

Фармакоэкономическое исследование применения препарата энзалутамид у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.Ю. Фролов^{3, 4}, Ю.В. Макарова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²Институт социального анализа и прогнозирования ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁴ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Рак предстательной железы относится к числу наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. До недавнего времени основным методом лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ) являлось продолжение начатой ранее гормональной терапии. Энзалутамид — антиандроген 2-го поколения, показанный для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) независимо от наличия метастазов, который позволяет существенно увеличить выживаемость без метастазов у пациентов с нмКРРПЖ по сравнению с андроген-депривационной терапией (АДТ).

Цель исследования — оценить инкрементальное соотношение «затраты—эффективность» (ICER) для энзалутамида у пациентов с нмКРРПЖ и ICER для абиратерона в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) как препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из одного и того класса МКБ-10 с позиции российской системы здравоохранения.

Материалы и методы. В качестве варианта сравнения для энзалутамида были выбраны стандартные режимы АДТ для лечения нмКРРПЖ, так как это был единственный одобренный вариант лечения данного заболевания в России. Предложена марковская модель прогрессирования КРРПЖ при применении энзалутамида + АДТ (далее энзалутамид) или АДТ на основании данных исследования PROSPER. Модель была использована для расчета числа прожитых лет без прогрессирования и затрат на лечение нмКРРПЖ и КРРПЖ после прогрессирования. Период моделирования составил 5 лет с длительностью одного цикла моделирования 1 мес. В ходе анализа «затраты—эффективность» мы оценили инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» для энзалутамида по сравнению с АДТ. В дополнение мы оценили ICER для абиратерона + АДТ и преднизолон (далее абиратерон) по сравнению с АДТ + преднизолон в 1-й линии терапии мКРРПЖ в качестве ориентира. При этом в обоих случаях в качестве критерия эффективности использовали время жизни до прогрессирования заболевания за период 5 лет.

Результаты. Согласно результатам марковского моделирования среднее время предстоящей жизни без метастатического прогрессирования за период 5 лет при использовании энзалутамида составило 3,12 года по сравнению с 1,79 года при применении АДТ. При терапии энзалутамидом средние расходы составляют 7989475,8 руб. на 1 пациента за 5 лет, что на 5716983,5 руб. выше, чем при использовании АДТ (2272492,3 руб.). Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении энзалутамида для лечения нмКРРПЖ по сравнению с АДТ составляет 4307136,3 руб. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении абиратерона для лечения мКРРПЖ по сравнению с преднизолоном составляет 6191617,4 руб.

Заключение. В условиях российской системы здравоохранения ICER для энзалутамида для лечения нмКРРПЖ составило 4307136,3 руб., для абиратерона для лечения мКРРПЖ — 6191617,4 руб.

Ключевые слова: рак предстательной железы, энзалутамид, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты—эффективность»

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. Фармакоэкономическое исследование применения препарата энзалутамид у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(2): 82–96.

¹Research Institute of Finance; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;²Institute of Social Analysis and Prognosis, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia;⁴Volgograd Medical Scientific Center; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Background. Prostate cancer is one of the most common malignant diseases among men. Until recently, the most common treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in Russia was to continue previously started hormonal therapy. Enzalutamide is a second-generation anti-androgen indicated for treatment of CRPC, regardless of a patient's metastatic status, which significantly increases metastasis-free survival in nmCRPC compared with androgen deprivation therapy (ADT).

Objective: to evaluate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of enzalutamide use in patients with nmCRPC and the ICER of abiraterone as the first-line therapy for mCRPC from the Russian healthcare system perspective.

Materials and methods. Standard ADT regimens for nmCRPC were used as a comparator as it was the only approved treatment for nmCRPC in Russia. We proposed a Markov model of CRPC progression on enzalutamide plus ADT (hereinafter enzalutamide) or ADT based on PROSPER trial data. Model was used to calculate progression-free life years and costs of nmCRPC and post-progression CRPC treatment. Simulation period was 5 years with one cycle of 1 month. In the "cost-effectiveness" analysis, we calculated enzalutamide ICER compared to ADT. In addition, we calculated ICER for abiraterone plus ADT and prednisolone (hereinafter abiraterone) vs ADT + prednisolone in the first-line therapy of metastatic CRPC (mCRPC) as a benchmark. In both cases, time to disease progression over a 5-year period was used as an efficacy criteria.

Results. According to the Markov model, progression-free life-years gained for enzalutamide were 3.12 years compared to 1.79 for ADT within a 5-year period. The average enzalutamide therapy costs were 7,989,475.8 rubles/1 patient for 5 years, which were 5,716,983.5 rubles higher than when using ADT (2,272,492.3 rubles). ICER for enzalutamide (vs ADT) was 4,307,136.3 rubles per one progression-free life-year gained. ICER for abiraterone in the first line of mCRPC treatment (vs ADT + prednisolone) was 6,191,617.4 rubles per one progression-free life-year gained.

Conclusion. In the Russian healthcare system, ICER for enzalutamide in nmCRPC was 4,307,136.3 rubles and the ICER for abiraterone in mCRPC was 6,191,617.4 rubles.

Key words: prostate cancer, enzalutamide, pharmacoeconomic analysis, "cost-effectiveness" analysis

For citation: Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide for treatment of patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):82–96. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез предстательной железы. РПЖ относится к числу наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин: ежегодно в мире диагностируют около 1,6 млн новых случаев данной патологии, для около 366 тыс. мужчин ежегодно РПЖ является причиной смерти [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения России в 2018 г. РПЖ занимал 2-е место — 14,9 % (после 16,9 % для рака трахеи, бронхов и легкого). Всего в 2018 г. было выявлено 42 518 новых случаев РПЖ, что на 4,3 % выше показателей 2017 г., при этом рост числа новых случаев выявления всех злокачественных новообразований составил только 1,5 % [2]. В структуре смертности мужского населения России от злокачественных новообразований в 2018 г. РПЖ занимал 3-е место — 13 007 случаев (после 41 501 случая смерти от рака трахеи, бронхов, легкого и 16 572 случаев смерти от рака желудка) [2].

Рак предстательной железы зависит от наличия андрогенов и реагирует на подавление активности андрогенных рецепторов. Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который

блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов. Препарат применяют 1 раз в день, перорально, в суточной дозе 160 мг. В России энзалутамид показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) независимо от наличия метастазов [3]. Препарат зарегистрирован в России, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и в отечественных клинических рекомендациях показан для лечения метастатического и неметастатического КРРПЖ (мКРРПЖ и нмКРРПЖ соответственно) [1].

В настоящее время имеются опубликованные результаты фармакоэкономической оценки применения энзалутамида для лечения мКРРПЖ в России как в 1-й [4–6], так и во 2-й [7, 8] линии терапии. Фармакоэкономический анализ использования данного препарата для лечения нмКРРПЖ в России ранее не проводился.

Цель исследования — оценить инкрементальное соотношение «затраты—эффективность» (ICER) для энзалутамида у пациентов с нмКРРПЖ и ICER для абиратерона в 1-й линии терапии пациентов с мКРРПЖ как препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из одного и того же класса МКБ-10 с позиции российской системы здравоохранения.

Материалы и методы

Математическая модель исследования

В целях проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная марковская модель применения следующих вариантов терапии нмКРРПЖ:

- энзалутамид (160 мг 1 раз в день) в сочетании со стандартной андроген-депривационной терапией (АДТ) в режимах применения, описанных ниже (далее — вариант «энзалутамид»);
- стандартная АДТ (далее — вариант «АДТ»), включающая следующие варианты лечения:
 - гозерелин подкожно 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг подкожно 1 раз в 3 мес,
 - трипторелин внутримышечно 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес,
 - лейпрорелин внутримышечно или подкожно 7,5 мг 1 раз в 28 дней, или 22,5 мг 1 раз в 3 мес, или 45 мг 1 раз в 6 мес,
 - бусерелин внутримышечно 3,75 мг 1 раз в 28 дней,
 - дегареликс подкожно 240 мг в 1-й месяц, далее 80 мг ежемесячно.

Во всех случаях также предполагалось применение флутамида (перорально 250 мг 3 раза в сутки ежедневно) или бикалутамида (перорально 50 мг 1 раз в сутки ежедневно). Таким образом, всего было рассмотрено 18 альтернативных схем АДТ. Все указанные варианты АДТ предполагались равновероятными (каждая схема в 5,6 % случаев). Режим применения препаратов АДТ соответствует отечественным клиническим рекомендациям [1]*.

Период моделирования составил 5 лет с длительностью одного цикла моделирования 1 мес, так как к окончанию данного периода в обеих группах лечения более 70 % пациентов имели прогрессирование. Состояния, в которых последовательно могут находиться пациенты, представлены на рис. 1.

Все пациенты изначально находятся в состоянии «стабильная фаза», где в зависимости от варианта лечения осуществляется терапия энзалутамидом + АДТ или АДТ. В каждом последующем цикле модели пациенты могут остаться в данном состоянии, перейти к 1-й линии терапии мКРРПЖ доцетакселом (состояние «доцетаксел 1») или абиратероном (состояние «абиратерон 1»).

Во 2-й линии терапии предполагается применение абиратерона, доцетаксела или кабазитаксела в зависимости от 1-й линии терапии. Кроме этого, у части пациентов 2-я линия терапии в модели не проводится (такие пациенты сразу попадают в состояние «паллиатив»).

В 3-й линии терапии в модели возможно применение только 1 лекарственного препарата — кабази-

таксела, однако после завершения 2-й линии терапии часть пациентов напрямую попадают в состояние «паллиатив».

Распределение пациентов между последующими вариантами терапии в модели не зависело от тактики лечения нмКРРПЖ и было определено на основе данных реальной клинической практики лечения больных мКРРПЖ в России [9]. Например, для распределения пациентов, выходящих из состояния «стабильная фаза», между состояниями «абиратерон 1» и «доцетаксел 1» было учтено, что доцетаксел в 1-й линии терапии мКРРПЖ получали 239 из 321 пациента в регистре, абиратерон — 48 из 321. Таким образом, если рассматривать только 2 варианта терапии 1-й линии (абиратерон и доцетаксел), 1-й получают 16,7 % (48 из 287) пациентов, 2-й — 83,3 % (239 из 287). По данным регистра 2-ю линию терапии планировалось провести 135 (42,1 %) из 321 пациента, следовательно, оставшиеся 57,9 % получали паллиативное лечение. Предполагалось, что охват

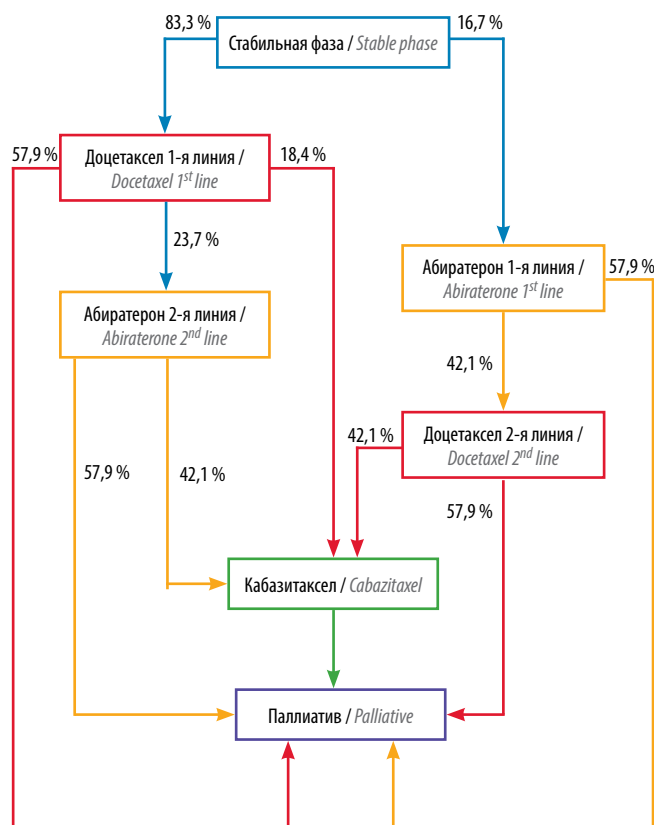


Рис. 1. Модель последовательности лечения, использованная для построения марковской модели прогрессирования неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (составлена на основе данных [9])

Fig. 1. Treatment flow diagram used for Markov model of non-metastatic castration-resistant prostate cancer progression (based on data [9])

*Назначение флутамида и бикалутамида современными клиническими рекомендациями [1] не предусмотрено, однако их применение было рекомендовано в предыдущей версии от 2018 г. [11] и, по экспертному мнению, остается распространенной практикой в России.

3-й линией терапии является таким же. Полная информация о частоте применения каждого из рассматриваемых подходов к терапии мКРРПЖ при окончании каждого варианта предшествующего лечения, которая была учтена в модели, представлена на рис. 1.

Возможность летального исхода в модели реализована только в состоянии «паллиатив».

Оценка вероятностей выхода из состояний модели

В рамках основного клинического исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности применения энзалутамида для терапии нмКРРПЖ — PROSPER [10] — оценивалась выживаемость без метастазов, определяемая как время от рандомизации до радиографического прогрессирования или смерти. В исследование был включен 1401 пациент с нмКРРПЖ с временем удвоения простатического специфического антигена ≤ 10 мес и уровнем простатического специфического антигена ≥ 2 нг/мл при скрининге. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы энзалутамида 160 мг и плацебо. Результаты исследования показали, что энзалутамид статистически достоверно снижал риск метастазирования или смерти по сравнению с плацебо с отношением рисков (ОР) 0,29 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,35). В настоящем фармакоэкономическом исследовании эффективность плацебо + АДТ была принята равной АДТ.

Моделирование вероятности выхода пациентов из состояния «стабильная фаза» осуществляли на основе выживаемости без метастазов в соответствующей группе пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PROSPER [10] с использованием обобщенного гамма-распределения, которое было выбрано на основании AIC.

Вероятности выхода из последующих вариантов лечения не зависели от предшествующей терапии. За исключением вероятности выхода из паллиативного лечения такие вероятности рассчитывали на основе данных соответствующих РКИ о медианной длительности терапии с использованием рассматриваемых препаратов для лечения мКРРПЖ. При этом предполагалось, что время терапии подчиняется экспоненциальному распределению*. Например, вероятность выхода из состояния «доцетаксел 1» или «доцетаксел 2» в течение 1 цикла модели оценивали на основании медианной длительности лечения доцетакселом, определенной в РКИ TAX237 [12] — 9,5 циклов, что эквивалентно 7,125 мес. Таким образом, параметр данного экспоненциального распределения может быть оценен по формуле:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{7,125} = 0,097.$$

Для моделирования вероятности прекращения терапии абиратероном использовали медиану длительности терапии этим препаратом в 1-й линии (для состояния «абиратерон 1») по данным РКИ COU-AA-302 [13] — 13,8 мес; и во 2-й линии (для состояния «абиратерон 2») по данным РКИ COU-AA-301 — 8 мес [14]. Для моделирования вероятности прекращения терапии кабазитакселом использовали медиану числа циклов терапии в РКИ TROPIC [15] — 6 циклов, что эквивалентно 4,5 мес.

Вероятность смерти из состояния «паллиатив» оценивали на основании данных по общей выживаемости пациентов в контрольной группе в РКИ TROPIC [15]. Экстраполяцию данных выполняли с помощью обобщенного гамма-распределения.

Учитываемые затраты

Учет затрат осуществляли с позиции российской системы здравоохранения в 2020 г. и в расчете на 1 пациента. Все затраты дисконтировали по ставке 5 % годовых.

Расходы на основную лекарственную терапию (энзалутамид, препараты АДТ, абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел). Режимы применения лекарственных препаратов при нмКРРПЖ соответствовали указанным выше в разделе «Математическая модель исследования». Мы допускали, что все пациенты получают терапию до прогрессирования заболевания. Длительность лекарственной терапии в базовом варианте модели предполагалась равной выживаемости без метастазов при использовании соответствующего варианта сравнения.

Режим применения других лекарственных препаратов для лечения мКРРПЖ, использованный в модели, соответствует клиническим рекомендациям [1]: для абиратерона — 1000 мг/сут, для доцетаксела — 75 мг/м² 1 раз в 21 день, для кабазитаксела — 25 мг/м² 1 раз в 21 день (во всех указанных случаях в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки).

Цены лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 1. Цены корректировали на налог на добавленную стоимость 10 %.

Учет расходов на лекарственную терапию доцетакселом и кабазитакселом осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного страхования на 2020 г. [16]:

- коэффициент затратоемкости для проведения химиотерапии доцетакселом в режиме 75 мг/м²

*Важным свойством распределения является то, что вероятность исхода в нем не зависит от времени пребывания в состоянии модели. Это позволяет использовать данное распределение для определения вероятности выхода из состояния, в котором различные когорты пациентов пребывают разное количество времени.

Таблица 1. Цены на основные лекарственные препараты

Table 1. Prices for the most used medications

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без НДС), руб. Price (without VAT), rubles	Упаковка Package	Источник Source
Энзалутамид Enzalutamide	155 740,00	40 мг № 112 40 mg No. 112	Медиана зарегистрированных в ГРЛС цен* Median SRMR price*
Гозерелин Goserelin	3367,47	3,6 мг № 1 3.6 mg No. 1	
Трипторелин Triptorelin	6852,02	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1	
Лейпрорелин Leuprorelin	5668,74	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1	
Бусерелин Buserelin	3399,38	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1	
Дегареликс Degarelix	6420,26	80 мг № 1 80 mg No. 1	
Бикалутамид Bicalutamide	1330,19	50 мг № 28 50 mg No. 28	
Флутамид Flutamide	316,00	250 мг № 20 250 mg No. 20	
Абиратерон Abiraterone	179 700,00	250 мг № 120 250 mg No. 120	
Преднизолон Prednisone	92,96	30 мг/мл № 10 30 mg/ml No. 10	

*Для всех препаратов для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в ГРЛС цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключали), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств.

*To determine the price of the indicated package for each medication we calculated median SRMR price per 1 mg of active substance for all relevant drug forms (duplicate and irrelevant entries were excluded from the analysis). It was then multiplied by the amount of active substance containing in the package indicated in the corresponding column.

Note. VAT — value added tax; SRMR — State Register of Medicinal Remedies.

1 раз в 3 нед в случае госпитализации в дневной стационар (ДС) составляет 3,34, в круглосуточный стационар (КС) — 2,42;

- коэффициент затратоемкости для проведения химиотерапии кабазитакселом в режиме 25 мг/м² 1 раз в 3 нед в случае госпитализации в ДС составляет 15,87, в КС — 8,91.

При этом предполагалась равная вероятность госпитализации как в ДС, так и в КС. В качестве базовых ставок стоимости оказания медицинской помощи в условиях ДС и КС были использованы соответствующие финансовые нормативы затрат, предусмотренные Программой государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. [17], с дополнительными поправочными коэффициентами, отражающими нижние уровни базовых ставок (средние стоимости законченного случая лечения в условиях ДС и КС, включенных в клинко-статистические группы):

- скорректированный на 60 % норматив 20454,4 руб. для ДС (12 272,64 руб.);

- скорректированный на 65 % норматив 34 713,7 руб. для КС (22 563,91 руб.).

Расходы на лечение наиболее распространенных и дорогостоящих нежелательных явлений III степени тяжести и выше. Затраты на лечение нежелательных явлений (НЯ) при лечении нмКРРПЖ учитывали только в части наиболее дорогостоящих и часто встречающихся НЯ III степени тяжести и выше, возникающих на фоне терапии доцетакселом и кабазитакселом (табл. 2).

Предполагалось, что коррекция НЯ может осуществляться с равной вероятностью в условиях ДС и КС. Для определения стоимости коррекции НЯ использовали коэффициенты затратоемкости, предусмотренные методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2020 г. [17] (табл. 3).

Указанные коэффициенты затратоемкости были умножены на соответствующие базовые ставки госпитализации в КС и ДС, рассчитанные выше.

Таблица 2. Частота возникновения учитываемых в модели нежелательных явлений III–IV степеней тяжести на фоне терапии доцетакселом и кабазитакселом, %

Table 2. Frequency of grade III–IV adverse events taken into account in the model during docetaxel and cabazitaxel therapy, %

Нежелательное явление Adverse event	Доцетаксел Docetaxel	Кабазитаксел Cabazitaxel
Нейтропения Neutropenia	32	82
Анемия Anemia	5	11
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1	4
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0	68
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3	8
Источник Source	[12]	[15]

Таблица 3. Коэффициенты затратоемкости госпитализаций для лечения нежелательных явлений III–IV степеней тяжести

Table 3. Service intensity weight to treat III–IV grade adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Коэффициент затратоемкости Service intensity weight		Клинико-статистическая группа Diagnosis related group	
	Дневной стационар Day-patient treatment facility	Круглосуточный стационар All-day patient treatment facility	Дневной стационар Day-patient treatment facility	Круглосуточный стационар All-day patient treatment facility
Анемия Anemia	0,91	0,94	ds05.001	st05.001
Нейтропения Neutropenia	0,91	1,09	ds05.001	st05.004
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0,91	2,93	ds05.001	st19.037
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2,41	4,50	ds05.002	st05.003
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0,91	1,09	ds05.001	st05.004

Итоговую стоимость лечения 1 случая НЯ III–IV степеней тяжести рассчитывали как произведение со-

Таблица 4. Оценка затрат на лечение нежелательных явлений III–IV степеней тяжести на разных стадиях модели (расчеты авторов), руб.

Table 4. Estimated expenses at different model stages to treat III–IV grade adverse events (authors' calculations), rubles

Нежелательное явление Adverse event	Доцетаксел Docetaxel	Кабазитаксел Cabazitaxel
Нейтропения Neutropenia	1105	4465
Анемия Anemia	107	371
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	82	519
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0	3717
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	278	1175
Итого Total	1571	10247

ответствующей базовой ставки госпитализации на соответствующий коэффициент затратоемкости, приведенный в табл. 3. При этом в силу равновероятности госпитализации по каждому из НЯ в условиях ДС или КС полученные значения дополнительно умножали на 0,5. Далее рассчитанные стоимости госпитализации для каждого вида НЯ умножали на частоту возникновения данного НЯ для соответствующего варианта терапии (см. табл. 2).

На следующем этапе полученная взвешенная стоимость лечения НЯ в расчете на 1 пациента была разделена на медиану длительности лечения: 7,125 мес при терапии доцетакселом [12] и 4,5 мес при терапии кабазитакселом [15].

Расходы на лечение НЯ в пересчете на 1 мес терапии (табл. 4) каждый цикл модели начисляли на всех пациентов, находящихся в соответствующем состоянии.

Расходы на прочие лекарственные препараты. К прочим расходам на лекарственные препараты, учитываемым в модели, относятся затраты на терапию костных метастазов, купирование болевого синдрома, необходимые при терапии доцетакселом, кабазитакселом и в состоянии «паллиатив».

Для терапии костных метастазов в 90 % случаев пациенты получают золедроновую кислоту в режиме 4 мг 1 раз в 3 нед, в 10 % случаев – деносумаб в режиме 120 мг 1 раз в 4 нед.

Для купирования болевого синдрома при терапии доцетакселом предполагается назначение препарата трамадол (в 100 % случаев) по 400 мг/сут, длительно; при лечении кабазитакселом – морфин (в 90 % случаев) или трамадол (в 10 % случаев), режим применения обоих лекарственных средств – по 400 мг/сут,

Таблица 5. Цены на прочие лекарственные препараты

Table 5. Prices for other medications

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без НДС), руб. Price (without VAT), rubles	Упаковка Package	Источник Source
Золедроновая кислота Zoledronic acid	8501,54	0,8 мг/мл, 5 мл № 1 0.8 mg/ml, 5 ml No. 1	Медиана зарегистриро- ванных в ГРЛС цен* Median SRMR price*
Трамадол Tramadol	148,78	50 мг/мл, 2 мл № 10 50 mg/ml, 2 ml No. 10	
Морфин Morphine	225,83	10 мг № 10 10 mg No. 10	
Деносумаб Denosumab	17 800	120 мг № 1 120 mg No. 1	

*Для всех препаратов для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в ГРЛС цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключали), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке.

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость; ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств.

*To determine the price of the indicated package for each medication we calculated median SRMR price per 1 mg of active substance for all relevant drug forms (duplicate and irrelevant entries were excluded from the analysis). It was then multiplied by the amount of active substance containing in the package indicated in the corresponding column.

Note. VAT — value added tax; SRMR — State Register of Medicinal Remedies.

длительно. В состоянии «паллиатив» купирование болевого синдрома осуществляется с помощью морфина (в 100 % случаев) по 400 мг/сут, длительно.

Цены данных лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 5. Цены корректировали на налог на добавленную стоимость 10 %.

Расходы на амбулаторные посещения онколога в целях мониторинга лечения. Частота амбулаторных посещений врача больными нмКРРПЖ для мониторинга лечения согласно клиническим рекомендациям [1] составляет 1 раз в 3 мес.

Согласно инструкции по применению абиратерона в течение первых 3 мес лечения амбулаторные посещения в целях мониторинга состояния больных необходимы каждые 2 нед, после 3 мес терапии — ежемесячно [18]. Соответственно для пациентов, получающих лечение абиратероном, частота амбулаторных посещений в течение первых 3 мес терапии была принята равной 2,17 раз в месяц, а начиная с 4-го месяца терапии — 1 раз в мес. Для пациентов, получающих терапию доцетакселом и кабацитакселом, и в состоянии «паллиатив» частота амбулаторных посещений была принята равной 3 раза в месяц [4]. Стоимость 1 амбулаторного посещения онколога в модели соответствует среднему финансовому нормативу затрат на 1 посещение с профилактическими и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями) за счет средств обязательного медицинского страхования, который предусмотрен ПГГ на 2020 г., — 272,9 руб. [17].

Расходы на паллиативную помощь. В модели был проведен учет расходов на оказание паллиативной помощи в стационарных условиях. Предполагалось, что такую помощь получают 13,4 % пациентов, попадающих в стадию «паллиатив» (отношение общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях онкологическим больным в 2018 г. ($n = 39\,362$) [19] к смертности от онкологических заболеваний ($n = 293\,704$) [2]). Величина данных расходов была рассчитана как произведение средней длительности пребывания в стационаре при оказании паллиативной медицинской помощи (10,4 дней [19]) на величину финансового норматива затрат, предусмотренного ПГГ в 2020 г., — 2099,8 руб. [17].

Метод проведения анализа

«затраты—эффективность»

В ходе проведения анализа «затраты—эффективность» для варианта терапии «энзалутамид» было рассчитано инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с вариантом «АДТ»:

$$ICER = \frac{ICost_5}{IEffect_5},$$

где $ICost_5$ — инкрементальные прямые медицинские расходы, связанные с применением энзалутамида по сравнению с АДТ, в расчете на 1 пациента за 5 лет; $IEffect_5$ — показатель, отражающий инкрементальную эффективность энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ за 5 лет.

При этом для оценки инкрементальной эффективности использовали показатель инкрементального числа прожитых лет жизни без прогрессирования за период моделирования, так как по этому параметру в РКИ PROSPER были выявлены статистически значимые различия [10].

Кроме этого, для каждого варианта сравнения мы также рассчитали соотношение «затраты/эффективность», разделив прямые медицинские расходы на среднее число лет жизни без прогрессирования.

Для проверки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности, в рамках которого оценивали изменение инкрементального соотношения «затраты/эффективность» для энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности: число лет жизни без прогрессирования за период моделирования. Параметры, изменение которых оценивали в ходе анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний представлены в разделе «Обсуждение».

Энзалутамид является единственным препаратом в своем классе, показанным в отечественных клинических рекомендациях [1] для лечения нмКРРПЖ, и нет аналогичных лекарственных препаратов в перечне ЖНВЛП, которые могут применяться для лечения рассматриваемого заболевания. При этом согласно Правилам формирования перечней [20]: «инкрементный показатель «затраты/эффективность» для предлагаемого препарата сравнивается с инкрементным показателем «затраты/эффективность» для лекарственных препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. Сравниваются инкрементные показатели «затраты/эффективность», рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение вы-

здоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.)».

В отечественных клинических рекомендациях [1] для лечения мКРРПЖ предусмотрено применение ингибитора биосинтеза андрогенов — абиратерона, входящего в перечень ЖНВЛП. С учетом близости рассматриваемых клинических ситуаций — нмКРРПЖ и мКРРПЖ — для расчета «референтного» соотношения «затраты/эффективность» мы провели исследование клинко-экономической эффективности применения абиратерона в 1-й линии терапии мКРРПЖ.

Прямое сравнение абиратерона + преднизолона с монотерапией преднизолоном для лечения мКРРПЖ в 1-й линии было проведено в РКИ COU-AA-302 [13, 21, 22], в котором показано, что добавление абиратерона к преднизолону позволяет статистически значимо увеличить выживаемость без прогрессирования (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,45–0,61).

Это позволяет провести расчет инкрементального показателя «затраты/эффективность» для применения абиратерона + преднизолона по сравнению с преднизолоном с использованием в качестве инкрементального эффекта разницы во времени до наступления радиографического прогрессирования, а в качестве инкрементальных расходов — разницы в прямых медицинских расходах в расчете на 1 пациента за 5 лет. Отметим, что в таком случае данный показатель будет рассчитан на тот же клинический эффект (среднее число лет жизни без прогрессирования за период 5 лет), как и в случае проведения анализа «затраты—эффективность» при применении энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ для лечения нмКРРПЖ.

Методика моделирования, а также перечень учитываемых медицинских расходов в данной части исследования соответствовали предложенным ранее для случая применения энзалутамида для лечения

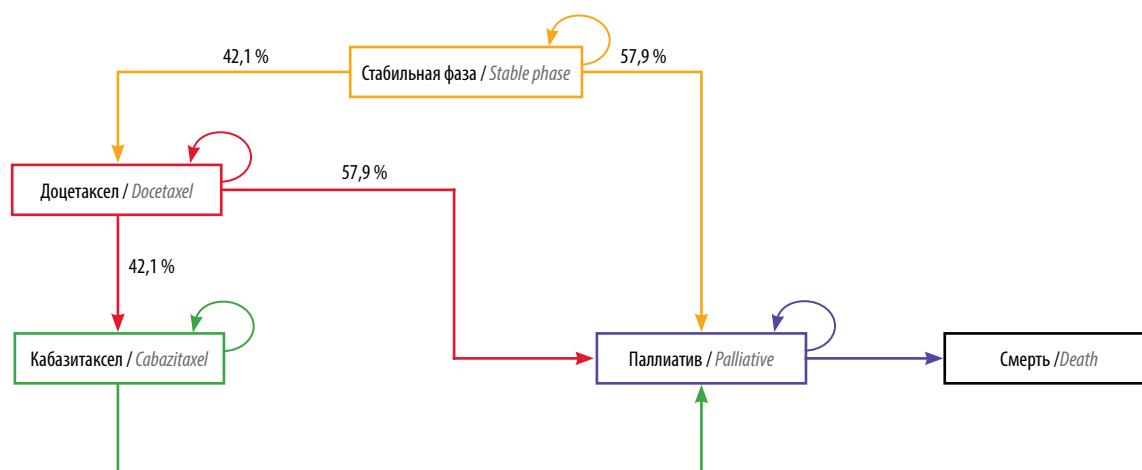


Рис. 2. Марковская модель прогрессирования метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (составлена на основе данных [9])

Fig. 2. Markov model of metastatic castration-resistant prostate cancer progression (based on data [9])

нмКРРПЖ. Структура модели для мКРРПЖ соответствовала предложенной ранее и представлена на рис. 2. По аналогии с предыдущей моделью в состоянии «стабильная фаза» предполагается применение вариантов сравнения: абиратерона (1000 мг/сут) + преднизолона (10 мг/сут) или преднизолона (10 мг/сут).

Основным отличием модели является использование в этой части исследования данных о выживаемости без радиографического прогрессирования при применении абиратерона + преднизолона или преднизолона из исследования COU-AA-302 [13, 21].

Результаты

Согласно полученным результатам терапия энзалутамидом позволяет добиться большего количества прожитых лет без прогрессирования за период моделирования: 3,12 года по сравнению с 1,79 года при применении АДТ.

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента при использовании сравниваемых вариантов терапии представлены в табл. 6. При применении энзалутамида расходы составляют 7989475,8 руб. на 1 пациента за 5 лет, что на 5716983,5 руб. выше, чем при использовании АДТ. В структуре затрат в варианте «энзалутамид» доминируют расходы на основную лекарственную терапию в состоянии «стабильная фаза», а в варианте «АДТ» — расходы на лекарственную терапию мКРРПЖ 1-й линии.

Результаты анализа «затраты—эффективность» для энзалутамида по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности — число лет жизни без прогрессирования за период моделирования — представлены в табл. 7. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении энзалутамида по сравнению с АДТ составляет 4 307 136,3 руб./год.

При использовании абиратерона + преднизолона у больных мКРРПЖ в 1-й линии терапии среднее число лет жизни без прогрессирования за период моделирования составило 1,84 года по сравнению с 1,06 года при монотерапии преднизолоном. При этом в первом случае средние прямые медицинские расходы в расчете на 1 пациента за 5 лет составили 5 922 075,4 руб., что на 4 799 347,6 руб. выше, чем в варианте монотерапии преднизолоном (табл. 8).

При применении абиратерона + преднизолона для лечения мКРРПЖ в 1-й линии инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с монотерапией преднизолоном составило 6 191 617,4 руб. на дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования (табл. 9).

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты являются в высокой степени устойчивыми к колебанию основных параметров модели (рис. 3). Наиболь-

шая вариативность инкрементального соотношения «затраты/эффективность» наблюдается при изменении цены энзалутамида, эффективности АДТ по критерию выживаемости без метастазов, а также способа моделирования выживаемости без метастазов при использовании энзалутамида. При колебании всех параметров инкрементное соотношение «затраты/эффективность» для энзалутамида оставалось ниже ориентировочного значения для абиратерона.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения предложенного нами подхода. Во-первых, для моделирования вариантов лечения мКРРПЖ использовались данные регистра больных мКРРПЖ по состоянию за 2016–2018 гг. За время, прошедшее с публикации указанных данных, подходы к лечению больных в России могли измениться. Кроме этого, в опубликованных данных отсутствовала информация о 3-й линии терапии мКРРПЖ, в результате чего нами было сделано предположение о равной вероятности продолжения активного противоопухолевого лечения у больных после 1-й и 2-й линий терапии (42,1 %). Вместе с тем, как показывает проведенный анализ чувствительности полученных результатов, данные параметры оказывают лишь незначительное влияние на инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» для применения энзалутамида при нмКРРПЖ.

Во-вторых, в отсутствие данных о частоте назначения разных вариантов АДТ мы приняли предпосылку о равновероятном распределении пациентов между ними. В реальности это может оказаться некорректным, однако, как показал проведенный анализ чувствительности, стоимость АДТ практически не влияет на итоговый результат расчетов.

В-третьих, в исследовании предполагалось, что летальный исход может наступить только у пациентов, завершивших активное лечение, т.е. в состоянии «паллиатив». Данный подход позволяет оценить возможные различия в общей выживаемости пациентов, получающих энзалутамид + АДТ или АДТ при лечении нмКРРПЖ, которые не были установлены на момент публикации первых результатов РКИ PROSPER [10] в связи с малым периодом наблюдения. Согласно результатам моделирования по прошествии 5 лет общая выживаемость пациентов, получавших энзалутамид + АДТ для лечения нмКРРПЖ, составила 54 %, а при использовании АДТ — 28 %.

В июне 2020 г. вышло обновление результатов РКИ PROSPER, где было показано, что общая выживаемость при применении энзалутамида + АДТ статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОР смерти 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,89) [23]. При этом общая выживаемость пациентов, получающих лечение энзалутамидом + АДТ, через 5 лет составила 59 % (по сравнению с 54 % в нашей модели), а АДТ — 44 % (по сравнению

Таблица 6. Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 5 лет с учетом дисконтирования (расчеты авторов), руб.
Table 6. Results of assessing 5-year discounted direct medical costs per 1 patient (authors' calculations), rubles

Расход Cost	Вариант 1 (энзалутамид) Option 1 (enzalutamide)	Вариант 2 (андроген-депривационная терапия) Option 2 (androgen deprivation therapy)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
Стабильная фаза <i>Stable phase</i>			
Основная лекарственная терапия Main therapy	6637891,0	195901,3	6441989,7
Амбулаторные посещения Outpatient visits	6634811,4	194097,5	6440713,9
1-я линия терапии мКРПЖ <i>First-line therapy for mCRPC</i>	3079,6	1803,8	1275,8
Основная лекарственная терапия Main therapy	721254,3	1056729,5	–335475,2
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	631675,0	928641,2	–296966,1
Купирование болевого синдрома Pain relief	68281,5	97607,2	–29325,7
Амбулаторные посещения Outpatient visits	9496,0	13574,4	–4078,4
Нежелательные явления Adverse events	4312,6	6201,1	–1888,5
2-я линия терапии мКРПЖ <i>Second-line therapy for mCRPC</i>	7489,2	10705,6	–3216,5
Основная лекарственная терапия Main therapy	387937,2	608133,7	–220196,5
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	356610,4	559169,7	–202559,3
Купирование болевого синдрома Pain relief	10804,6	16990,8	–6186,2
Амбулаторные посещения Outpatient visits	14140,7	21639,0	–7498,3
Нежелательные явления Adverse events	884,3	1893,7	–1009,3
3-я линия терапии мКРПЖ <i>Third-line therapy for mCRPC</i>	5497,2	8440,6	–2943,4
Основная лекарственная терапия Main therapy	86503,8	149617,3	–63113,6
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	73053,6	126353,8	–53300,2
Купирование болевого синдрома Pain relief	3648,9	6311,1	–2662,2
Амбулаторные посещения Outpatient visits	6983,1	12078,0	–5094,9
Нежелательные явления Adverse events	208,5	360,6	–152,1
Паллиативное лечение <i>Palliative care</i>	2609,7	4513,8	–1904,1
Лечение в стационаре Inpatient treatment	155889,5	262110,4	–37931,6
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	9442,7	15876,8	–6434,1
Купирование болевого синдрома Pain relief	46225,7	77723,3	–31497,5
Амбулаторные посещения Outpatient visits	97579,7	164069,1	–66489,4
Нежелательные явления Adverse events	2641,4	4441,3	–1799,8
Всего <i>Total</i>	7989475,8	2272492,3	5716983,5

Примечание. мКРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
Note. mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

Таблица 7. Результаты анализа «затраты—эффективность» для применения энзалутамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по сравнению с андроген-депривационной терапией; критерий эффективности — число лет жизни без прогрессирования за период моделирования (расчеты авторов)

Table 7. “Cost—effectiveness” analysis of enzalutamide use to treat non-metastatic castration-resistant prostate cancer compared with androgen-deprivation therapy; efficacy criteria — number of life years without progression during the modeling period (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андроген-депривационная терапия Androgen-deprivation therapy
Дисконтированные затраты, руб/чел Discounted costs, rubles/person	7989475,8	2272492,3
Число прожитых лет без прогрессирования Progression-free life-years gained	3,12	1,79
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни без прогрессирования “Cost/effectiveness” ratio, rubles/progression-free life-years gained	2564429,1	1270847,6
Инкрементальные затраты, руб/чел Incremental costs, rubles/person	5716983,5	
Инкрементальная продолжительность жизни без прогрессирования, лет Incremental life expectancy without progression, years	1,33	
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования Incremental “cost/effectiveness” ratio, rubles/additional progression-free life-year gained	4307136,3	

Таблица 8. Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 5 лет с учетом дисконтирования (расчеты авторов), руб.

Table 8. Assessment of 5-year discounted direct medical costs per 1 patient (authors’ calculations), rubles

Расход Cost	Вариант 1 (абиратерон + преднизолон) Option 1 (abiraterone + prednisone)	Вариант 2 (преднизолон) Option 2 (prednisone)	Разница (вариант 1 — вариант 2) Difference (option 1 — option 2)
Стабильная фаза Stable phase	4977429,9	6429,1	4971000,8
Основная лекарственная терапия Main therapy	4969727,8	1770,9	4967956,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	7702,1	4658,2	3043,9
Доцетаксел (прогрессирование 1) Docetaxel (progression 1)	305369,7	348902,3	—43532,6
Лекарственная терапия Drug therapy	240434,9	274710,7	—34275,7
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	49724,3	56812,9	—7088,6
Купирование болевого синдрома Pain relief	6915,2	7901,1	—985,8
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2841,4	3246,4	—405,1
Нежелательные явления Adverse events	5453,8	6231,3	—777,5
Кабазитаксел (прогрессирование 2) Cabazitaxel (progression 2)	299054,2	350070,3	—51016,1

Окончание табл. 8

End of table 8

Расход Cost	Вариант 1 (абирастерон + преднизолон) Option 1 (abiraterone + prednisone)	Вариант 2 (преднизолон) Option 2 (prednisone)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
Лекарственная терапия Drug therapy	251 551,4	294 463,9	–42 912,5
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	13 753,2	16 099,4	–2 346,2
Купирование болевого синдрома Pain relief	24 045,4	28 147,4	–4 101,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	718,0	840,4	–122,5
Нежелательные явления Adverse events	8 986,3	10 519,3	–1 533,0
Паллиативное лечение Palliative care	340 221,6	417 326,1	–77 104,5
Лечение в стационаре Inpatient treatment	20 045,8	24 588,8	–4 543,0
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	107 416,3	131 760,1	–24 343,8
Купирование болевого синдрома Pain relief	207 151,9	254 098,8	–46 946,9
Амбулаторные посещения Outpatient visits	5 607,5	6 878,3	–1 270,8
Всего Total	5 922 075,4	1 122 727,8	4 799 347,6

Таблица 9. Результаты анализа «затраты–эффективность» для абирастерона (расчеты авторов)

Table 9. “Cost–effectiveness” analysis for abiraterone (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Абирастерон + преднизолон Abiraterone + prednisone	Преднизолон Prednisone
Дисконтированные затраты, руб/чел Discounted costs, rubles/person	5 922 075	1 122 728
Число прожитых лет без прогрессирования Progression-free life-years gained	1,84	1,06
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни без прогрессирования “Cost/effectiveness” ratio, rubles/progression-free life-years gained	3 222 691	1 056 703
Инкрементальные затраты, руб/чел Incremental costs, rubles/person	4 799 348	
Инкрементальная продолжительность жизни без прогрессирования, лет Incremental life expectancy without progression, years	0,78	
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни без прогрессирования Incremental “cost/effectiveness” ratio, rubles/additional progression-free life-year gained	6 191 617,4	

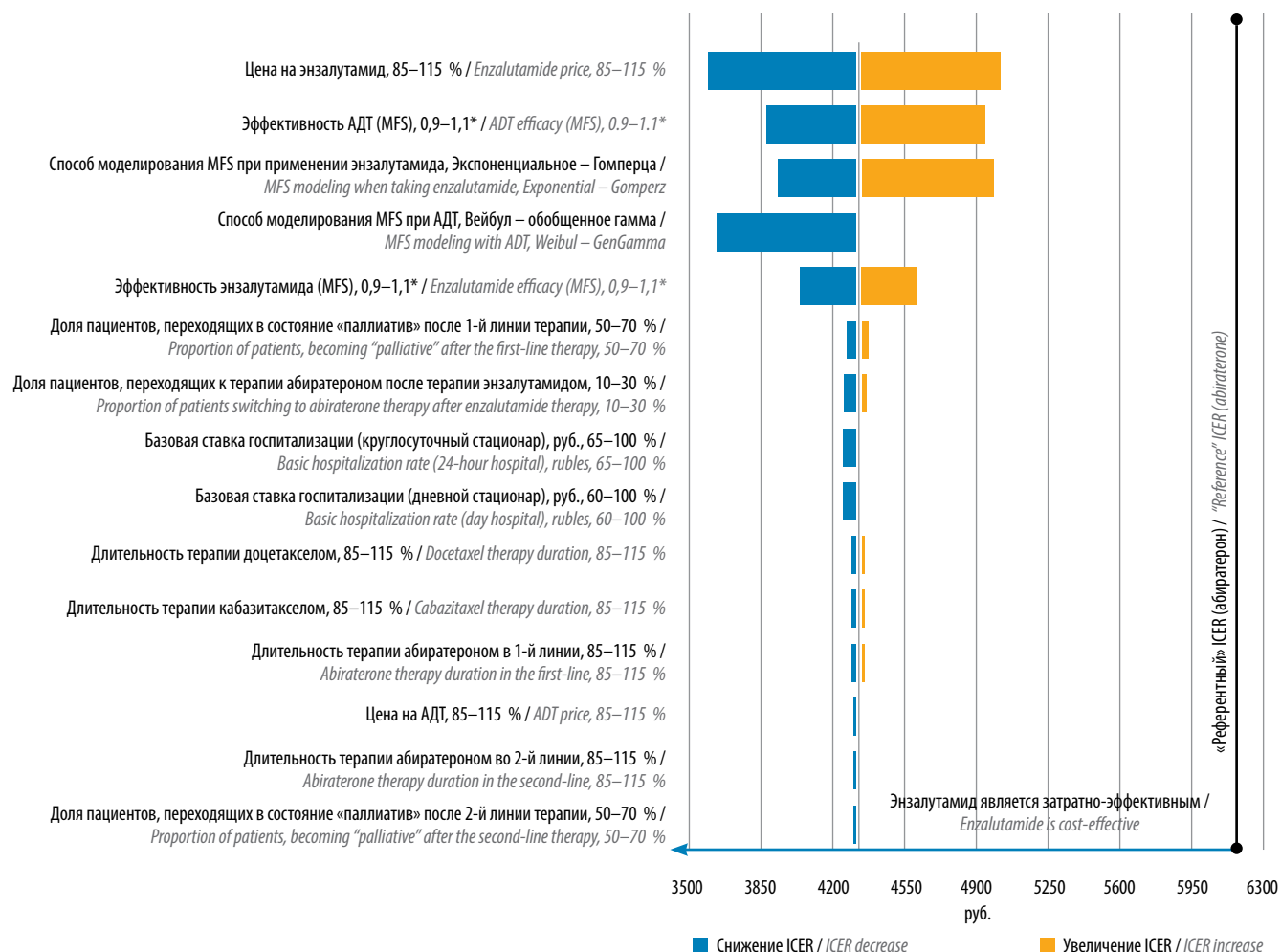


Рис. 3. Результаты анализа чувствительности значения инкрементального соотношения «затраты/эффективность» (ICER) для энзалутамида по сравнению с андроген-депривационной терапией (АДТ) с использованием критерия эффективности (расчеты авторов), руб./дополнительный год сохраненной жизни без метастатического прогрессирования. *Данные параметры корректируют оценку MFS путем возведения значений в каждый период модели в соответствующую степень. MFS — выживаемость без метастазов

Fig. 3. Results of sensitivity analysis of the incremental “cost/effectiveness” ratio (ICER) for enzalutamide compared with androgen deprivation therapy (ADT) using the efficacy criteria (authors’ calculations), rubles/additional progression-free life-year gained. *The parameters adjust the MFS score by appropriately exponentiating values in each period of the model. MFS — metastatic free survival

с 28 % в нашей модели). Таким образом, предложенная нами модель позволила с высокой точностью спрогнозировать общую выживаемость для энзалутамида + АДТ, однако прогноз общей выживаемости для АДТ оказался заниженным. Это может объясняться тем, что в РКИ PROSPER значительная часть пациентов, у которых развивалась метастатическая форма КРРПЖ на фоне АДТ (36 %), получили энзалутамид в последующем лечении мКРРПЖ [23], в то время как в нашей модели назначение данного препарата на поздних стадиях заболевания не рассматривалось.

Появление новых данных о наличии статистически значимых преимуществ энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ для лечения нмКРРПЖ с точки зрения показателей общей выживаемости теоретически

позволяет провести анализ «затраты—эффективность» с применением данного критерия эффективности, причем в ходе такого анализа возможно использовать информацию о различиях в общей выживаемости пациентов непосредственно из РКИ PROSPER [23]. Однако такой подход может не в полной мере учитывать возможные различия между вариантами сравнения, так как часть положительного эффекта от применения энзалутамида для лечения нмКРРПЖ будет «скрыта» из-за кроссовера у пациентов в контрольной группе РКИ PROSPER [23] после прогрессирования заболевания до метастатической формы.

Заключение

- Применение энзалутамида в комбинации с АДТ позволяет статистически значимо увеличить

выживаемость без метастазов у больных нмКРРПЖ по сравнению с АДТ (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,24–0,35). При этом согласно результатам математического моделирования среднее время предстоящей жизни без метастатического прогрессирования за период 5 лет при использовании энзалутамида + АДТ составляет 3,12 года по сравнению с 1,79 года при применении АДТ.

- Средние расходы в расчете на 1 пациента при терапии энзалутамидом + АДТ составляют 7989475,8 руб.

за 5 лет, что на 5 716 983,5 руб. выше, чем при применении АДТ (2 272 492,3 руб.).

- Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении энзалутамида для лечения нмКРРПЖ по сравнению с АДТ составляет 4 307 136,3 руб.
- Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении абиратерона для лечения мКРРПЖ по сравнению с преднизолоном составляет 6 191 617,4 руб.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99> (дата обращения 06.06.2020). [Clinical guidelines “Prostate Cancer”, 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99> (accessed 06.06.2020). (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsen – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Кстанди. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grsls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t= (дата обращения 14.02.2020). [Instructions for Xtandi medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grsls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t= (accessed 02.14.2020). (In Russ.)].
4. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2017;13(3):76–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(3):76–86. (In Russ.)].
5. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2019;15(2):86–99. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-86-99. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):86–99. (In Russ.)].
6. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Фролов М.Ю. Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида или абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018;11(4):16–27. [Avksentiev N.A., Makarov A.S., Frolov M.Yu. Calculator of direct medical expenses associated with enzalutamide or abiraterone use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have not previously received chemotherapy. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics 2018;11(4):16–27. (In Russ.)].
7. Мазин П.В., Мазина Н.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитацела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2017;10(3):12–21. [Mazin P.V., Mazina N.K. Comparative pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in postdocetaxel castration-resistant prostate cancer patients. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics 2017;10(3):12–21. (In Russ.)].
8. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование применения энзалутамида, абиратерона и кабазитацела после химиотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2018;33(3):62–74. [Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarov A.S. Pharmacoeconomic evaluation of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel for the treatment of post-chemotherapy patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor 2018;33(3):62–74. (In Russ.)].
9. Карякин О.Б., Каприн А.Д., Иванов С.А. Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации. Онкоурология 2019;15(3):78–88. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-78-88. [Karyakin O.B., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):78–88. (In Russ.)].
10. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
11. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», 2018. Доступно

- no: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf (дата обращения 14.04.2020). [Clinical guidelines "Prostate cancer", 2018. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf (accessed 04.14.2020). (In Russ.)].
12. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisolone or mitoxantrone plus prednisolone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
 13. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
 14. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
 15. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisolone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
 16. Письмо Минздрава России № 11-7/и/2-11779, ФФОМС № 17033/26-2/и от 12.12.2019 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter from the Ministry of Health of Russia No. 11-7/и/2-11779, ФФОМС No. 17033/26-2/и from 12.12.2019 "On guidelines on the ways of payment for medical care using compulsory health insurance." (In Russ.)].
 17. Постановление Правительства России от 07.12.2019 № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation from 07.12.2019 No. 1610 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2019 and the planned period of 2020 and 2021." (In Russ.)].
 18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Зитига. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t= (дата обращения 15.04.2020). [Instructions for Zytiga medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t= (accessed 04.15.2020). (In Russ.)].
 19. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
 20. Постановление Правительства России от 28.08.2014 № 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Government of the Russian Federation dated August 28, 2014 No. 871 (as amended on November 20, 2018) "On approval of the Rules for the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care". (In Russ.)].
 21. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisolone versus placebo plus prednisolone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
 22. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
 23. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2197–206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования;
 М.Ю. Фролов: анализ данных;
 Ю.В. Макарова: получение данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev: development of research design;
 M.Yu. Frolov: analysis of data;
 Yu.V. Makarova: obtaining data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>
 М.Ю. Фролов / M.Yu. Frolov: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>
 Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Астеллас».

Financing. The study was performed with the financial support of Astellas Pharma.

Статья поступила: 20.08.2020. Принята к публикации: 11.09.2020.

Article submitted: 20.08.2020. Accepted for publication: 11.09.2020.