



# Фармакоэкономическая оценка применения препарата энзалутамид в терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Н.А. Авксентьев<sup>1,2</sup>, Е.В. Деркач<sup>2,3</sup>, Ю.В. Макарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский пер., 3, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, пр-кт Вернадского, 82;

<sup>3</sup>АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»; Россия, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 12

**Контакты:** Николай Александрович Авксентьев [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Введение.** Добавление энзалутамида к стандартной андрогендепривационной терапии (АДТ) позволяет существенно увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) по сравнению с АДТ в монорежиме.

**Цель исследования** – оценить инкрементное соотношение «затраты/эффективность» (ICER) для энзалутамида у пациентов с мГЧРПЖ и сопоставить его с ICER для энзалутамида в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) с позиции российской системы здравоохранения, а также оценить вклад применения энзалутамида в снижение смертности больных мГЧРПЖ в России на горизонте до 2024 г.

**Материалы и методы.** В качестве варианта сравнения для энзалутамида были выбраны стандартные режимы АДТ для лечения мГЧРПЖ, так как это самый частый вариант терапии больных мГЧРПЖ в России. Предложена марковская модель прогрессирования мГЧРПЖ при применении энзалутамида + АДТ (далее энзалутамид) или АДТ + антиандроген 1-го поколения (далее АДТ) на основании данных исследования ENZAMET. Модель была использована для расчета времени предстоящей жизни больных и затрат на лечение мГЧРПЖ и мКРРПЖ после прогрессирования. Период моделирования составил 15 лет с длительностью одного цикла моделирования 1 мес. В ходе анализа «затраты–эффективность» мы оценили ICER для энзалутамида по сравнению с АДТ. В дополнение мы оценили ICER для энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ в 1-й линии терапии мКРРПЖ в качестве ориентира на основании данных исследования PREVAII. При этом в обоих случаях в качестве критерия эффективности использовали время предстоящей жизни больных за период 15 лет. Для оценки вклада применения энзалутамида в снижение смертности от злокачественных новообразований учитывали потенциальное число пациентов, которые могли бы быть пролечены с использованием данного препарата по поводу мГЧРПЖ на горизонте 2021–2024 гг.

**Результаты.** Согласно результатам марковского моделирования среднее время предстоящей жизни за период 15 лет при использовании энзалутамида составило 7,59 года по сравнению с 5,12 года при применении АДТ. При терапии энзалутамидом средние расходы составляют 11 193 802 руб. на 1 пациента за 15 лет, что на 8 597 131 руб. выше, чем при использовании АДТ (2 596 672 руб.). Стоимость дополнительного года жизни при применении энзалутамида для лечения мГЧРПЖ по сравнению с АДТ составляет 3 484 362 руб. Стоимость дополнительного года жизни при применении энзалутамида в 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с АДТ составляет 5 899 418 руб. К терапии комбинацией энзалутамид + АДТ в России ежегодно могут приступать по 2410 больных мГЧРПЖ. Если все они получают данный препарат, количество предотвращенных смертей от злокачественных новообразований в 2021–2024 гг. составит 561 случай.

**Заключение.** В условиях российской системы здравоохранения ICER для энзалутамида для лечения мГЧРПЖ составило 3 484 362 руб., для энзалутамида для лечения мКРРПЖ – 5 899 418 руб. Энзалутамид может внести существенный вклад в достижение целевых показателей смертности населения от злокачественных новообразований к 2024 г.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, энзалутамид, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты–эффективность», федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макарова Ю.В. Фармакоэкономическая оценка применения препарата энзалутамид в терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(1):90–105. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-90-105.

## Pharmacoeconomic evaluation of using enzalutamide for treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

N.A. Avxentyev<sup>1,2</sup>, E.V. Derkach<sup>2,3</sup>, Yu.V. Makarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

<sup>2</sup>Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

<sup>3</sup>National Center for Health Technology Assessment; 12 Butlerova St., Moscow 117485, Russia

**Contacts:** Nikolay Aleksandrovich Avxentyev [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Background.** The addition of enzalutamide to standard androgen deprivation therapy (ADT) significantly increases overall survival and progression-free survival in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) compared with ADT.

**Objective:** to evaluate the incremental cost/effectiveness ratio (ICER) of enzalutamide use in patients with mHSPC and the ICER of enzalutamide as the first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) from the Russian healthcare system perspective and to assess the contribution of enzalutamide into the reduction of mortality of mHSPC patients in the Russian Federation on the horizon until 2024.

**Materials and methods.** Standard ADT regimens for mHSPC were used as a comparator as it is the most common treatment for mHSPC in Russia. We proposed a Markov model of mHSPC progression on enzalutamide + ADT (hereinafter enzalutamide) or ADT + 1<sup>st</sup> generation antiandrogen (hereinafter ADT) based on ENZAMET trial data. Model was used to calculate the average life-years gained (LYG) and costs of mHSPC and post-progression mCRPC treatment. Simulation period was 15 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 enzalutamide plus ADT vs ADT in the first-line therapy of mCRPC as a benchmark based on PREVAIL trial data. In both cases, the average LYG over a 15-year period was used as an efficacy criteria. To assess the contribution of the enzalutamide into the reduction of mortality rate of mHSPC patients, the potential number of patients who could be treated with enzalutamide on the horizon of 2021–2024 was taken into account.

**Results.** According to the Markov model, the average LYG over a period of 15 years for enzalutamide was 7.59 years compared to 5.12 for ADT. The average enzalutamide therapy costs were 11,193,802 rubles per patient for 15 years, which were 8,597,131 rubles higher than when using ADT (2,596,672 rubles). ICER for enzalutamide (vs ADT) in mHSPC treatment was 3,484,362 rubles per one life-year gained. ICER for enzalutamide in the first line of mCRPC treatment (vs ADT) was 5,899,418 rubles per one life-year gained. The combination therapy with enzalutamide + ADT in Russia can be started annually by 2,410 mHSPC patients. If they all receive enzalutamide a total of 561 averted deaths among prostate cancer patients can be expected in 2021–2024.

**Conclusion.** In the Russian healthcare system, ICER for enzalutamide in mHSPC was 3,484,362 rubles and the ICER for enzalutamide in mCRPC was 5,899,418 rubles. Enzalutamide can make a significant contribution to achieving the target cancer mortality rates by 2024.

**Key words:** prostate cancer, enzalutamide, pharmacoeconomic analysis, “cost–effectiveness” analysis, Federal program for decreasing of oncological mortality

**For citation:** Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic evaluation of using enzalutamide for treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):90–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-90-105.

### Введение

В структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями (ЗНО) в 2019 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место – 15,7 % (после 16,3 % рака трахеи, бронхов и легкого) [1]. В структуре смертности мужского населения России от ЗНО в 2019 г. РПЖ занимал 3-е место – 13205 случаев (после 40 318 случаев смерти от рака трахеи, бронхов, легкого и 15 922 случаев смерти от рака желудка) [2].

Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который блокирует несколько этапов их сигнального пути. Препарат применяется 1 раз в день, перорально, в суточной дозе 160 мг (4 капсулы по 40 мг). В комбинации со стандартной

андрогендепривационной терапией (АДТ) энзалутамид показан для лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) [3]. Препарат зарегистрирован в России, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также показан для терапии мГЧРПЖ в отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ [4]. Фармакоэкономический анализ применения данного препарата для лечения мГЧРПЖ в России ранее не проводился.

**Цель исследования** – проведение клинико-экономического исследования применения энзалутамида у больных мГЧРПЖ с позиции российской системы здравоохранения, а также оценка вклада использования препарата в снижение смертности населения России от ЗНО.

**Материалы и методы**

**Математическая модель исследования**

В целях проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная марковская модель, описывающая прогрессирование мГЧРПЖ при применении следующих вариантов терапии:

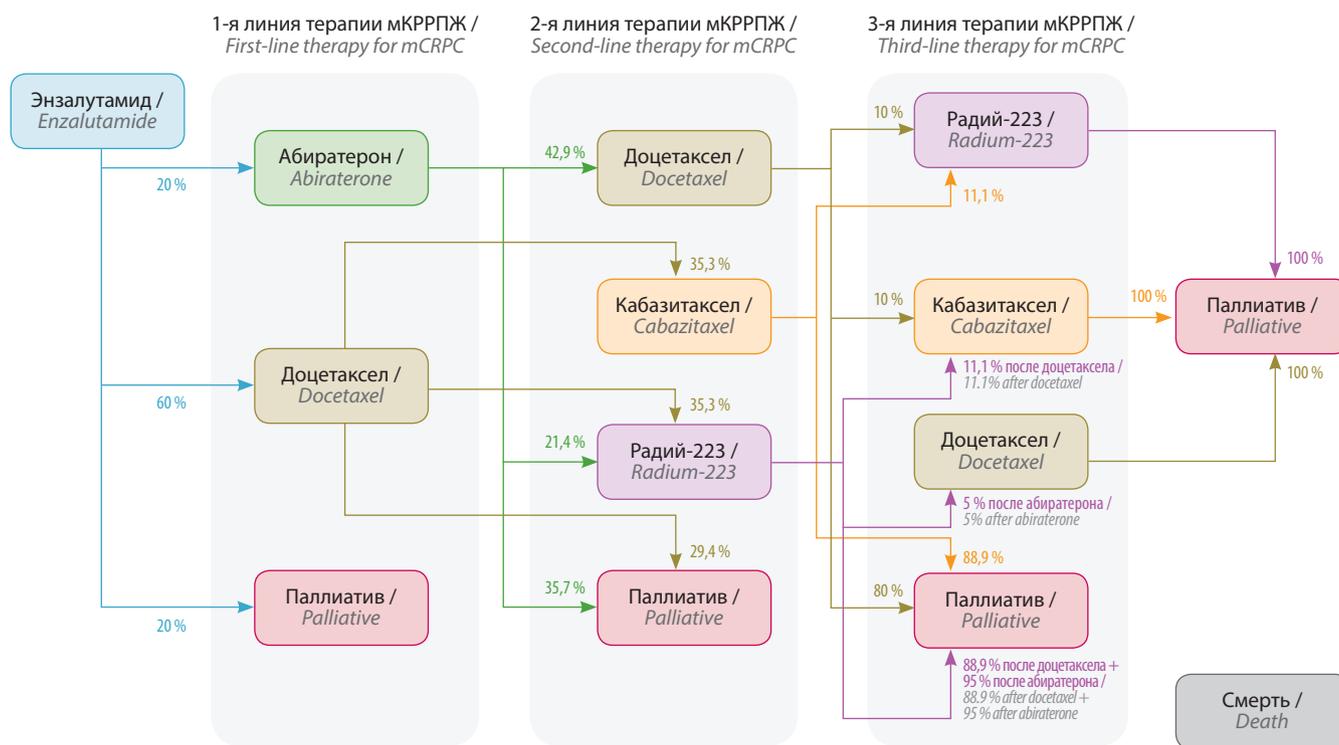
- энзалутамид (160 мг 1 раз в день) в сочетании со стандартной АДТ в режимах применения, описанных ниже (далее – вариант «энзалутамид»);
- стандартная АДТ (далее – вариант «АДТ»), включающая следующие варианты лечения:
  - гозерелин подкожно 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 3 мес,
  - лейпрорелин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

Назначение каждого из 11 режимов АДТ полагалось равновероятным (9,1 %). Выбор препаратов АДТ основан на данных российских клинических рекомендаций [4].

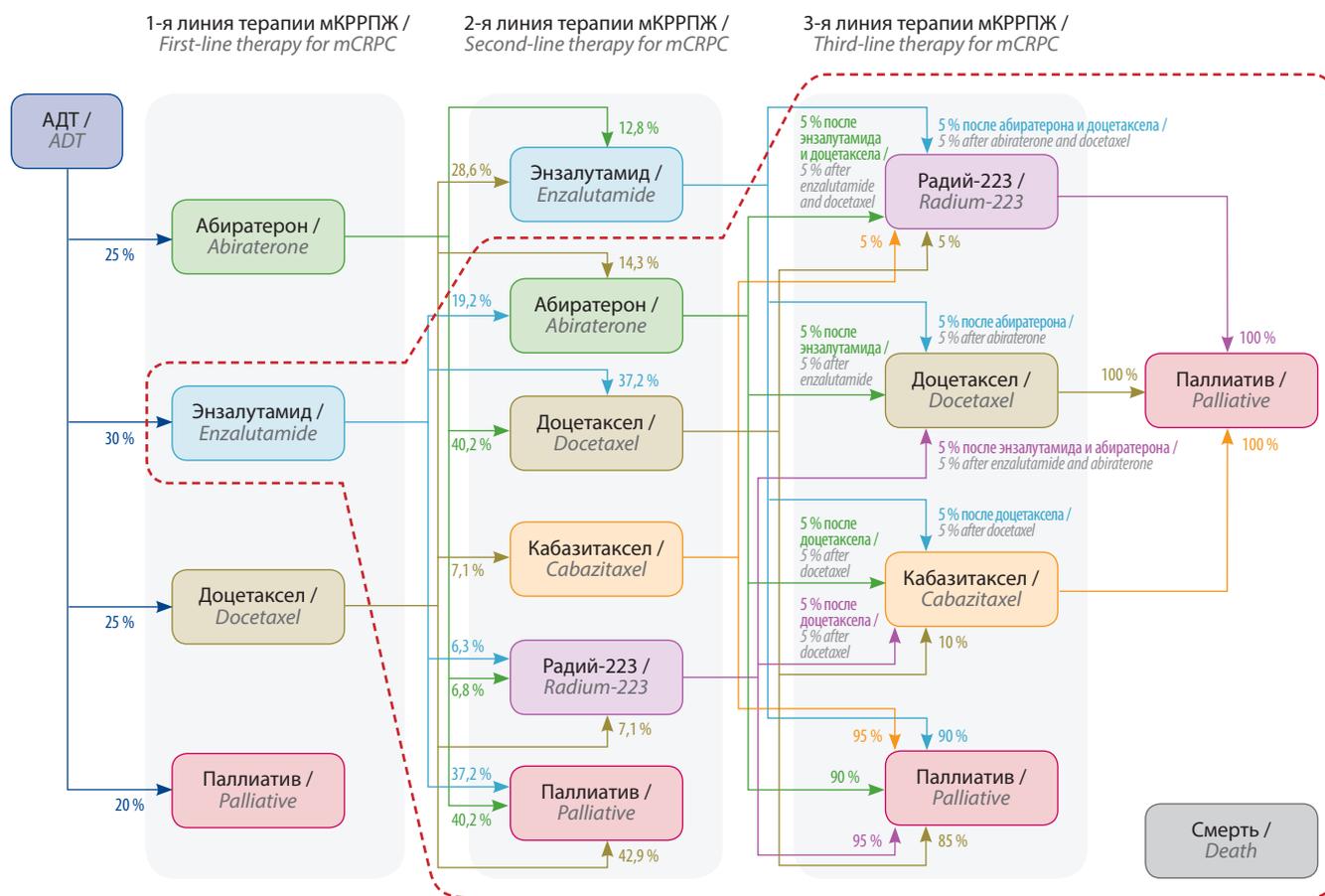
Кроме того, согласно экспертной оценке, примерно у 35 % больных мГЧРПЖ, получающих АДТ в монорежиме, дополнительно применяется антиандроген 1-го поколения (флутамид перорально 250 мг 3 раза в сутки ежедневно или бикалутамид перорально 50 мг 1 раз в сутки ежедневно). В рамках настоящего исследования предполагалось, что для указанной доли пациентов каждая из 11 схем АДТ с равной вероятностью может быть назначена в комбинации с флутамидом или бикалутамидом. В настоящем исследовании, в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [4], мы будем полагать эффективность комбинации АДТ + нестероидный андроген, равной эффективности АДТ в монорежиме.

Период моделирования составляет 15 лет, длительность одного цикла моделирования – 1 мес. Состояния, в которых последовательно могут находиться пациенты в зависимости от варианта терапии, представлены на рис. 1, 2.

В основу модели положены данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) применения энзалутамида в 1-й линии терапии мГЧРПЖ ENZAMET [5], в котором оценивались общая выживаемость и выживаемость без клинического прогрессирования. Результаты исследования показали наличие статистически значимых различий по обоим критериям при использовании



**Рис. 1.** Структура модели (пациенты группы энзалутамида) (составлена авторами). Здесь и на рис. 2, 3: проценты отражают распределение живущих пациентов после прогрессирования между последующими вариантами терапии; в состоянии «Смерть» можно попасть из любого состояния; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы  
**Fig. 1.** Model structure (patients from the enzalutamide group) (prepared by authors). Here and in Fig. 2, 3: percentages show the distribution of living patients after disease progression between subsequent therapies; “Death” can be registered at any stage of treatment; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer



**Рис. 2.** Структура модели (пациенты группы андрогендепривационной терапии (АДТ)) (составлена авторами). Красным пунктиром выделена часть модели, на основе которой было рассчитано референтное инкрементное соотношение «затраты/эффективность»  
**Fig. 2.** Model structure (patients from the group of androgen deprivation therapy (ADT)) (prepared by authors). Red dotted line highlights the part of the model used for the calculation of the reference incremental cost/effectiveness ratio

энзалутамида + АДТ по сравнению АДТ в монорежиме: отношение угроз (ОУ) прогрессирования составило 0,40 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,49), ОУ смерти – 0,67 (95 % ДИ 0,52–0,86).

Вероятности выхода из состояний «энзалутамид» и «АДТ» были определены на основе экстраполяции соответствующих кривых выживаемости без прогрессирования из РКИ ENZAMET [5] (с использованием распределения Вейбулла, выбранного на основании визуального анализа полученных данных). Распределение пациентов по различным вариантам последующей терапии после прогрессирования было определено на основании экспертной оценки (см. рис. 1, 2). Вероятности выхода из последующих линий лечения не зависят от предшествующей терапии. Для их расчета были использованы данные соответствующих РКИ [6–15] о медиане времени до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования на фоне

лечения радием-223 была принята равной медиане времени до увеличения концентрации простатического специфического антигена; для кабазитаксела во 2-й линии терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) использовалась медиана времени до прогрессии опухоли. В случае отсутствия данных о медиане времени до прогрессирования была использована медиана длительности терапии.

Предполагалось, что время до прогрессирования подчиняется экспоненциальному распределению<sup>1</sup>. Кроме этого, из любого состояния пациенты могут перейти в состояние «смерть». Вероятность смерти была определена на основе экстраполяции кривых общей выживаемости для групп энзалутамида и АДТ из РКИ ENZAMET [5] (с использованием лог-логистического распределения для группы энзалутамида и распределения Вейбулла для группы АДТ, выбранных на основании критерия Акаике).

<sup>1</sup>Важным свойством данного 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 разные когорты пациентов пребывают разное количество времени.

**Таблица 1.** Параметры для оценки стоимости терапии доцетакселом и кабазитакселом (составлено авторами на основании данных [16, 17])  
**Table 1.** Parameters for estimating the cost of docetaxel and cabazitaxel therapy (calculated by the authors using data [16, 17])

Препарат Drug	Дневной стационар Day hospital		Круглосуточный стационар All-day hospital	
	Коэффициент затратоемкости Cost intensity coefficient	Базовая ставка*, руб. Base rate*, rubles	Коэффициент затратоемкости Cost intensity coefficient	Базовая ставка*, руб. Base rate*, rubles
Доцетаксел в режиме 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 нед Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> once every 3 weeks	3,46	13 356,9	2,43	24 298,5
Кабазитаксел в режиме 25 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 нед Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> once every 3 weeks	15,26		8,49	

\*Расчитана как произведение норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации и коэффициентов приведения: 60 % для дневного стационара и 65 % для круглосуточного стационара.

\*Calculated as the product of standard financial costs per 1 case of hospitalization and adjustment coefficients: 60 % for day hospital and 65 % for all-day hospital.

### Учитываемые затраты

Учет затрат осуществляли с позиции российской системы здравоохранения в 2021 г. и в расчете на 1 пациента. Все затраты дисконтировали по ставке 5 % годовых.

**Расходы на основную лекарственную терапию.** Режимы применения лекарственных препаратов при мГЧРПЖ соответствовали указанным выше в разделе «Математическая модель исследования». Длительность лекарственной терапии предполагалась равной выживаемости без прогрессирования при использовании соответствующего варианта сравнения. Режимы применения лекарственных препаратов для лечения мКРРПЖ, использованные в модели, соответствуют клиническим рекомендациям [4]: абиратерон 1000 мг/сут (в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки); доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день; кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день; радий-223 1 раз в 4 нед в режиме 50 кБк/кг, но не более 6 инъекций.

Учет расходов на лекарственную терапию доцетакселом и кабазитакселом в условиях стационара осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного страхования на 2021 г. [16] и с учетом соответствующих финансовых нормативов затрат, предусмотренных Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) на 2021 г. [17] (табл. 1). При этом предполагалась равная вероятность госпитализации как в дневной, так и в круглосуточный стационар.

Цены прочих лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 2. Цены корректировали на налог на добавленную стоимость 10 %.

**Таблица 2.** Цены на лекарственные препараты  
**Table 2.** Prices for medicines

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Энзалутамид Enzalutamide	155 740,00	40 мг № 112 40 mg No. 112
Гозерелин Goserelin	2916,10	3,6 мг № 1 3.6 mg No. 1
	11 219,52	10,8 мг № 1 10.8 mg No. 1
Трипторелин Triptorelin	4661,08	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1
	9468,38	11,25 мг № 1 11.25 mg No. 1
Лейпрорелин Leuprorelin	4512,49	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1
	6817,78	7,5 мг № 1 7.5 mg No. 1
	14 503,62	11,25 мг № 1 11.25 mg No. 1
	17 045,32	22,5 мг № 1 22.5 mg No. 1
Бусерелин Buserelin	26 102,19	45 мг № 1 45 mg No. 1
	3399,38	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1
Дегареликс Degarelix	7710,37	80 мг № 1 80 mg No. 1
	7018,28	120 мг № 1 120 mg No. 1

Окончание табл. 2  
End of table 2

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Золедроновая кислота Zoledronic acid	5017,66	0,8 мг/мл, 5 мл № 1 0.8 mg/ml, 5 ml No. 1
Трамадол Tramadol	149,75	50 мг/мл, 2 мл № 10 50 mg/ml, 2 ml No. 10
Морфин Morphine	225,83	10 мг № 10 10 mg No. 10
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
Деносумаб Denosumab	17 800,00	120 мг № 1 250 mg No. 1
Радий-223 Radium-223	304 308,00	1100 кБк/мл, 6 мл № 1 1100 kBq/ml, 6 ml No. 1

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

**Note.** To determine the price of the indicated package for each medication we calculated median State Register of Medicinal Remedies 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.

**Расходы на прочие лекарственные препараты.** К прочим расходам на лекарственные препараты, учитываемым в модели, относятся затраты на лечение костных метастазов, купирование болевого синдрома, необходимые при терапии мКРРПЖ доцетакселом, кабазитакселом, радием-223 (кроме купирования болевого синдрома) 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, 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. 2.

**Расходы на лечение наиболее распространенных нежелательных явлений (НЯ) III степени тяжести и выше.** Затраты на лечение НЯ при терапии мГЧРПЖ и мКРРПЖ учитывали только для наиболее часто встречающихся НЯ III степени тяжести и выше, данные о частоте возникновения которых были получены из соответствующих РКИ [5, 7–15, 18]. Для пациентов, находящихся в состоянии «стабильная фаза», учитывали НЯ, вероятность возникновения которых хотя бы в одном варианте терапии мГЧРПЖ была не менее 5 % (нейтропения, фебрильная нейтропения, утомляемость, гипертензия). При лечении мКРРПЖ учитывали НЯ, вероятность возникновения которых была не менее 5 % для рассматриваемого варианта терапии в соответствующем РКИ (анемия, нейтропения, фебрильная нейтропения, утомляемость, боль в костях и др.).

Для определения стоимости коррекции НЯ использовали коэффициенты затратно-стоимости, соответствующие рассматриваемым НЯ, предусмотренные методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2021 г. [16]. Итоговую стоимость лечения 1 случая НЯ III–IV степеней тяжести рассчитывали как произведение соответствующей базовой ставки госпитализации на соответствующий рассматриваемому НЯ коэффициент затратно-стоимости. Далее рассчитанные стоимости госпитализации для каждого вида НЯ умножали на частоту возникновения данного НЯ для соответствующего варианта терапии. Полученная таким образом взвешенная стоимость лечения НЯ в расчете на 1 пациента была разделена на медиану длительности терапии. Расходы на лечение НЯ в пересчете на 1 мес терапии каждый цикл модели начислялись на всех пациентов, находящихся в соответствующем состоянии.

**Расходы на амбулаторные посещения онколога в целях мониторинга лечения.** Частота амбулаторных посещений врача больными мГЧРПЖ для мониторинга лечения, согласно клиническим рекомендациям [4], составляет 1 раз в 3–6 мес (в расчетах было использовано среднее значение — 1 раз в 4,5 мес). Частота амбулаторных посещений при использовании энзалутамида в 1-й и 2-й линиях терапии мКРРПЖ была принята равной 1 раз в 6 нед (0,71 раза в месяц) [19].

В соответствии с [20] для пациентов, получающих лечение абиратероном, частота амбулаторных посещений была принята равной 2,17 раза в месяц в течение первых 3 мес терапии, а начиная с 4-го месяца терапии — 1 раз в месяц. Для пациентов, принимающих доцетаксел и кабазитаксел, и в состоянии «паллиатив» частота амбулаторных посещений была принята равной 3 разам в месяц [21], для пациентов, получающих терапию радием-223, — 1 раз в месяц. Стоимость 1 амбулаторного посещения онколога в модели соответствует среднему финансовому нормативу затрат на 1 посещение с иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями за счет средств обязательного медицинского страхования, который предусмотрен ПГГ на 2021 г. — 309,5 руб. [17].

**Расходы на паллиативную помощь.** В модели был проведен учет расходов на оказание паллиативной помощи в стационарных условиях. Предполагалось, что такую помощь получают 10,4 % пациентов, попадающих в стадию «паллиатив» (отношение общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях онкологическим больным в 2019 г. ( $n = 30\,586$ ) [2] к смертности от онкологических заболеваний в 2019 г. ( $n = 294\,400$ ) [1]). Расходы были рассчитаны как произведение средней длительности пребывания в стационаре при оказании такой помощи (12,5 дня [2]) на величину финансового норматива затрат на 1 койко-день госпитализации, предусмотренного ПГГ в 2021 г., — 2519,8 руб. [17].

#### Метод проведения анализа «затраты—эффективность»

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

$$ICER = \frac{ICost_{15}}{IEffect_{15}},$$

где  $ICost_{15}$  — инкрементные прямые медицинские расходы, связанные с применением энзалутамида по сравнению с АДТ, в расчете на 1 пациента за 15 лет,  $IEffect_{15}$  — показатель, отражающий инкрементную эффективность применения энзалутамида по сравнению с АДТ за период 15 лет (в настоящем исследовании — показатели инкрементного числа прожитых лет за период моделирования).

Для проверки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности. Параметры, изменение которых оценивали в ходе анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний представлены далее в разделе «Обсуждение».

Поскольку добавление энзалутамида к стандартной АДТ может считаться новым подходом к лечению

мГЧРПЖ, полученное инкрементное соотношение «затраты/эффективность» для энзалутамида + АДТ против АДТ для лечения мГЧРПЖ было сопоставлено с референтным значением. В его качестве использовалось ICER, рассчитанное для случая применения энзалутамида в другой клинической ситуации: 1-й линии терапии мКРПЖ по сравнению с активным наблюдением.

Прямое сравнение энзалутамида и активного наблюдения для лечения мКРПЖ в 1-й линии было осуществлено в РКИ PREVAIL [6, 18], в котором продемонстрированы статистически значимые преимущества энзалутамида по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования: ОУ смерти 0,77 (95 % ДИ 0,67–0,88), ОУ прогрессирования 0,32 (95 % ДИ 0,28–0,36). Расчет инкрементных показателей «затраты/эффективность» для применения энзалутамида по сравнению с активным наблюдением проводили на основании аналогичных рассматриваемому для энзалутамида в случае терапии мГЧРПЖ клинических эффектов.

Метод моделирования, а также перечень учитываемых медицинских расходов в данной части исследования соответствовали предложенным ранее для случая применения энзалутамида для лечения мГЧРПЖ. Основным отличием модели является использование в этой части исследования данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов при применении вариантов сравнения из РКИ PREVAIL [6, 18]. Структура модели для мКРПЖ для группы энзалутамида аналогична соответствующей ветке на рис. 2, для группы активного наблюдения представлена на рис. 3.

В состоянии «стабильная фаза» предполагается применение энзалутамида в режиме 160 мг 1 раз в день (в варианте сравнения 1) или отсутствие активной противоопухолевой терапии (в варианте сравнения 2).

#### Анализ влияния на бюджет и оценка потенциального вклада от применения энзалутамида для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в снижение онкологической смертности

Анализ влияния на бюджет Федерального проекта (ФП) «Борьба с онкологическими заболеваниями» [22] и оценка вклада применения энзалутамида в снижение смертности от ЗНО были проведены на горизонте 2021–2024 гг. с позиции российской системы здравоохранения. Для оценки расходов на обеспечение пациентов в рассматриваемой клинической ситуации величина затрат на 1 больного, определенная ранее, была умножена на размер популяции, приступающей к терапии в 2021–2024 гг.

В научной литературе синонимом термина «гормоночувствительный» является «кастрационно-чувствительный» [23]. По данным литературы, резистентность

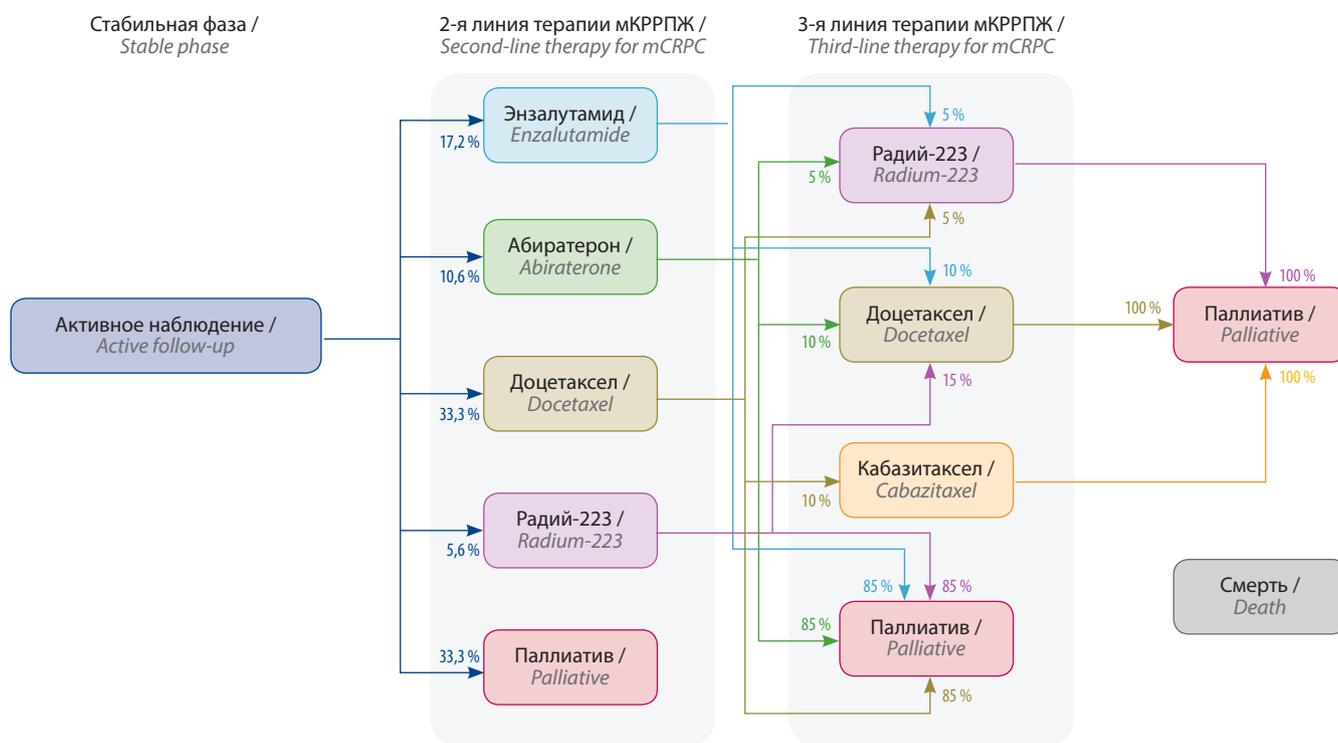


Рис. 3. Структура модели (пациенты группы активного наблюдения) (составлена авторами)  
 Fig. 3. Model structure (patients from the group of active follow-up) (prepared by authors)

к кастрации развивается на протяжении 5 лет с момента постановки диагноза [24]. Соответственно, пациенты с впервые выявленным РПЖ IV стадии могут быть отнесены к подгруппе мГЧРПЖ. Популяция пациентов, которая ежегодно сможет приступать к терапии энзалутамидом в 2021–2024 гг., была принята равной таковой, рассчитанной для 2019 г. [2]: 44 653 случая выявления ЗНО предстательной железы × 96,2 % (доля морфологически подтвержденных диагнозов) × 18,7 % (доля случаев выявления РПЖ на IV стадии) = 8033 пациента. Согласно экспертной оценке к 2024 г. доля больных, получающих антиандрогены 2-го поколения, может возрасти до 30 %. Поэтому в рамках настоящего исследования популяция больных мГЧРПЖ, которые могут получать терапию энзалутамидом, была принята равной  $8033 \times 30 \% = 2410$  человек.

Прогноз числа смертей и оценки влияния на смертность населения от ЗНО при применении энзалутамида + АДТ у больных мГЧРПЖ был основан на данных по общей выживаемости пациентов в каждом из вариантов анализа из РКИ ENZAMET [5]. Предполагалось, что терапия комбинацией энзалутамид + АДТ позволяет снизить смертность пациентов в рассматриваемой клинической ситуации на разницу между значением общей выживаемости для групп энзалутамида + АДТ и АДТ.

В соответствии с Постановлением Правительства России от 31.03.2021 № 512 [25] к 2024 г. целевым

значением является 195,1 случая на 100 тыс. населения. Расчет абсолютного количества смертей от ЗНО, которые необходимо предотвратить в каждом году для выполнения целевого показателя, проводился на основании среднего сценария демографического прогноза Федеральной службы государственной статистики [26]. Отношение количества предотвращенных смертей в результате применения комбинации энзалутамид + АДТ в году  $t$  к количеству случаев смерти, на которые необходимо снизить смертность от ЗНО для достижения целевого показателя в году  $t$  по сравнению с 2020 г., было принято за вклад комбинации энзалутамид + АДТ в достижение целевого показателя (в %). Более подробно методика данной части исследования изложена авторами ранее [27].

Для проверки устойчивости полученных результатов выполнен однофакторный анализ чувствительности. Параметры, для которых проводилась оценка, а также диапазон их колебаний представлены далее в разделе «Обсуждение».

### Результаты

#### Клинико-экономическое исследование

Согласно полученным результатам терапия энзалутамидом по сравнению с применением АДТ позволяет добиться большего количества прожитых лет и прожитых лет без прогрессирования за период моделирования:

**Таблица 3.** Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 15 лет с учетом дисконтирования (расчеты авторов), руб.  
**Table 3.** Results of assessing 15-year discounted direct medical costs per 1 patient (authors' calculations), rubles

Расход Cost	Вариант 1 (энзалутамид) Option 1 (enzalutamide)	Вариант 2 (андрогендепривационная терапия) Option 2 (androgen deprivation therapy)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
<b>Стабильная фаза</b> Stable phase	9 903 043,4	208 519,7	9 694 523,7
Основная лекарственная терапия Main therapy	9 884 878,4	197 702,7	9 687 175,7
Амбулаторные посещения Outpatient visits	3523,1	2014,6	1508,5
Нежелательные явления Adverse events	14 641,9	8802,4	5839,5
<b>1-я линия терапии мКРРПЖ</b> First-line therapy for mCRPC	211 404,6	1 571 462,8	–1 360 058,2
Основная лекарственная терапия Main therapy	180 837,8	1 548 838,3	–1 368 000,5
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	20 376,4	13 523,5	6852,9
Купирование болевого синдрома Pain relief	4380,8	2907,5	1473,3
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2501,7	3291,8	–790,2
Нежелательные явления Adverse events	3308,0	2901,8	406,2
<b>2-я линия терапии мКРРПЖ</b> Second-line therapy for mCRPC	397 319,5	247 755,8	149 563,7
Основная лекарственная терапия Main therapy	351 818,8	233 964,1	117 854,7
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	12 765,1	6925,5	5839,7
Купирование болевого синдрома Pain relief	21 982,0	3854,8	18 127,2
Амбулаторные посещения Outpatient visits	1015,6	900,4	115,2
Нежелательные явления Adverse events	9 737,9	2 111,0	7 626,9
<b>3-я линия терапии мКРРПЖ</b> Third-line therapy for mCRPC	43 294,5	33 026,0	10 268,6
Основная лекарственная терапия Main therapy	38 731,8	29 434,5	9297,4
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	1304,8	1052,1	252,7
Купирование болевого синдрома Pain relief	2573,6	1998,2	575,4
Амбулаторные посещения Outpatient visits	65,3	87,4	–22,1
Нежелательные явления Adverse events	619,0	453,8	165,2
Паллиативное лечение Palliative care	638 740,3	535 907,4	29 601,6
<b>Всего</b> Total	<b>11 193 802,3</b>	<b>2 596 671,7</b>	<b>8 597 130,6</b>

**Примечание.** мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.  
**Note.** mCRPR – metastatic castration-resistant prostate cancer.

**Таблица 4.** Результаты анализа «затраты–эффективность» применения энзалутамида для терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы по сравнению с андрогендепривационной терапией по критерию эффективности «число лет жизни за период моделирования» (расчеты авторов)

**Table 4.** Results of cost–effectiveness analysis of enzalutamide for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer compared to androgen deprivation therapy; cost–effectiveness is evaluated by the number of years of life during the modeling period (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андрогендепривационная терапия Androgen deprivation therapy
Дисконтированные затраты, руб/чел. Discounted costs, rubles/person	11 193 802,3	2 596 671,7
Число прожитых лет Number of years lived	7,59	5,12
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни Cost/effectiveness ratio, rubles/life-year gained	1 474 437,3	506 710,4
Инкрементные затраты, руб/чел. Incremental costs, rubles/person	8 597 130,6	
Инкрементная продолжительность жизни, лет Incremental life expectancy, years	2,47	
Инкрементное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни Incremental cost/effectiveness ratio, rubles/life-year gained	3 484 362	

7,59 года против 5,12 года и 5,13 года против 2,71 года соответственно.

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента представлены в табл. 3.

В варианте «энзалутамид» расходы составляют 11 193 802 руб. на 1 пациента за 15 лет, что на 8 597 131 руб. выше, чем в варианте «АДТ».

Результаты анализа «затраты–эффективность» для энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности «число лет жизни за период моделирования» представлены в табл. 4.

Стоимость дополнительного года жизни при использовании энзалутамида по сравнению с АДТ составляет 3 484 362 руб/год.

При использовании энзалутамида у больных мКРРПЖ в 1-й линии терапии среднее число лет жизни за период моделирования составило 3,79 года при затратах 6 065 010 руб. на 1 пациента (3,03 года и 1 888 951 руб. в варианте активного наблюдения соответственно). В итоге инкрементное соотношение «затраты/эффективность» составило 5 899 418 руб/дополнительный год сохраненной жизни (табл. 5).

**Таблица 5.** Результаты анализа «затраты–эффективность» энзалутамида для терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в 1-й линии по сравнению с активным наблюдением по критерию эффективности «число лет жизни за период моделирования» (расчеты авторов)

**Table 5.** Results of cost–effectiveness analysis of first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer compared to active follow-up; cost–effectiveness is evaluated by the number of years of life during the modeling period (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андрогендепривационная терапия Androgen deprivation therapy
Дисконтированные затраты, руб/чел. Discounted costs, rubles/person	6 065 010	1 888 951
Число прожитых лет Number of years lived	3,79	3,08
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни Cost/effectiveness ratio, rubles/year of preserved life	1 599 810	612 659

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андрогендепривационная терапия Androgen deprivation therapy
Инкрементные затраты, руб/чел. Incremental costs, rubles/person	4 176 058	
Инкрементная продолжительность жизни, лет Incremental life expectancy, years	0,71	
Инкрементное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни Incremental cost/effectiveness ratio, rubles/life-year gained	5 899 418	

Таким образом, стоимость дополнительного года сохраненной жизни при использовании энзалутамида + АДТ для лечения мГЧРПЖ по сравнению с АДТ оказалась на 40,9 % ниже, чем в случае использования энзалутамида в 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с активным наблюдением.

**Анализ влияния на бюджет и оценка потенциального вклада от применения энзалутамида для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в снижение онкологической смертности**

Если на протяжении 2021–2024 гг. к лечению с использованием вариантов сравнения будут приступать по 2410 человек, в сумме за период терапия энзалутамидом потребует около 48,9 млрд руб. против 8,5 млрд руб. при использовании АДТ в монорежиме (табл. 6).

За весь период терапия энзалутамидом обойдется на 40 337,45 млн руб. дороже по сравнению с использованием АДТ в монорежиме, что соответствует 7,2 % средств ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Результаты моделирования в части исходов терапии по критерию общей выживаемости по сценариям анализа представлены в табл. 7. Если каждый год к терапии будут приступать по 2410 человек, число доживших до конца периода моделирования в сценарии «энзалутамид» составит 5746 человек, а в сценарии «АДТ» – 5185 человек, т.е. использование энзалутамида + АДТ позволит предотвратить 561 смерть.

Вклад терапии комбинацией энзалутамид + АДТ в достижение цели ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от ЗНО представлен в табл. 8: по состоянию на 2024 г. показатель оценивается в 2,41 %.

**Таблица 6.** Оценка общих затрат на терапию пациентов в вариантах сравнения, а также увеличение расходов как процент средств Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (расчеты авторов на основании данных [22])

**Table 6.** Assessment of total treatment costs in different options and increased costs as a percentage of funds from the Federal Project “Cancer control” (calculated by authors using the data from [22])

Год Year	Андрогендепривационная терапия, млн руб. Androgen deprivation therapy, million rubles	Энзалутамид + андрогендепривационная терапия, млн руб. Enzalutamide + androgen deprivation therapy, million rubles	Разница, млн руб. Difference, million rubles	Разница в расходах как процент средств Федерального проекта, % Difference in costs as a percentage of funds from the Federal Project, %
2021	476,95	5440,11	4963,16	3,5
2022	1469,05	10 385,51	8916,47	6,4
2023	2695,12	14 699,02	12 003,90	8,6
2024	3904,48	18 358,40	14 453,92	10,3
<i>Всего Total</i>	<i>8545,60</i>	<i>48 883,05</i>	<i>40 337,45</i>	<i>7,2</i>

**Таблица 7.** Исходы терапии (накопительным итогом) на горизонте 2021–2024 гг. (расчеты авторов)

**Table 7.** Treatment outcomes (cumulative total) in 2021–2024 (authors' calculations)

Показатель Parameter	2021	2022	2023	2024
Число пациентов, доживших до конца года, при использовании энзалутамида + андрогендепривационной терапии Number of patients who survived till the end of the year on enzalutamide + androgen deprivation therapy	2324	4465	6382	5746
Число пациентов, доживших до конца года, при использовании андрогендепривационной терапии Number of patients who survived till the end of the year on androgen deprivation therapy	2291	4335	6069	5185
Возможное количество предотвращенных смертей (накопленным итогом) Estimated number of deaths prevented (cumulative total)	33	130	313	561
Возможное количество предотвращенных смертей (за год) Estimated number of deaths prevented (per year)	33	97	183	248

**Таблица 8.** Вклад терапии комбинацией энзалутамид + андрогендепривационная терапия в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от злокачественных новообразований (расчеты авторов)

**Table 8.** Contribution of combination of enzalutamide + androgen-deprivation therapy to achieving the goal of the Federal Project “Cancer control” estimated by cancer mortality (authors' calculations)

Показатель Parameter	2021	2022	2023	2024
Количество смертей, которые нужно предотвратить, по сравнению с 2020 г. Number of deaths to be prevented compared to 2020	2703	4912	7796	10 282
Возможное количество предотвращенных смертей Estimated number of deaths prevented	33	97	183	248
Процент достижения целевого показателя Percentage of achieving the target parameter	1,22	1,97	2,3	2,41

### Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты являются в высокой степени устойчивыми к колебанию основных параметров модели. На рис. 4 представлены результаты анализа чувствительности инкрементного соотношения «затраты/эффективность». Наибольшая вариативность наблюдается при изменении параметров эффективности АДТ и энзалутамида по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также при изменении цены энзалутамида.

На рис. 5 и 6 представлен анализ чувствительности результатов оценки вклада использования энзалутамида для лечения мГЧРПЖ в достижение цели ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от ЗНО по состоянию на 2024 г., а также изменения процентов расходов ФП при применении энзалутамида в рассматриваемой клинической ситуации по состоянию на 2024 г.

Относительно влияния на вклад в показатели смертности наиболее значимыми параметрами моделирования являются эффективность АДТ и энзалутамида по критерию общей выживаемости, а также доля пациентов, не переводимых с АДТ на энзалутамид. В части оценки влияния применения энзалутамида на расходы ФП наибольшее влияние оказывают численность пациентов, стоимость энзалутамида, а также доля пациентов, не переводимых с АДТ на энзалутамид.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения предложенного нами подхода. Во-первых, для моделирования подходов к лечению мГЧРПЖ использовались данные зарубежного РКИ ENZAMET [5]. Несмотря на высокий уровень доказательности данных, они могут отличаться от реальной практики терапии в российской действительности, что в итоге может оказать влияние на затраты.

Во-вторых, при отсутствии данных о частоте назначения разных вариантов АДТ мы приняли предположение

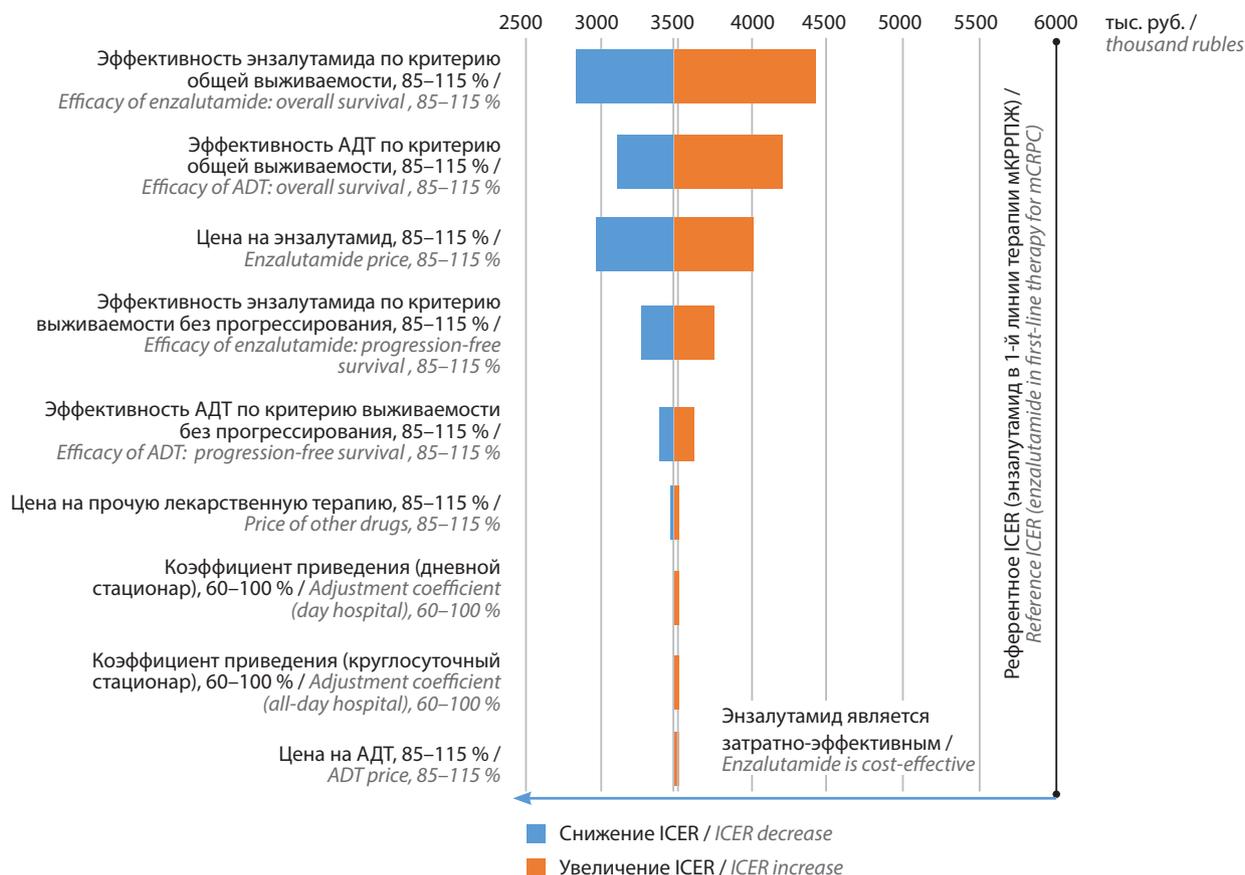


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности значения инкрементного соотношения «затраты/эффективность» (ICER) для энзалутамида по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности «дополнительный год сохраненной жизни» (расчеты авторов). Здесь и на рис. 5, 6: АДТ – андрогендепривационная терапия; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы  
Fig. 4. Results of sensitivity analysis of incremental cost/efficiency ratio (ICER) for enzalutamide compared to ADT using the efficiency criterion of “life-year gained” (authors’ calculations). Here and in Fig. 5, 6: ADT – androgen deprivation therapy; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer

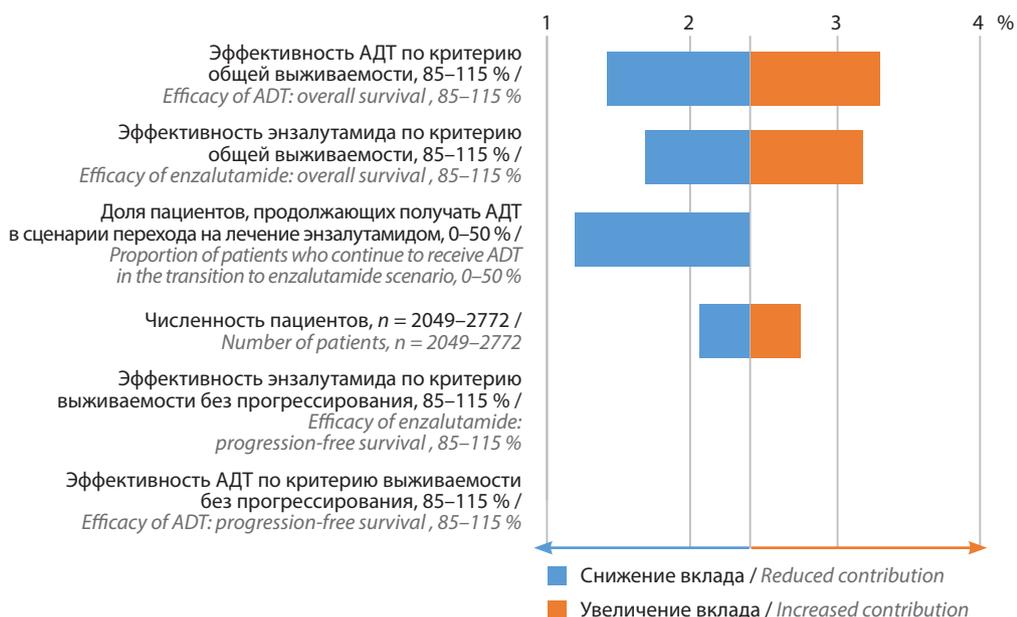
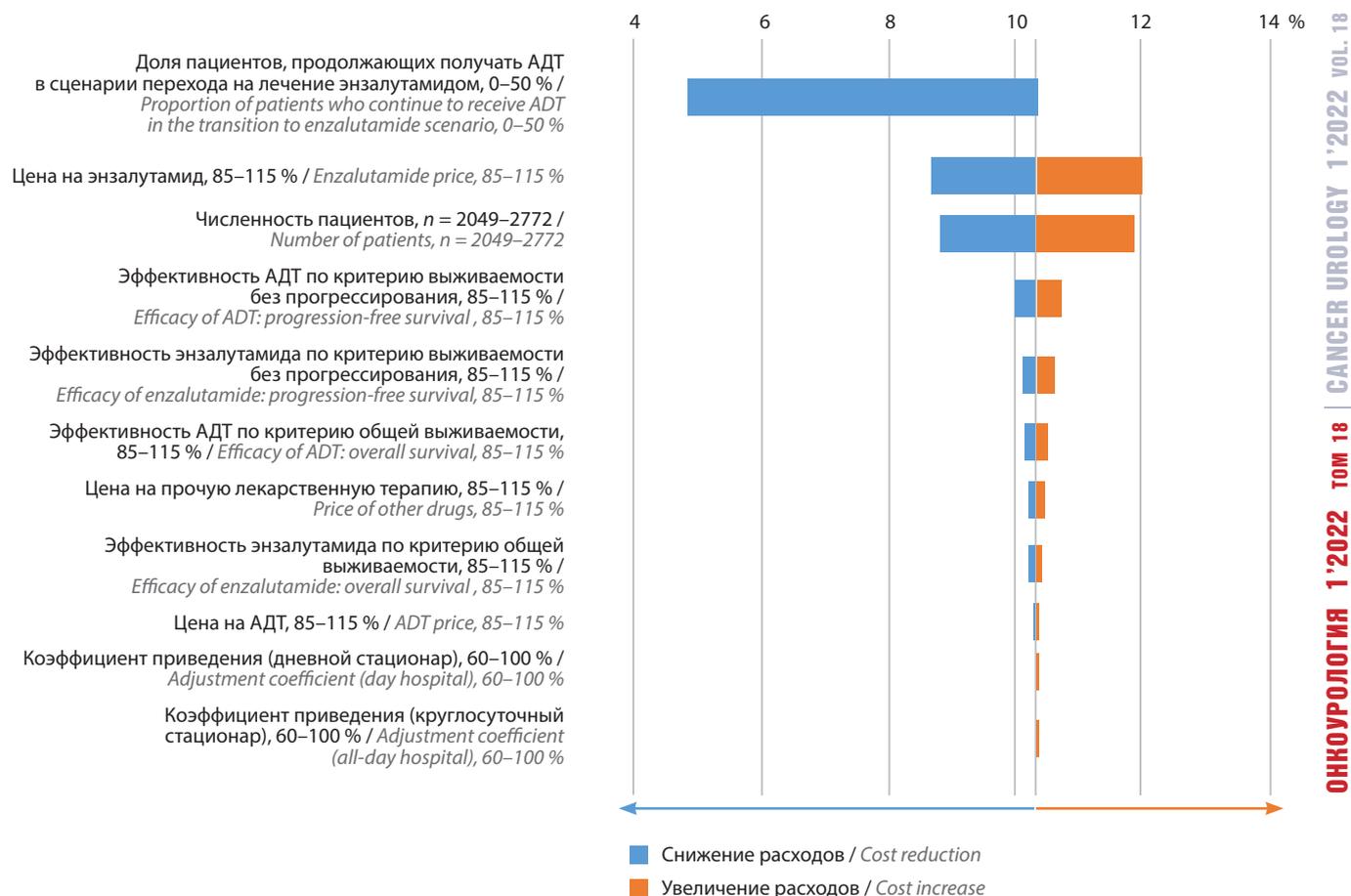


Рис. 5. Результаты анализа чувствительности вклада терапии энзалутамидом в достижение показателя смертности от злокачественных новообразований, определенного в Федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями» к 2024 г. (расчеты авторов)  
Fig. 5. Results of sensitivity analysis of contribution of enzalutamide therapy to achieving the targeted cancer mortality in the Federal Project “Cancer control” by 2024 (authors’ calculations)



**Рис. 6.** Результаты анализа чувствительности и отношения расходов на терапию энзалутамидом к финансовому обеспечению реализации Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2024 г. (расчеты авторов)  
**Fig. 6.** Results of sensitivity analysis and cost ratio for enzalutamide therapy and funding used for the implementation of the Federal Project “Cancer control” by 2024 (authors’ calculations)

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, эффективность терапии и расходы на ведение больных мГЧРПЖ в существенной степени зависят от тактики лечения после прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании мы учли большинство доступных опций терапии больных мКРРПЖ, однако истинная частота их использования в реальной российской практике неизвестна.

### Заключение

- Согласно результатам математического моделирования среднее время предстоящей жизни за период 15 лет при использовании энзалутамида + АДТ у больных мГЧРПЖ составило 7,59 года против 5,12 года в случае применения стандартных схем АДТ.
- Средние расходы при терапии энзалутамидом + АДТ составляют 11 193 802 руб. на 1 больного мГЧРПЖ

за 15 лет, что на 8 597 131 руб. выше, чем при применении АДТ.

- Стоимость дополнительного года жизни при использовании энзалутамида для лечения мГЧРПЖ по сравнению с АДТ составляет 3 484 362 руб., что на 40,9 % меньше, чем при применении энзалутамида для 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с активным наблюдением (5 899 418 руб.).
- К терапии комбинацией энзалутамид + АДТ могут приступать по 2410 пациентов ежегодно. В случае, если все указанные пациенты приступят к терапии энзалутамидом, количество предотвращенных смертей в 2021–2024 гг. оценивается в 561 случай. При этом вклад в достижение показателя смертности от ЗНО составит 1,22–2,41 % в год.
- В случае, если все указанные пациенты каждый год будут приступать к терапии энзалутамидом, в сумме за 4 года дополнительные затраты бюджетной системы России составят 40,4 млрд руб., т. е. 7,2 % финансового обеспечения ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 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/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=\(дата обращения 14.02.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_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/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=\(accessed 02.14.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=(accessed 02.14.2020)). (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/12> (дата обращения 15.12.2021). [Clinical guideline. Prostate cancer. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/12> (Accessed on 15.12.2021). (In Russ.)].
5. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
6. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
7. De Bono J.S., Chowdhury S., Feyerabend S. et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for  $\geq 24$  weeks in Europe. *Eur Urol* 2018;74(1):37–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.035.
8. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
9. 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.
10. Attard G., Borre M., Gurney H. et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol* 2018;36(25):26–39. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
11. 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.
12. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
13. Hoskin P., Sartor O., O’Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
14. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone 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.
15. De Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1911206.
16. Письмо Минздрава России № 11-7/И/2-20691, ФФОМС № 00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 «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/2-20691, ФФОМС No. 00-10-26-2-04/11-51 from 30.12.2020 “On guidelines on the ways of payment for medical care using compulsory health insurance.” (In Russ.)].
17. Постановление Правительства России от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation from 28.12.2020 No. 2299 “On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2021 and the planned period of 2022 and 2023”. (In Russ.)].
18. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
19. Мазин П.В., Мазина Н.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела 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. *Farmaekonomika. Sovremennaya farmaekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2017;10(3):12–21. (In Russ.)].
20. 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=\(дата обращения 15.04.2020\)](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=\(accessed 04.15.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t=(accessed 04.15.2020)). (In Russ.)].
21. 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. [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.)). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86.
22. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP\\_Bor'ba\\_s\\_onkologicheskimi\\_zabolevaniyami.pdf?1565344164](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164) (дата обращения 27.12.2020). [Passport of the Federal Project “Cancer control”. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP\\_Bor'ba\\_s\\_onkologicheskimi\\_zabolevaniyami.pdf?1565344164](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164) (Accessed on 27.12.2020). (In Russ.)].
23. Hall M.E., Huelster H.L., Luckenbaugh A.N. et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape. *Onco Targets Ther* 2020;13:3571–81. DOI: 10.2147/OTT.S228355.
24. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant pro-state cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
25. Постановление Правительства России от 31.03.2021 № 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 512 dated 31.03.2021 “Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.)].
26. Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2035 года. Доступно по: <https://gks.ru/folder/12781> (дата обращения 03.06.2020). [Federal State Statistics Service. Demographic prognosis up to 2035. Available at: <https://gks.ru/folder/12781> (Accessed on 03.06.2020). (In Russ.)].
27. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии* 2021;67(6):768–76. [Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2021;67(6):768–76. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776.

#### Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### Authors' contributions

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Е.В. Деркач / E.V. Derkach: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

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 ООО «Астеллас Фарма Продакшен».

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

Статья поступила: 18.02.2022. Принята к публикации: 14.03.2022.

Article submitted: 18.02.2022. Accepted for publication: 14.03.2022.