1 М является наиболее дорогостоящим вариантом лечения во всех 9 европейских странах, тогда как лечение препаратом Элигард 6 М дает возможность экономии средств по сравнению с 2 другими формами.

Экономия была достигнута в первую очередь за счет сокращения использования ресурсов (например, сокращение числа необходимых визитов в силу менее частого введения препарата). Наибольшей была экономия в странах с наиболее высокими расходами, связанными с посещениями клиники (Бельгия и Португалия), но даже в стране с самым низким уровнем возмещения, Польше, экономия может быть достигнута. Наши выводы приобретают значимость в связи с высокой распространенностью РПЖ и в контексте финансовых затруднений, с которыми сталкиваются

Таблица 3. Обобщающие результаты и результаты по затратам с разбивкой по 3 лекарственным формам препарата Элигард в 9 европейских странах за 12 мес

	Австрия	Бельгия	Чешская Республика	Венгрия	Италия	Латвия	Нидерланды	Польша	Португалия
Прямые затраты* (95 % доверительный интервал)									
1 М	4361 (3698–5107)	1982 (1887–2078)	1987 (1937–2036)	1364 (1351–1376)	2796 (2664–2919)	1961 (1882–2023)	3665 (3421–3905)	1255 (1232–1284)	3236 (3073–3407)
3 М	2411 (2167–2705)	1084 (1049–1121)	1529 (1507–1551)	1211 (1206–1218)	1949 (1895–2000)	1587 (1558–1616)	2156 (2065–2254)	1072 (1060–1083)	2181 (2112–2255)
6 М	1784 (1663–1920)	788 (771–805)	1446 (1435–1455)	1182 (1179–1184)	1741 (1716–1765)	1110 (1093–1122)	1661 (1617–1704)	1014 (1010–1020)	1839 (1806–1871)
Совокупные затраты† (95 % доверительный интервал)									
1 М	4502 (3893–5157)	2136 (2030–2242)	2042 (1992–2093)	1437 (1418–1456)	2929 (2817–3054)	2116 (2038–2174)	3851 (3586–4070)	1305 (1280–1334)	3321 (3179–3533)
3 М	2462 (2259–2711)	1140 (1098–1179)	1551 (1530–1572)	1240 (1233–1249)	2003 (1952–2060)	1649 (1615–1675)	2224 (2128–2306)	1091 (1079–1108)	2214 (2161–2305)
6 М	1809 (1698–1932)	815 (796–834)	1456 (1447–1466)	1196 (1192–1199)	1767 (1745–1790)	1140 (1125–1152)	1694 (1648–1734)	1024 (1019–1030)	1855 (1824–1896)
Затраты на препарат Элигард									
1 М	1282	1148	1585	1252	1797	1454	1282	981	1778
3 М	1282	778	1369	1167	1550	1384	1282	962	1598
6 М	1238	640	1369	1160	1550	1013	1238	962	1559
Затраты на выполнение визитов (число визитов)									
1 М	3080 (12,0)	834 (12,0)	1094 (12,0)	112 (12,0)	998 (12,0)	507 (12,0)	2384 (12,0)	274 (12,0)	1457 (12,0)
3 М	1129 (4,4)	306 (4,4)	438 (4,8)	45 (4,8)	399 (4,4)	203 (4,8)	874 (4,4)	110 (4,8)	583 (4,8)
6 М	545 (2,1)	148 (2,1)	210 (2,3)	21 (2,3)	191 (2,1)	97 (2,3)	422 (2,1)	53 (2,3)	279 (2,3)
Немедицинские затраты§									
1 М	68,40	52,80	46,56	65,10	48,00	135,24	84,00	25,95	50,40
3 М	25,08	19,36	18,62	26,04	19,20	54,10	30,80	10,38	20,16
6 М	12,11	9,35	8,92	12,48	9,20	25,92	14,88	4,97	9,66
Косвенные затраты#									
1 М	71,43	101,09	8,87	7,80	85,71	20,13	101,74	23,79	34,64
3 М	26,19	37,07	3,55	3,12	34,29	8,05	37,31	9,52	13,86
6 М	12,65	17,90	1,70	1,50	16,43	3,86	18,02	4,56	6,64

Примечание. Интервалы неопределенности относятся к результатам, полученным при проведении вероятностного анализа чувствительности. * Медицинские расходы, понесенные пациентом; † прямые плюс косвенные и немедицинские расходы; § общественный транспорт; # снижение рабочей продуктивности из расчета минимальной заработной платы и пенсионной ставки пациентов. Так как расходы, связанные с лечением нежелательных явлений, в большинстве случаев равнялись 0 и не превышали 0,70 евро по любой лекарственной форме препарата в любой стране, они не были включены в таблицу.

все системы здравоохранения; когда расходы на здравоохранение не могут быть увеличены, экономия финансирования мероприятий может сделать другие процедуры более доступными.

Наши результаты были сопоставимыми в 9 европейских странах, хотя потенциальная экономия от

перехода на форму 6 М лейпрорелина была относительно небольшой в странах Центральной/Восточной Европы (Чешская Республика, Венгрия и Польша). Размер экономии был напрямую связан с затратами на совершение визитов. Важно отметить, что мы выбрали страны с различными систе-

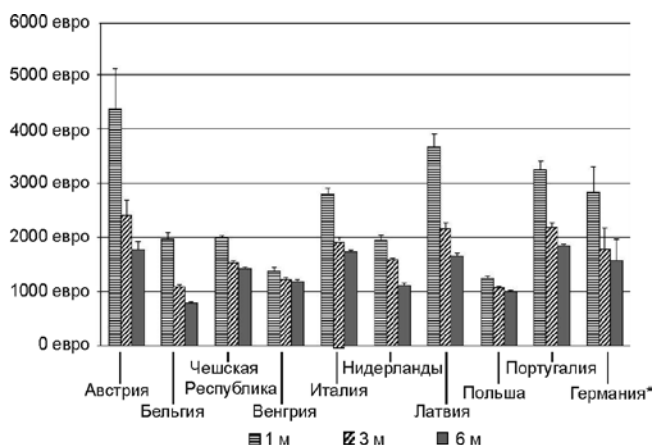


Рис. 1. Ежегодные затраты на лечение препаратом Элигард в формах 1 М, 3 М и 6 М в 9 анализируемых странах и в Германии. *Показатели по Германии были взяты из исследования Odeyemi et al. [35] (анализ 2007 г.) и распространены на показатели, включая 2011 г. Планки погрешностей соответствуют 95 % интервалам неопределенности

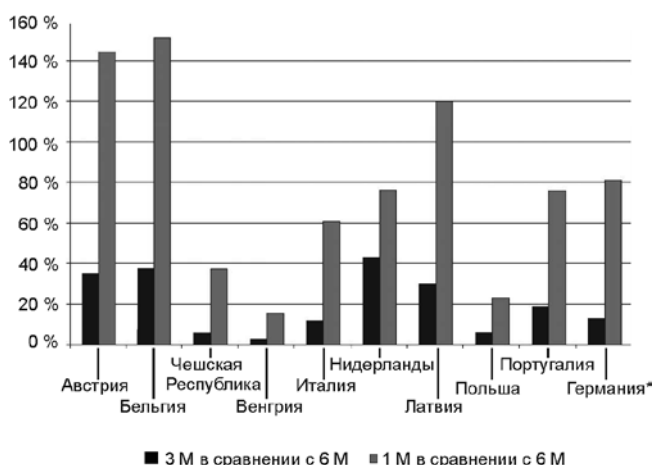


Рис. 2. Процентное увеличение стоимости лечения препаратом Элигард в формах 1 М и 3 М в сравнении с формой 6 М. *Показатели по Германии были взяты из исследования Odeyemi et al. [35] (исследование 2007 г.) и распространены на показатели, включая 2011 г.

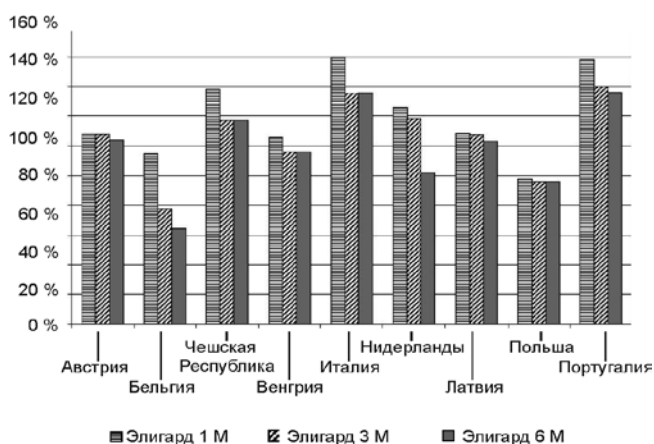


Рис. 3. Ежегодные затраты, связанные с производством леупроида ацетата, для лекарственных форм 1 М, 3 М и 6 М препарата Элигард

мами возмещения и с разными схемами взаимодействия общей практики и урологической помощи в процессе лечения. В частности, в Бельгии значительное число пациентов лечатся на первичном этапе общей практики, в то время как в Португалии ведение таких пациентов осуществляется преимущественно урологами. В конечном счете дело скорее не в условиях лечения, а в расходах на совершение визита, проведение диагностики и введение препарата, которые определяют экономические аспекты различных вариантов лечения.

В подобном экономическом исследовании, проведенном в Германии, оценивали различные лекарственные формы препарата Элигард [35]. Среднегодовые затраты на лечение с использованием форм 1 М, 3 М и 6 М составили 2839 евро (стандартное отклонение (СО) 233 евро), 1777 евро (СО 195 евро) и 1567 евро (СО 205 евро) соответственно. Таким образом, среднегодовая стоимость использования форм 1 М и 3 М была на 81 и 13 % соответственно выше, чем расходы на лечение с использованием формы 6 М. Эти показатели в целом соответствуют экономии на лечении препаратом Элигард, определенной в нашем анализе для Португалии, и были меньше, чем в Бельгии, и больше, чем в Чешской Республике, Венгрии и Польше. Как в немецком [35], так и в нашем исследовании экономическое преимущество формы 6 М определялось уменьшением частоты инъекций. Меньшее количество визитов в клинику также означает уменьшение эмоциональных потерь и улучшение качества жизни. Кроме того, меньшее количество инъекций приводит к уменьшению количества возможных нежелательных явлений вследствие вмешательства; реакция в месте инъекции является одним из наиболее часто встречающихся связанных с лечением побочных эффектов. Наконец, введение лекарственной формы 6 М с меньшей вероятностью приводит к терапевтическим задержкам или потерям, связанным с выбросом тестостерона.

Большинство экономических исследований РПЖ были сосредоточены на экономической эффективности скрининга [46], профилактике [47], определении стоимости болезни [48, 49], оценке ГТ, как неоадъювантной и адъювантной ЛТ [50, 51], или сравнении с радикальным лечением [52]. В недавно проведенном анализе «Оценка технологий здравоохранения» (Health Technology Assessment), изучавшем эффективность орхиэктомии в сравнении с лечением агонистами ЛГРГ, были также проанализированы экономические данные. Несмотря на продемонстрированное исследованиями снижение затрат, которое достигается путем хирургической кастрации, авторы пришли к выводу, что орхиэктомия не может быть рекомендована с учетом расширенных показаний для временной гормональной депривации [53].

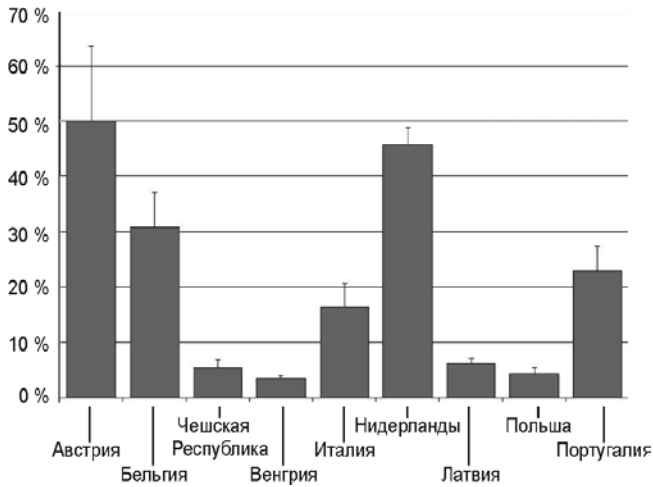


Рис. 4. Процентное соотношение совершения дополнительных визитов с целью лечения, которое может финансироваться из сэкономленных средств посредством перевода всех пациентов с форм 3 М и 1 М препарата Элигард на форму 6 М

Вдобавок к этому преимущество стоимости орхиэктомии по сравнению с гормональным лечением не может быть очевидным у всех пациентов при рассмотрении продолжительности пребывания в стационаре после операции и продолжительности ГТ, что часто бывает критическим в контексте экономической оценки [54]. В Швеции орхиэктомия и гормональные препараты оказались эквивалентными (8 дней госпитализации и 18 мес гормонального лечения) [55]. На основании другого экономического анализа было по-

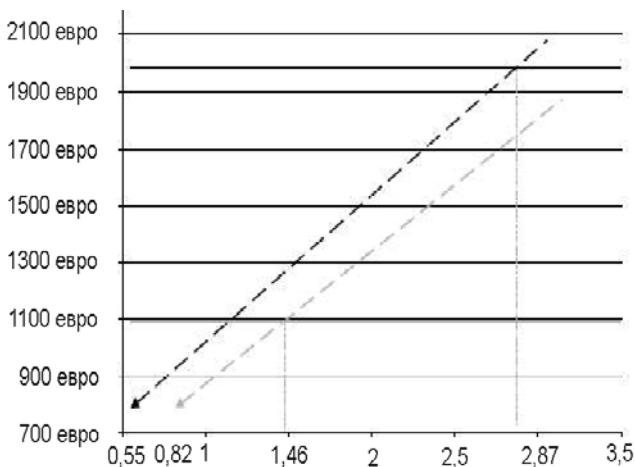


Рис. 5. Общая годовая стоимость лечения в Бельгии с применением препарата Элигард в форме 6 М в зависимости от многократной месячной стоимости формы 1 М (пунктирная линия черного цвета) и формы 3 М (пунктирная линия серого цвета) препарата Элигард. Сплошные линии отображают совокупные годовые затраты на лечение с использованием форм 1 М (чёрная линия) и 3 М (серая линия). На графике также показано, что ежегодные расходы на лечение с использованием формы 6 М (787,97 евро) включают исходные ежемесячные затраты на лечение с использованием формы 6 М препарата Элигард (320,06 евро), что составляет 0,82, а также затрат в размере 0,55 на лечение с использованием форм 3 М и 6 М соответственно

казано, что в США орхиэктомия, вероятно, наиболее экономически эффективна, в то время как комбинированная андрогенная блокада была наименее экономически эффективным вариантом лечения, хотя лейпрорелина не было среди препаратов сравнения [56].

Хотя это исследование было всесторонним, экономическая модель базировалась на метаанализе, который не включал результаты более новых исследований, особенно исследований более усовершенствованных депонированных лекарственных форм препаратов [12]. Первая депонированная лекарственная форма 1 М лейпрорелина была утверждена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 1999 г. Экономические исследования, проведенные в Италии, базируясь на данных, полученных из наблюдений, показали, что ципротерон ацетат был наилучшим по соотношению цена—качество в сравнении со всеми другими вариантами гормонального лечения, хотя никаких статистических различий в качестве и количестве лет жизни не было найдено, и различия между агонистами ЛГРГ не анализировали [57].

При лечении хронических заболеваний и ситуациях, требующих повторного введения препарата через определенный период времени, все большее распространение получают варианты лечения препаратами длительного действия. Это отражает большую приверженность пациента к лечению, снижение частоты прекращения лечения и предпочтения пациента, связанные с менее частым введением препарата, что особенно верно, когда способ введения препарата является неприятной, болезненной процедурой или вызывает побочные эффекты. В гинекологической практике обратимые контрацептивные препараты длительного действия и аналоги ЛГРГ обеспечивают использование адекватных вариантов лечения с меньшим количеством вмешательств. В последнее время обратимые методы контрацепции длительного действия в Великобритании продемонстрировали экономическую эффективность по сравнению с ежедневным приемом пероральных контрацептивов [58]. Кроме того, препараты длительного действия при хронической обструктивной болезни легких позволили сэкономить средства за счет уменьшения скорости обострения болезни и частоты госпитализации. По аналогии с хронической обструктивной болезнью легких, теоретически возможно, что режим с менее частым введением препарата Элигард будет способствовать соблюдению пациентом режима лечения и, соответственно, уменьшению риска дополнительных госпитализаций, что в конечном счете приводит к снижению затрат.

Контроль уровня тестостерона является основной целью ГТ. Сообщалось, что уровень тестостерона в течение 6 мес с начала проведения ГТ служит значимым

прогностическим фактором выживания, сопровождающимся лучшим контролем уровня тестостерона, что связано с улучшением выживаемости [59]. Поэтому возможно, что дифференциальный контроль уровня тестостерона при проведении терапии различными агонистами ЛГРГ отвечает за изменения, наблюдаемые при проведении метаанализа, в сравнении с орхиэктомией [60]. После хирургической орхиэктомии кастрационный уровень тестостерона достигается в течение 4 нед у всех пациентов [61, 62]. Однако на основании результатов клинических исследований, в которых рассматривали различные агонисты ЛГРГ, было выявлено, что не у всех пациентов, получающих лечение агонистами ЛГРГ, концентрация тестостерона достигает требуемого порогового кастрационного уровня: у 5–17 % пациентов – выше 50 нг/дл и у 13–34 % пациентов – выше 20 нг/дл [41, 63–66].

Кроме того, так как подавление выработки тестостерона достигается применением агонистов ЛГРГ, уровень тестостерона не должен подниматься выше 50 нг/дл, в соответствии с пиковым значением [41, 67]. Эти выбросы гормонов могут указывать на недостаточную эффективность терапии и при отсутствии контроля могут привести к росту злокачественного новообразования. Такое случается, как было продемонстрировано, у 2–24 % пациентов, получавших лечение агонистами ЛГРГ, но не препаратом Элигард [66, 68–73]. В дополнение к выбросам тестостерона приблизительно у 10 % пациентов, получавших лечение агонистами ЛГРГ, повторное введение препарата вызывает кратковременное повышение уровня тестостерона, что приводит к так называемым мини-вспышкам [69, 70] в виде повышения уровня тестостерона ≥ 50 нг/дл в течение 12 ч после 2-го или последующего введения агониста ЛГРГ [74]. Доставка лекарственного средства имеет огромное значение в биологической доступности лейпрорелина [75]. В РКИ, в котором 2 группы пациентов получали различные лекарственные формы лейпрорелина и 1 группа пациентов получала гозерелин, у 40 пациентов, получавших лейпрорелин в дозах 3,75 и 7,5 мг (26,3 и 25 % соответственно), концентрация тестостерона не достигла кастрационного уровня при пороговой величине ≤ 50 нг/дл. Кроме того, у 68,4 и 30 % пациентов соответственно концентрация тестостерона не достигла кастрационного уровня при пороговой величине ≤ 20 нг/дл; разница в этой пороговой величине была статистически значимой [76].

Тот факт, что в результате ГТ концентрация тестостерона достигает кастрационного уровня не у всех пациентов, а также возникновение выбросов гормона и мини-вспышек дополнительно подчеркивают необходимость выбора эффективных лекарственных форм. Недавно проведенный систематический обзор подтвердил эффективность контроля уровня тестостерона

посредством использования препарата Элигард, а доля пациентов, у которых концентрация тестостерона не достигла кастрационного уровня посредством использования классических лекарственных форм лейпрорелина, составила 1,2–5 % при пороговой величине, равной 50 нг/мл, и 8–13 % при пороговой величине, равной 20 нг/мл [77]. Сообщений о подъемах тестостерона, вызванных введением препарата (мини-вспышках), не было, и процент пациентов, испытавших выброс тестостерона, составил 1 % при использовании форм 3 М и 6 М препарата Элигард и 0 % при использовании формы 1 М препарата Элигард [78]. Напротив, у 10 % пациентов, получавших лечение обычными агонистами ЛГРГ, отмечались мини-вспышки, и у 4–12,5 % были отмечены выбросы. Возникновение мини-вспышек может быть связано с частотой введения лекарственного средства (т. е. форма 1 М в сравнении с формой 3 М и в сравнении с формой 6 М), в то время как эффективность достижения кастрационного уровня может быть частично связана со способностью к длительному лечению (и приверженностью к лечению). В соответствии с недавно проведенным регистрационным исследованием РПЖ у 1521 пациента было установлено, что способность к длительному лечению изменяется с возрастом и зависит от времени начала лечения. Было установлено, что более 1/3 пациентов прекратили лечение в течение первых 6 мес терапии. Реестр содержал данные, полученные до появления лекарственной формы 6 М лейпрорелина. Авторы предположили, что повышенная способность к длительному лечению в течение первых 6 мес терапии может привести к лучшим исходам лечения [78]. Процент отсева в клинических исследованиях был очень низким, но регистрационные исследования, отражающие повседневную клиническую практику, могут дать более полное представление о сравнительной эффективности различной частоты введения лейпрорелина.

Кроме того, не только тип депонированной лекарственной формы препарата или частоты применения, но и дозировка агониста ЛГРГ, используемого в ГТ, может повлиять на эффективность лечения и связанные с этим расходы. Недавно проведенный байесовский метаанализ 4 РКИ выявил относительное преимущество дозы лейпрорелина 7,5 мг перед дозой 3,75 мг на 11 % (относительная польза = 1,11, 95 % ДИ 0,60–1,86), которая равна средней абсолютной пользе 9,1 %; вероятность того, что доза 7,5 мг была более эффективной, чем более низкая доза, составляет 68,1 % [79]. Экономическая экспертиза включила данные метаанализа по минимальным значениям тестостерона и смоделированному улучшению выживаемости пациентов, основываясь на сопоставлении доз 22,5 и 11,25 мг лекарственной формы 3 М лейпрорелина [80]. Авторы

использовали большинство исследований, обнаруженных в процессе поиска, но они не сравнивали различную периодичность введения препарата и, следовательно, не могли собрать информацию о потенциальной дополнительной экономии, получаемой при использовании формы 6 М. Тем не менее авторы отметили значимость дозы лейпрорелина с учетом нижней границы частоты ответа на дозу 22,5 мг формы 6 М. По этой причине данная лекарственная форма не была представлена для европейской регистрации [81], тогда как эффективный контроль уровня тестостерона был достигнут применением дозы, равной 45 мг [42].

Наши результаты базируются на стоимости геля лейпрорелина. С учетом других препаратов лейпрорелина, более дорогих с учетом месячных затрат [80], экономическое преимущество формы 6 М препарата Элигард было бы еще более выраженным. Вместе с тем при наличии более дорогостоящих лекарств преимущество схемы лечения формой 3 М перед формой 1 М может быть менее значительным, так как стоимость препаратов, расходы на лечение будут составлять большую долю в общем объеме затрат; в результате сэкономленных средств, поступающих из других ресурсов, расходование средств будет менее очевидным. Если любая из альтернативных — существующих или будущих — лекарственных форм лейпрорелина будет дешевле на месячной основе, величина экономии на расходах в связи с переводом пациентов на форму 6 М препарата Элигард укажет необходимое снижение цен на этот альтернативный вариант.

Наша экономическая оценка основана на выявлении сопоставимой эффективности и безопасности 3 лекарственных форм препарата Элигард. Следует подчеркнуть, что были обнаружены только наблюдательные исследования, и, следовательно, доказательная база является относительно слабой. Результаты этой оценки должны также рассматриваться в свете 12-месячного временного интервала, ограниченного существующими клиническими доказательствами. В буду-

щем для сравнения долгосрочной эффективности и безопасности различных доз препарата Элигард и других лекарственных форм лейпрорелина необходимо проведение исследований, в частности рандомизированных исследований и крупных проспективных регистрационных исследований.

Заключение

В заключение можно сказать, что при использовании всех трех форм препарата Элигард наблюдаются сопоставимая эффективность в отношении подавления уровня тестостерона, одинаковый профиль безопасности и число пациентов, прервавших лечение. Различные режимы дозирования связаны с различной частотой консультаций со специалистами, что имеет значительные экономические последствия. Хотя предпочтения пациента и клинические соображения являются наиболее важными при выборе лекарственной формы лейпрорелина, форма 6 М обеспечивает максимальную экономию средств, и ее следует рассмотреть в качестве лечения для соответствующих пациентов в Европе.

Благодарность

Публикация данного анализа осуществлена при поддержке компании Астеллас Фарма Юроп Лтд.

Раскрытие информации

Jaro Wex является директором Pharmarchitecture, независимой консалтинговой компании, предоставляющей консультационные услуги по исходам, связанным со здоровьем. Ahmed Abou-Setta работал в компании Pharmarchitecture в ходе исследования. На момент завершения исследования Manpreet Sidhu, Isaac Odeyemi и Peny Retsa являлись сотрудниками компании Астеллас Фарма Юроп Лтд. Bertrand Tombal является урологом и не получил никакой финансовой выгоды в результате участия в данном исследовании. Авторы статьи не сообщают о каком-либо конфликте интересов в данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403.
2. Cancer Research UK. Prostate cancer statistics [homepage on the Internet]. London, UK: Cancer Research UK. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate>. Accessed April 3, 2013.
3. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133–45.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008, WHO Europe Region. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed April 3, 2013.
5. Ryan C.J., Elkin E.P., Small E.J., Duchane J., Carroll P. Reduced incidence of bony metastasis at initial prostate cancer diagnosis: data from CaPSURE. *Urol Oncol* 2006;24(5):396–402.
6. Schroder F.H., Hugosson J., Carlsson S. et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012;62(5):745–52.
7. Ward J.F., Moul J.W. Biochemical recurrence after definitive prostate cancer therapy. Part I: defining and localizing

- biochemical recurrence of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005;15(3):181–6.
8. Klotz L.H. PSA recurrence: definitions, PSA kinetics, and identifying patients at risk. *Can J Urol* 2006;13 (Suppl 2):43–7.
 9. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2012. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf. Accessed April 3, 2013.
 10. Mcleod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):3–7.
 11. Wassersug R.J., Johnson T.W. Modern-day eunuchs: motivations for and consequences of contemporary castration. *Perspect Biol Med* 2007;50(4):544–56.
 12. Seidenfeld J., Samson D.J., Aronson N. et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999;(4):i–x, 1–246, 11–136, passim.
 13. Fujikawa K., Awakura Y., Okabe T. et al. Cost-utility analysis of androgen ablation therapy in metastatic prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2003;94(4):503–11.
 14. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103–6.
 15. Miyamoto H., Messing E.M., Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate* 2004;61(4):332–53.
 16. You D., Jeong I.G., Kim S.W. et al. Impacts of leuprolide acetate on quality of life in patients with prostate cancer: a prospective multicenter study. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(6):399–405.
 17. Berges R. New trends in managing the prostate cancer patient. *Eur Urol Suppl* 2008;7(13):758–64.
 18. Nair B., Wilt T., MacDonald R., Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
 19. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572–83.
 20. Wilt T.J., MacDonald R., Rutks I. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435–48.
 21. Tanaka N., Fujimoto K., Hirayama A. et al. The primary therapy chosen for patients with localized prostate cancer between the university hospital and its affiliated hospitals in Nara Uro-Oncological research group registration. *BMC Urol* 2011;11:6.
 22. Utomo N.B., Mochtar C.A., Umbas R. Primary hormonal treatment in localized and locally advanced prostate cancer: effectiveness and survival predictive factors. *Acta Med Indones* 2012;44(1):10–5.
 23. Toguchi H. Formulation study of leuprolide acetate to improve clinical performance. *Clin Ther* 1992;14 (Suppl A):121–30.
 24. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1199–203.
 25. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57.
 26. Sharifi R., Soloway M. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *J Urol* 1990;143(1):68–71.
 27. Lee M., Browneller R., Wu Z. et al. Therapeutic effects of leuporelin microspheres in prostate cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28(1):121–38.
 28. Periti P., Mazzei T., Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuporelin. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(7):485–504.
 29. Abouelfadel Z., Crawford E.D. Leuporelin depot injection: patient considerations in the management of prostatic cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):513–26.
 30. Ouzaid I., Roupert M. The role of a 6-month depot form of hormone therapy in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer: Results from the 'ELIRE' observational study. *Prog Urol* 2011;21(12):866–74.
 31. Crawford E.D., Phillips J.M. Six-month gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist depots provide efficacy, safety, convenience, and comfort. *Cancer Manag Res* 2011;3:201–9.
 32. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urol* 2011;11:15.
 33. Alloul K., Sauriol L., Lafortune L. Meta-analysis and economic evaluation of LHRH agonists' depot formulations in advanced prostatic carcinoma. *Can J Urol* 1998;5(3):585–94.
 34. Weight C.J., Klein E.A., Jones J.S. Androgen deprivation falls as orchiectomy rates rise after changes in reimbursement in the US Medicare population. *Cancer* 2008;112(10):2195–201.
 35. Odeyemi I.A.O., Berges R., Bolodeoku J. Economic impact of different preparations of leuprolide acetate in the management of advanced prostate cancer. *J Med Econ* 2007;10(2):135–46.
 36. Heyns C.F., Simonin M.P., Grossgurin P. et al.; for South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226–31.
 37. Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24(11):1902–14.
 38. Marberger M., Kaisary A.V., Shore N.D. et al. Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a new sustained-release leuprolide acetate 3.75-mg depot formulation for testosterone suppression in patients with prostate cancer: a Phase III, open-label, international multicenter study. *Clin Ther* 2010;32(4):744–57.
 39. Oefelein M.G. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol* 1998;160(5):1685–8.
 40. Oefelein M.G. Serum testosterone-based luteinizing hormone-releasing hormone agonist redosing schedule for chronic androgen ablation: a phase I assessment. *Urology* 1999;54(4):694–9.
 41. Oefelein M.G., Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):726–9.
 42. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175(2):533–6.
 43. Spitz A., Young J.M., Larsen L. et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(1):93–9.
 44. Fujii Y., Yonese J., Kawakami S. et al. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(9):1096–100.
 45. Yri O.E., Bjoro T., Fossa S.D. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49(1):54–8; discussion 58.
 46. Imamura T., Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Int J Urol* 2008;15(4):285–8.
 47. Hunt T.L., Luce B.R., Page M.J., Pokrzywinski R. Willingness to pay for cancer

- prevention. *Pharmacoeconomics* 2009;27(4):299–312.
48. Molinier L., Bauvin E., Combescure C. et al. Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: a systematic review. *Value Health* 2008;11(5):878–85.
49. Roehrborn C.G., Albertsen P., Stokes M.E. et al. First-year costs of treating prostate cancer: estimates from SEER-Medicare data. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(4):355–60.
50. Konski A., Sherman E., Krahn M. et al. Economic analysis of a phase III clinical trial evaluating the addition of total androgen suppression to radiation versus radiation alone for locally advanced prostate cancer (Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):788–94.
51. Neymark N., Adriaenssens I., Gorlia T. et al. Cost-effectiveness of the addition of early hormonal therapy in locally advanced prostate cancer: results decisively determined by the cut-off time-point chosen for the analysis. *Eur J Cancer* 2001;37(14):1768–74.
52. Buron C., Le Vu B., Cosset J.M. et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):812–22.
53. Rohde V., Grabein K., Weidner W. et al. The German HTA report: orchiectomy versus LH-RH analogues in the treatment of advanced prostate carcinoma: are there any consequences for the daily health service? *Aktuelle Urol* 2008;39(6):448–55.
54. Turini M., Redaelli A., Gramegna P., Radice D. Quality of life and economic considerations in the management of prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):527–41.
55. Rutqvist L.E., Wilking N. Analogues of LHRH versus orchiectomy: comparison of economic costs for castration in advanced prostate cancer. *Br J Cancer* 1992;65(6):927–9.
56. Bayoumi A.M., Brown A.D., Garber A.M. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(21):1731–9.
57. Lazzaro C., Bartoletti R., Guazzoni G. et al; for QuABIOS Study Group. Economic evaluation of different hormonal therapies for prostate cancer. Final results from the Quality of Life Antiandrogen Blockade Italian Observational Study (QuABIOS). *Arch Ital Urol Androl* 2007;79(3):104–7.
58. Mavranzeouli I.; for LARC Guideline Development Group. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod* 2008;23(6):1338–45.
59. Perachino M., Monferrato C., Ferraris V. Androgen deprivation therapy (ADT) and testosterone (T) in prostate cancer patients: The lower is really the better. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):204.
60. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77.
61. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B., Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502–8.
62. Rohl H.F., Beuke H.P. Effect of orchidectomy on serum concentrations of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(1):11–4.
63. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al; for Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756–61.
64. Kawakami J., Morales A. A comprehensive evaluation in patients with cancer of the prostate on androgen suppression with LHRH agonists [abstract]. *J Urol* 2002;176:288.
65. Esquena S., Abascal J.M., Trilla E., Morote J. Failure of luteinising hormone releasing hormone agonist therapy to achieve castration. Does it exist [abstract]? *Eur Urol Suppl* 2004;3(2):57.
66. Tombal B., Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard? *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):30–6.
67. Tombal B. Appropriate castration with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? *Eur Urol Suppl* 2005;4(5):14–9.
68. Khan M.S., O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuporelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998;60(1):33–40.
69. Sarosdy M.F., Schellhammer P.F., Soloway M.S. et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;83(7):801–6.
70. Sharifi R., Browneller R.; for Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1001–4.
71. Morote J., Esquena S., Abascal J.M. et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135–8.
72. Morote J., Planas J., Raventos C.X. et al. The serum testosterone castration level with clinical relevance [abstract]. *Eur Urol Suppl* 2007;6:29.
73. Zlotta A., Debruyne F.M.J. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):37–41.
74. Tombal B. The importance of testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6(15):834–9.
75. Teutonico D., Montanari S., Ponchel G. Leuprolide acetate: pharmaceutical use and delivery potentials. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(3):343–54.
76. Dias Silva E., Ferreira U., Matheus W. et al. Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2012;44(4):1039–44.
77. Novara G., Galfano A., Secco S. et al. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int* 2009;82(3):249–55.
78. Fuldeore M.J., Brook R.A., Smeeding J., Dabbous O.H. Leuprolide acetate persistence varies by age in patients with prostate cancer [abstract]. *Value Health* 2008;11(3):A73.
79. Payne H.A., Edwards S.J. Efficacy of leuporelin 3.75 mg compared to 7.5 mg in the treatment of prostate cancer: systematic review and meta-analysis [abstract]. *Value Health* 2008;11(6):A459.
80. Iannazzo S., Pradelli L., Carsi M., Perachino M. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. *Value Health* 2011;14(1):80–9.
81. Sethi R., Sanfilippo N. Six-month depot formulation of leuporelin acetate in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging* 2009;4:259–67.