

Клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения

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

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

²ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский пр-кт, 157, корп. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁴Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Одним из современных стандартов лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) являются ингибиторы андрогенных рецепторов 2-го поколения энзалутамид и апалутамид, используемые в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ), а также даролутамид, применяемый в комбинации с доцетакселом и АДТ.

Цель исследования – оценить клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения в России.

Материалы и методы. На основе показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, полученных в клинических исследованиях, а также данных сетевого метаанализа предложена математическая модель, которая на горизонте 3 лет описывает длительность терапии и исходы лечения пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения с использованием комбинаций даролутамид + доцетаксел + АДТ, энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, доцетаксел + АДТ и АДТ в монорежиме в соответствии с текущей практикой назначений, с применением только 1 из ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения (даролутамид, энзалутамид или апалутамид), а также с учетом экспертной оценки назначений рассматриваемых препаратов (рациональный сценарий). Модель использовалась для оценки числа сохраненных жизней и затрат системы здравоохранения при переходе от текущей к различным вариантам предлагаемой клинической практики на горизонте 3 лет с учетом численности пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения, которые ежегодно могут начать терапию рассматриваемыми препаратами в России.

Результаты. Ежегодно в России до 9092 пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения могут начать терапию рассматриваемыми препаратами. По сравнению с текущей практикой в сценарии «даролутамид» на горизонте 3 лет возможно снижение смертности от рака предстательной железы на 2159 случаев (22–39 % снижения смертности от злокачественных новообразований, необходимого для выполнения цели государственной программы «Развитие здравоохранения»), в сценарии «энзалутамид» – на 787 случаев (9–14 %), в сценарии «апалутамид» – на 382 случая (5–7 %), в рациональном сценарии – на 1115 случаев (11–20 %). Стоимость одной сохраненной жизни в сценарии «даролутамид» составляет 17,8 млн руб., в сценарии «энзалутамид» – 61,2 млн руб., в сценарии «апалутамид» – 65,5 млн руб., а в рациональном – 18,6 млн руб.

Заключение. Применение ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения для лечения пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения вносит количественно измеримый вклад в снижение смертности от злокачественных новообразований в России, при этом использование даролутамида характеризуется наилучшим соотношением затрат на проводимую терапию и ожидаемого клинического эффекта.

Ключевые слова: рак предстательной железы, даролутамид, общая выживаемость, смертность от злокачественных новообразований

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Нюшко К.М., Макарова Ю.В. Клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения. Онкоурология 2024;20(2):60–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-60-73>

Clinical and economic impact of modern pharmaceuticals on reducing mortality from hormone-sensitive prostate cancer with high-volume disease

N.A. Avxentyev^{1,2}, K.M. Nyushko^{3,4}, Yu.V. Makarova¹

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

²Health Market Access; Build 1, 157 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@nifi.ru

Background. One of the modern standards of treatment for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is second-generation androgen receptor inhibitors enzalutamide and apalutamide used in combination with androgen deprivation therapy (ADT), as well as darolutamide used in combination with docetaxel and ADT.

Aim. To evaluate clinical and economic effects of using novel pharmaceuticals for treating patients with mHSPC and high-volume disease on reducing prostate cancer mortality in Russia.

Materials and methods. A mathematical model based on overall survival and progression-free survival data from clinical trials and network meta-analysis has been developed. The model describes duration of therapy and treatment outcomes in a 3-year period for combinations darolutamide + docetaxel + ADT, enzalutamide + ADT, apalutamide + ADT, docetaxel + ADT and ADT monotherapy in current practice. Four additional scenarios were considered: Darolutamide, Enzalutamide, and Apalutamide, in which all patients were treated with corresponding pharmaceutical, as well as the Rational scenario, in which the frequency of prescriptions for each considered option was determined by expert consensus. The model was used to estimate the number of lives saved and healthcare system costs when transitioning from the current practice to different scenarios of the proposed practice over a 3-year horizon considering the number of adult patients with mHSPC and high-volume disease who may start the considered therapy annually in Russia.

Results. Every year in Russia, up to 9,092 patients with mHSPC and high-volume disease can initiate therapy with the considered options. Compared to the current practice, in the Darolutamide scenario within 3-year horizon it is possible to reduce mortality from prostate cancer by 2,159 cases (22–39 % reduction in mortality from malignant tumors necessary to achieve the “Health Development” state program goal); in the Enzalutamide scenario by 787 cases (9–14 % reduction); in the Apalutamide scenario by 382 cases (5–7 % reduction); and in the Rational scenario by 1,115 cases (11–20 % reduction). The cost of saving one life in the Darolutamide scenario amounts to 17.8 million rubles, in the Enzalutamide scenario to 61.2 million rubles, in the Apalutamide scenario to 65.5 million rubles, in the Rational scenario to 18.6 million rubles.

Conclusion. The use of second-generation androgen receptor inhibitors in patients with mHSPC and high-volume disease has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia. Darolutamide is the most cost-effective option among all the considered ones.

Keywords: prostate cancer, darolutamide, overall survival, cancer mortality

For citation: Avxentyev N.A., Nyushko K.M., Makarova Yu.V. Clinical and economic impact of modern pharmaceuticals on reducing mortality from hormone-sensitive prostate cancer with high-volume disease. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(2):60–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-60-73>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-е место в структуре смертности населения России после болезней системы кровообращения. В России реализуется государственная программа «Развитие здравоохранения», одна из целей которой — снижение смертности от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения [1]. Основ-

ной вклад в достижение целевых показателей вносит использование выходящих на рынок инновационных и высокоэффективных препаратов, способных существенно улучшить прогноз продолжительности жизни пациентов в определенных клинических ситуациях.

Сегодня для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) доступны включенные в перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов ингибиторы андрогенных рецепторов (ИАР) 2-го поколения энзалутамид и апалутамид, применяемые в комбинации со стандартной андрогендепривационной терапией (АДТ). К тому же классу препаратов относится и даролутамид — высокоаффинный антиандроген, рекомендованный для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на основании протокола заседания Комиссии Минздрава России [2].

Один из наименее благоприятных прогнозов течения мГЧРПЖ — наличие высокого объема опухолевого поражения. По данным сетевого метаанализа Z. Zhou и соавт. и рандомизированного клинического исследования ARASENS, у пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения даролутамид в комбинации с АДТ и доцетакселом статистически значимо превосходил прочие ИАР 2-го поколения в комбинации с АДТ, а также доцетаксел + АДТ и АДТ в монорежиме по критериям выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), за исключением комбинации энзалутамид + АДТ (табл. 1) [3, 4].

Вместе с тем в медицинской литературе нет ответа на вопрос, как применение ИАР 2-го поколения влияет на смертность от ЗНО, в том числе от рака предстательной железы (РПЖ).

Цель исследования — оценить клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения в России.

Материалы и методы

Характеристика и численность целевой популяции пациентов

В исследовании рассматривались взрослые пациенты с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения. При оценке численности целевой популяции рассматривались только те пациенты, у которых впервые выявлена метастатическая форма РПЖ. Число случаев

РПЖ в 2022 г. без учета зарегистрированных посмертно — 46 657, доля морфологически подтвержденных диагнозов составила 97,8 % (45 631) (рис. 1). Смена терапии для пациентов, которые ранее уже начали лечение по поводу мГЧРПЖ, не предполагалась.

За 2022 г. возрастная структура заболеваемости РПЖ, по данным [5], не представлена (в 2021 г., по данным [6], было зарегистрировано всего 2 случая РПЖ у пациентов детского возраста), поэтому корректировка для пациентов детского возраста не проводилась.

По данным литературы, примерно у 20 % пациентов с первично диагностированным локализованным РПЖ в течение 5 лет заболевание может прогрессировать до метастатической формы [3]. Число пациентов, у которых было диагностировано прогрессирование заболевания до метастатической формы из I–III стадий, оценивалось на основании числа новых случаев выявления РПЖ на I–III стадиях в 2022 г. При этом сделано допущение об относительно стабильной во времени структуре выявления новых случаев РПЖ по стадиям, а также об общем числе новых случаев диагностирования заболевания. Все пациенты с заболеванием, выявленным на IV стадии, были отнесены к группе мГЧРПЖ.

Данные о доле пациентов с высоким объемом опухолевого поражения среди всех больных мГЧРПЖ в открытом доступе отсутствуют, поэтому были использованы данные сетевого метаанализа Z. Zhou и соавт., включающего материалы 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием пациентов с мГЧРПЖ [3]. С учетом исключения РКИ CHAARTED (участвовали пациенты только с высоким объемом опухолевого поражения) и LATITUDE (участвовали только пациенты группы высокого риска) средняя доля пациентов с высоким объемом опухолевого поражения среди всех больных мГЧРПЖ составила 53,6 %.

Таким образом, численность целевой популяции пациентов с впервые диагностированным мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения в России составляет 9092 человека ежегодно.

Таблица 1. Результаты сравнения эффективности комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ и других комбинаций для пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения [3, 4]

Table 1. Results of comparison of the effectiveness of darolutamide + docetaxel + ADT and other combinations for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high-volume disease [3, 4]

Показатель Characteristic	Энзалутамид + АДТ Enzalutamide + ADT	Апалутамид + АДТ Apalutamide + ADT	Доцетаксел + АДТ Docetaxel + ADT	АДТ ADT
Отношение рисков смерти (95 % доверительный интервал) Hazard ratio of death (95 % confidence interval)	1,32 (0,97–1,79)	1,42 (1,03–1,97)	1,46 (1,22–1,75)	2,02 (1,6–2,55)
Отношение рисков прогрессирования или смерти (95 % доверительный интервал) Hazard ratio of progression or death (95 % confidence interval)	1,69 (1,23–2,32)	2,14 (1,52–2,99)	2,45 (2,05–2,94)	4,07 (3,23–5,13)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: АДТ — андрогендепривационная терапия.

Note. Here and in tables 2, 3: ADT — androgen deprivation therapy.

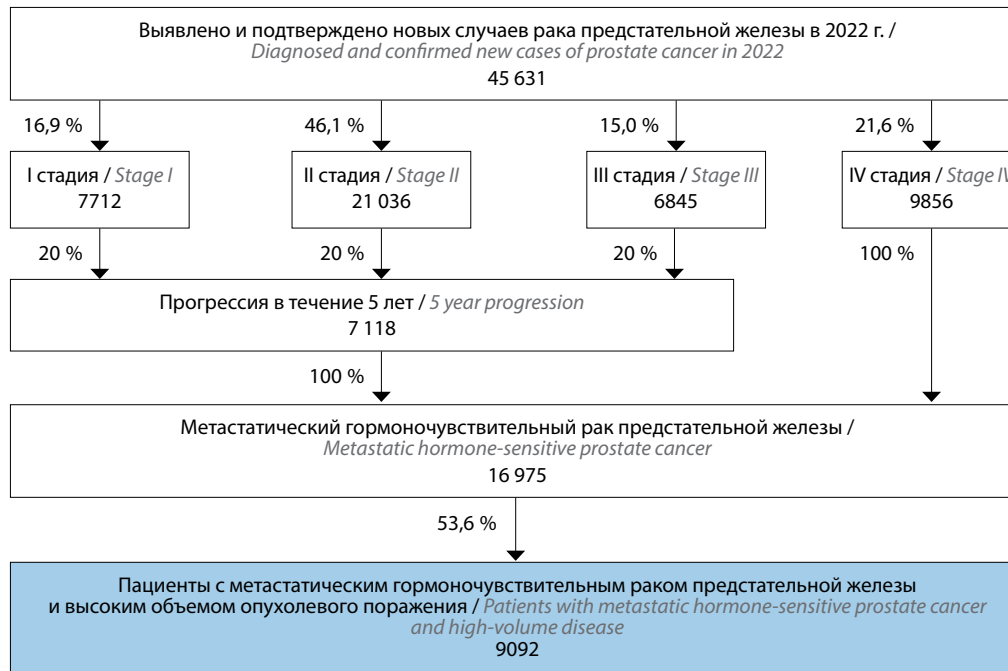


Рис. 1. Определение численности целевой популяции пациентов (по состоянию на 2022 г., источники [3, 7])
Fig. 1. Patient population estimation (in 2022, sources [3, 7])

Варианты сравнения

Пациентам с мГЧРПЖ рекомендовано проведение АДТ хирургическим или медикаментозным способом [8]. Основу медикаментозной АДТ составляют агонисты (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин, бусерелин) или антагонисты (дегареликс) лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, применяемые в монотерапии или в комбинации с иными препаратами, в том числе с химиотерапией (доцетаксел) или ИАР 2-го поколения — даролутамидом, энзалутамидом и апалутамидом [9].

Таким образом, в рамках данного исследования рассматривались следующие варианты терапии пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения (табл. 2). Режимы дозирования соответствовали клиническим рекомендациям [8, 9], инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов [10–17], а также РКИ, входящим в сетевой метаанализ [3].

Для текущей практики была оценена структура назначений рассматриваемых вариантов терапии целевой популяции пациентов на основании данных маркетингового исследования компании IPSOS, проведенного в мае–июне 2023 г. при участии 124 химиотерапевтов, онкологов (в том числе онкоурологов), лечивших 345 пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения, с учетом перенормирования в 100 % (помимо представленных в настоящей работе, в маркетинговом исследовании рассматрива-

лись и иные терапевтические опции). Методика оценки структуры назначений в условиях рационального сценария представлена в табл. 3.

Оценка общей выживаемости пациентов

Горизонт моделирования в настоящем исследовании составил 3 года. Для прогноза числа смертей по каждому из рассматриваемых вариантов терапии использованы данные о числе пациентов, а также об ОВ тех, кто получал соответствующие лекарственные препараты.

Для групп даролутамид + доцетаксел + АДТ и доцетаксел + АДТ данные ОВ получены из материалов РКИ ARASENS [4]. При этом применяли методику экстраполяции кривых показателя ОВ (с использованием лог-логистического распределения для обеих групп, выбранного на основании критерия Акаике).

Показатель ОВ пациентов, получающих терапию вариантами энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, АДТ, моделировали с использованием результатов сетевого метаанализа [3] (см. табл. 1) для коррекции параметризированной кривой для комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ на соответствующее отношение угроз:

$$OS_t^i = (OS_t^{Daro + Doce + ADT})^{HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}},$$

где OS_t^i — оценка показателя ОВ в момент времени t для пациентов, получающих терапию вариантом i ;

Таблица 2. Рассматриваемые варианты терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения (составлено авторами)
Table 2. Considered therapy options for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high-volume disease (compiled by the authors)

Вариант терапии Therapy type	Режим применения Administration regimen	Текущая практика* Current practice*	Даролутамид Darolutamide	Энзалутамид Enzalutamide	Апалутамид Apalutamide	Рациональный сценарий* Rational scenario*
АДТ в монорежиме ADT monotherapy	Гозерелин п/к 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 3 мес; лейпрорелин в/м или п/к 3,75 мг 1 раз в 28 дней, 7,5 мг 1 раз в 28 дней, 11,25 мг 1 раз в 3 мес, 22,5 мг 1 раз в 3 мес либо 45 мг 1 раз в 6 мес; трипторелин в/м или п/к 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес; бусерелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 дней; дегареликс п/к 240 мг в 1-й мес, далее 80 мг ежемесячно Goserelin SC 3.6 mg once every 28 days or 10.8 mg once every 3 months; leuprorelin IM or SC 3.75 mg once every 28 days, 7.5 mg once every 28 days, 11.25 mg once every 3 months, 22.5 mg once every 3 months or 45 mg once every 6 months; triptorelin IM or SC 3.75 mg once every 28 days or 11.25 mg once every 3 months; buserelin IM 3.75 mg once every 28 days; degarelix SC 240 mg during the 1 st month, then 80 mg every month	20 %	—	—	—	20 %
Даролутамид + доцетаксел + АДТ Darolutamide + docetaxel + ADT	Даролутамид (п/о 600 мг 2 раза в день) + доцетаксел (в/в 75 мг/м ² 1 раз в 21 день на протяжении 6 циклов) + АДТ (согласно представленным ранее режимам) Darolutamide (PO 600 mg twice a day) + docetaxel (IV 75 mg/m ² once every 21 days for 6 cycles) + ADT (in accordance with the regimens presented above)	1 %	100 %	—	—	65 %
Энзалутамид + АДТ Enzalutamide + ADT	Энзалутамид (п/о 160 мг 1 раз в день) + АДТ (согласно представленным ранее режимам) Enzalutamide (PO 160 mg once a day) + ADT (in accordance with the regimens presented above)	35 %	—	100 %	—	9 %
Апалутамид + АДТ Apalutamide + ADT	Апалутамид (п/о 240 мг 1 раз в день) + АДТ (согласно представленным ранее режимам) Apalutamide (PO 240 mg once a day) + ADT (in accordance with the regimens presented above)	10 %	—	—	100 %	3 %
Доцетаксел + АДТ Docetaxel + ADT	Доцетаксел + АДТ (все препараты согласно представленным ранее режимам) Docetaxel + ADT (both pharmaceuticals in accordance with the regimens presented above)	34 %	—	—	—	3 %

*Методика оценки структуры назначений представлена в табл. 3.
Примечание. П/к — подкожно; в/м — внутримышечно; п/о — перорально; в/в — внутривенно.
* Method for evaluation of prescription structure is presented in table 3.
Note. SC — subcutaneously; IM — intramuscularly; PO — orally; IV — intravenously.

Таблица 3. Методика оценки структуры назначений в рамках рационального сценария

Table 3. Prescription structure evaluation in the Rational scenario

Вариант терапии Therapy	Текущая практика ¹ , % Current practice ¹ , %	Остающиеся на терапии от текущей практики ² , % Remaining on therapy from the current practice ² , %	Рациональный сценарий ³ , % Rational scenario ³ , %
Даролутамид + доцетаксел + АДТ Darolutamide + docetaxel + ADT	1	См. методику расчета See method of calculation	$100 - 9 - 3 - 3 - 20 = 65$
Энзалутамид + АДТ Enzalutamide + ADT	35	25	$35 \times 25 = 9$
Апалутамид + АДТ Apalutamide + ADT	10	25	$10 \times 25 = 3$
Доцетаксел + АДТ Docetaxel + ADT	34	10	$34 \times 10 = 3$
АДТ ADT	20	100	$20 \times 100 = 20$

¹По данным IPSOS.

²По данным экспертной оценки.

³Расчет авторов.

¹According to the IPSOS data.

²According to expert evaluation data.

³Authors' calculations.

$HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}$ — отношение угроз смерти у пациентов в группе терапии i (энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, АДТ) и комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ (см. табл. 1).

Оценка затрат

При оценке расходов учитывали затраты только на лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами. Расходы оценивали в соответствии с режимами применения (см. табл. 2) и ценами на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен, а для даролутамида — на основании протокола заседания Комиссии Минздрава России [2], налог на добавленную стоимость 10 % (табл. 4). Учитываемые затраты были дисконтированы по ставке 5 % годовых в соответствии с рекомендациями Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи [18].

Длительность пребывания на терапии моделировали на основании данных о ВБП пациентов, получающих лечение рассматриваемыми вариантами. Аналогично показателю ОВ для пациентов групп даролутамид + доцетаксел + АДТ и доцетаксел + АДТ данные о ВБП получены из материалов РКИ ARASENS [4]. Кривую показателя ВБП экстраполировали с использованием логнормального распределения для группы даролутамид + доцетаксел + АДТ и лог-логистического распределения для группы доцетаксел + АДТ, выбранных на основании критерия Акаике.

Показатель ВБП пациентов, получающих терапию энзалутамидом + АДТ, апалутамидом + АДТ, АДТ, моделировали с использованием результатов сетевого

метаанализа [3] (см. табл. 1) для коррекции параметризированной кривой для комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ на соответствующее отношение рисков (ОР):

$$PFS_t^i = (PFS_t^{Daro + Doce + ADT})^{HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}},$$

где PFS_t^i — оценка показателя ВБП в момент времени t для пациентов, получающих терапию вариантом i ; $HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}$ — ОР прогрессирования или смерти пациентов в группе терапии i (энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, АДТ) по сравнению с комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ (см. табл. 1).

Оценка вклада в снижение смертности

Для оценки числа предотвращенных смертей (сохраненных жизней) при применении ИАР 2-го поколения использовали методику, ранее предложенную в работах Н.А. Авксентьева и соавт. [19, 20]. При этом число сохраненных жизней оценивали для случая перехода от текущей практики к каждому из предлагаемых сценариев. Горизонт анализа также составлял 3 года (2024–2026 гг.).

Методика основывается на данных об оценке численности целевой популяции пациентов и показателя ОВ при использовании сравниваемых альтернатив. Для ее иллюстрации предположим, что ежегодно к терапии могут приступать по 1000 пациентов (рис. 2). С учетом оценки показателя ОВ для соответствующего сценария практики можно определить, сколько пациентов данной когорты доживет до конца 1-го года:

Таблица 4. Цены на лекарственные препараты (составлено авторами)
Table 4. Drug prices (compiled by the authors)

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Цена (с налогом на добавленную стоимость), руб. Price (with value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Даролутамид Darolutamide	116 822,0	128 504,2	300 мг, № 112 300 mg, No. 112
Доцетаксел Docetaxel	2482,9	2731,2	20 мг/мл, 1 мл 20 mg/mL, 1 mL
Энзалутамид Enzalutamide	155 740,0	171 314,0	40 мг, № 112 40 mg, No. 112
Апалутамид Apalutamide	131 822,0	145 004,2	60 мг, № 120 60 mg, No. 120
Гозерелин Goserelin	3157,9	3473,6	3,6 мг, № 1 3.6 mg, No. 1
	11 219,5	12 341,5	10,8 мг, № 1 10.8 mg, No. 1
Трипторелин Triptorelin	4452,1	4897,3	3,75 мг, № 1 3.75 mg, No. 1
	9468,4	10 415,2	11,25 мг, № 1 11.25 mg, No. 1
Лейпрорелин Leuprorelin	5401,6	5941,8	3,75 мг, № 1 3.75 mg, No. 1
	4921,9	5414,1	7,5 мг, № 1 7.5 mg, No. 1
	14 503,6	15 954,0	11,25 мг, № 1 11.25 mg, No. 1
	11 798,0	12 977,8	22,5 мг, № 1 22.5 mg, No. 1
	22 262,1	24 488,3	45 мг, № 1 45 mg, No. 1
Бусерелин Buserelin	3330,1	3663,1	3,75 мг, № 1 3.75 mg, No. 1
Дегареликс Degarelix	7710,4	8481,4	80 мг, № 1 80 mg, No. 1
	14 036,6	15 440,2	120 мг, № 2 120 mg, No. 2

Примечание. Для определения цены рассчитана медиана зарегистрированных цен в Государственном реестре предельных отпускных цен (дублирующие записи удалены) указанных форм выпуска. Цена даролутамида определена в соответствии с протоколом заседания Комиссии Минздрава России [2].
Note. Prices were calculated as the median of registered prices in the National Registry of Maximum Selling Prices (repeated entries were removed) of the pack sizes. Darolutamide price was determined in accordance with the Protocol of the Ministry of Health of Russia Commission meeting [2].

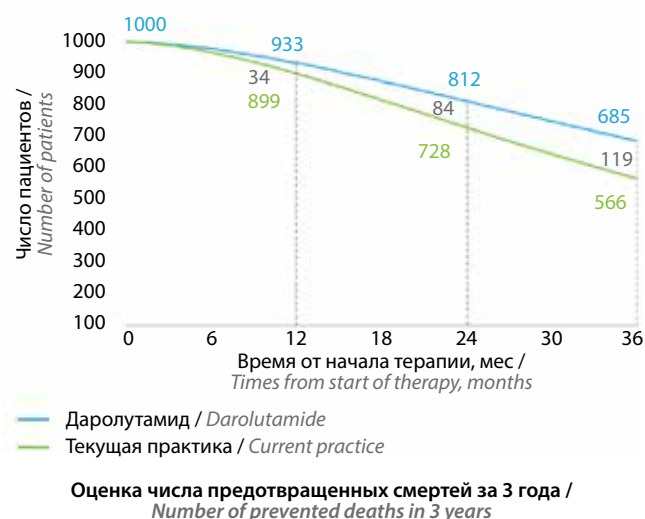


Рис. 2. Схема оценки вклада инновационного препарата на примере даролутамида в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных (расчеты авторов)

Fig. 2. Diagram of estimation of innovative pharmaceutical using the example of darolutamide contribution into reduction of mortality from neoplasms including malignant neoplasms (calculated by the authors)

933 пациента при сценарии «даролутамид», предполагающем терапию всех пациентов из целевой популяции комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ; и 899 пациентов — в когорте получающих терапию в соответствии с текущей практикой. Таким образом, число предотвращенных смертей за 1-й год составит $933 - 899 = 34$.

К концу 2-го года в данной когорте будут живы 812 пациентов при терапии всех пациентов комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ и 728 — при терапии в соответствии с текущей практикой, т. е. в первом случае за 2-й год умрут $933 - 812 = 121$ человек, а во втором — $899 - 728 = 171$ человек. Таким образом, число предотвращенных смертей за 2-й год составит $171 - 121 = 50$. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении в соответствии со сценарием «даролутамид» у пациентов, которые приступили к терапии во 2-й год, — 34 случая. В результате за 2-й год общее число предотвращенных смертей составит $50 + 34 = 84$. Аналогично проводится оценка и для последующих лет, а также для сравнения текущей практики со сценариями «энзалутамид», «апалутамид», рациональным.

Для оценки вклада от использования современных препаратов для лечения МГЧРПЖ с высоким объемом опухолевого поражения в достижение целей государст-

венной программы по снижению смертности населения от ЗНО общее число сохраненных жизней при переходе от текущей практики к различным вариантам предлагаемой терапии было разделено на число смертей, которые необходимо предотвратить в 2024–2026 гг. Для этого использовали данные о фактической смертности населения от онкологических заболеваний в 2022 г. (188,7 случая на 100 тыс. населения, по данным [6]) и целевого показателя для 2030 г. (185 случаев на 100 тыс. населения, по данным [1]). В предположении о равномерном снижении смертности от онкологических заболеваний в период 2022–2030 гг. было определено число случаев смерти, которые необходимо предотвратить относительно базового 2022 г.: 1386 случаев в 2024 г., 2076 случаев в 2025 г. и 2764 случая в 2026 г. Наконец, оценку вклада в снижение показателя смертности от РПЖ проводили в сравнении с фактическим показателем смертности по состоянию на 2022 г. (13 186 случаев, по данным [6]).

Анализ чувствительности

Проведен анализ чувствительности общего числа сохраненных жизней при переходе к различным вариантам предлагаемой практики (по сравнению с текущей) к изменениям основных предпосылок модели: эффективности комбинаций даролутамид + доцетаксел + АДТ, доцетаксел + АДТ по показателям ОВ и ВБП, а также сравнительной эффективности прочих терапевтических опций по указанным параметрам; доли пациентов, получающих рассматриваемые терапевтические опции в условиях различных вариантов предлагаемой практики; численности целевой популяции пациентов.

Результаты

Оценка числа сохраненных жизней и снижения смертности от рака предстательной железы

Согласно полученным оценкам, терапия всех пациентов, рассмотренных в исследовании, комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ (сценарий «даролутамид») за 3 года позволяет сохранить 2159 жизней (22,21–39,34 % числа смертей, которые необходимо предотвратить для достижения целей государственной программы) (табл. 5). В свою очередь, терапия всех пациентов комбинацией энзалутамид + АДТ (сценарий «энзалутамид») за 3 года позволяет сохранить 787 жизней (8,72–13,86 % необходимого числа смертей), а комбинацией апалутамид + АДТ (сценарий «апалутамид») — 382 жизни (4,57–7,00 %). При рациональном сценарии возможно снизить смертность на 1115 случаев (11,34–20,37 %).

Различен и вклад от использования рассматриваемых препаратов в сокращение общей ежегодной смертности от РПЖ: в условиях сценария «даролутамид» вклад составил 2,33–8,25% на горизонте 2024–2026 гг., «энзалутамид» — 0,92–2,87 %, «апалутамид» — 0,48–1,31 %, рационального сценария — 1,19–4,27 % (табл. 6).

Таблица 5. Оценка числа предотвращенных смертей и вклада в достижение целевых показателей государственной программы (составлено авторами с учетом данных [1, 6])
Table 5. Number of prevented deaths and contributions in achieving target values of the state program (compiled by the authors taking into account data [1, 6])

Год Year	Число смертей, которые необходимо предотвратить относительно 2022 г. для достижения цели государственной программы Number of deaths that must be prevented relative to 2022 in achieving target of the state program	Переход к сценарию «даролутамид» Transition to the Darolutamide scenario		Переход к сценарию «энзалутамид» Transition to the Enzalutamide scenario		Переход к сценарию «апалутамид» Transition to the Apalutamide scenario		Переход к рациональному сценарию Transition to the Rational scenario	
		Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value
2024	1386	308	22,21	121	8,72	63	4,57	157	11,34
2025	2076	764	36,81	288	13,86	145	7,00	395	19,01
2026	2764	1087	39,34	378	13,68	173	6,27	563	20,37
Всего Total		2159		787		382		1115	

Таблица 6. Оценка изменения смертности от рака предстательной железы (расчеты авторов, данные [6])
Table 6. Changes in mortality from prostate cancer (calculated by the authors, data [6])

Год Year	Общее число смертей Total number of deaths	Переход к сценарию «даролутамид» Transition to the Darolutamide scenario		Переход к сценарию «энзалутамид» Transition to the Enzalutamide scenario		Переход к сценарию «апалутамид» Transition to the Apalutamide scenario		Переход к рациональному сценарию Transition to the Rational scenario	
		Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value
2024	13 186	308	2,33	121	0,92	63	0,48	157	1,19
2025	13 186	764	5,79	288	2,18	145	1,10	395	2,99
2026	13 186	1087	8,25	378	2,87	173	1,31	563	4,27
Всего Total		2159		787		382		1115	

Оценка дополнительных затрат и стоимости одной сохраненной жизни

Стоимость терапии целевой популяции пациентов за 3 года в условиях текущей практики оценивается в 40,74 млрд руб. (рис. 3). Сценарий «энзалутамид» характеризуется наибольшими затратами бюджета на терапию целевой популяции: 88,92 млрд руб. за 3 года (на 48,18 млрд руб. больше, чем при текущей практике). При рациональном сценарии затраты составляют 61,49 млрд руб. (на 20,75 млрд руб. больше): расходы при переходе от более дешевой терапии комбинацией доцетаксел + АДТ к более дорогостоящей с применением даролутамида частично компенсируются переходом с наиболее дорогостоящего энзалутамида.

С учетом оценки числа предотвращенных смертей и потребности в дополнительном финансировании

при переходе от текущей практики к различным сценариям предлагаемой терапии определена стоимость одной сохраненной жизни (табл. 7).

В среднем за 3 года стоимость одной сохраненной жизни в условиях терапии всех пациентов комбинацией с даролутамидом составляет 17,8 млн руб., с энзалутамидом — 61,2 млн руб., с апалутамидом — 65,5 млн руб. (несмотря на более низкую стоимость терапии по сравнению с другими ИАР 2-го поколения, стоимость одной сохраненной жизни в случае сценария «апалутамид» оказывается выше прочих, поскольку терапия апалутамидом, по данным сетевого метаанализа [3], характеризовалась более низкой эффективностью, что приводит к более низкому числу сохраненных жизней). В свою очередь, в случае рационального сценария стоимость одной сохраненной жизни составляет 18,6 млн руб.

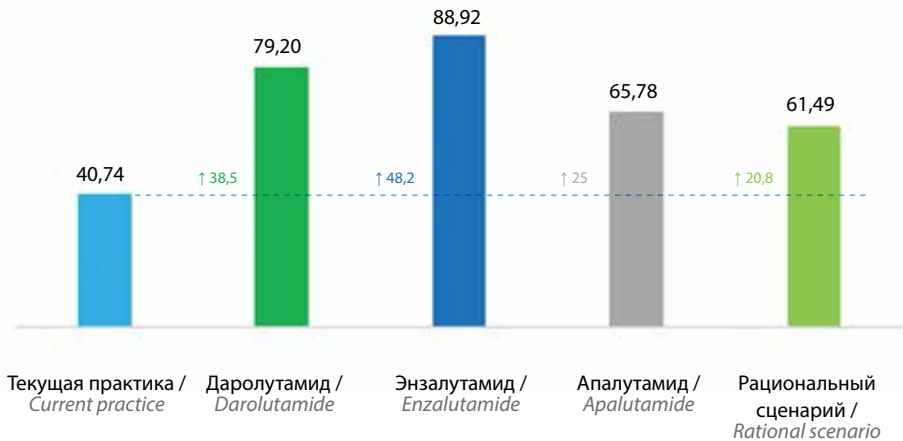


Рис. 3. Сравнение годовых расходов бюджета, млрд руб. (расчеты авторов)
Fig. 3. Comparison of annual budget spending, billions of rubles (calculated by the authors)

Таблица 7. Оценка стоимости одной сохраненной жизни, млн руб. (расчеты авторов)
Table 7. Cost of one saved life, millions of rubles (calculated by the authors)

Год Year	Переход к сценарию «даролутамид» Transition to the Darolutamide scenario		Переход к сценарию «энзалутамид» Transition to the Enzalutamide scenario		Переход к сценарию «апалутамид» Transition to the Apalutamide scenario		Переход к рациональному сценарию Transition to the Rational scenario	
	Дополни- тельные затраты Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни Cost of one saved life	Дополни- тельные затраты Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни Cost of one saved life	Дополни- тельные затраты Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни Cost of one saved life	Дополни- тельные затраты Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни Cost of one saved life
2024	7123,1	23,1	9731,7	80,5	5510,7	87,0	3718,3	23,7
2025	13 032,5	17,1	16 734,9	58,1	8817,2	60,7	7000,6	17,7
2026	18 309,3	16,8	21 712,9	57,4	10 716,0	61,8	10 038,0	17,8
2024–2026	38 464,9	17,8	48 179,5	61,2	25 043,9	65,5	20 756,9	18,6

Анализ чувствительности

В случае перехода к сценарию «даролутамид» наибольшее влияние на полученные результаты оказывает доля пациентов, получающих терапию комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ; в случаях перехода к сценариям «энзалутамид» и «апалу-

тамид» — сравнительная эффективность комбинаций энзалутамид + АДТ и апалутамид + АДТ по критерию ОВ по сравнению с комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ; а в случае рационального сценария — численность целевой популяции пациентов (рис. 4).

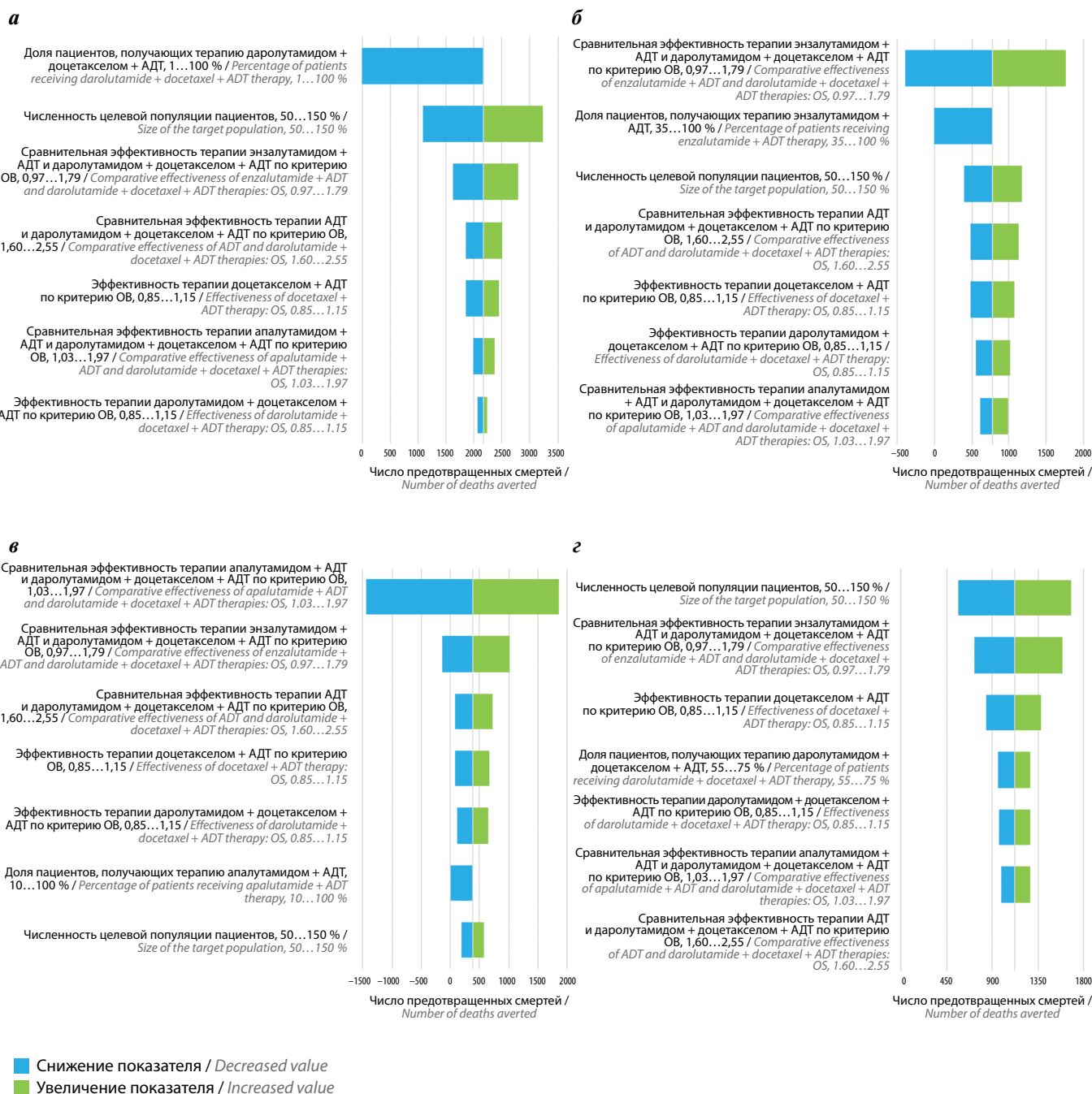


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности числа предотвращенных смертей за 3 года в результате перехода к различным сценариям предлагаемой практики (расчеты авторов): а — даролутамид; б — энзалутамид; в — апалутамид; г — рациональный сценарий. АДТ — андрогендепривационная терапия; ОВ — общая выживаемость

Fig. 4. Sensitivity analysis: number of prevented deaths in 3 years due to transition to different scenarios of the proposed practice (calculated by the authors): а — Darolutamide; б — Enzalutamide; в — Apalutamide; г — Rational scenario. ADT — androgen deprivation therapy; OS — overall survival

Обсуждение

Терапия всех пациентов из целевой популяции комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ сопряжена с дополнительными бюджетными расходами в размере около 38,5 млрд руб. за 3 года. При этом данный вариант предлагаемой практики характеризуется наименьшей стоимостью одной сохраненной жизни — 17,8 млн руб. В свою очередь, в условиях рационального сценария при сохранении почти в 2 раза меньшего количества жизней (1115 случаев против 2159 в сценарии «даролутамид») необходимое увеличение бюджетных расходов также почти в 2 раза ниже (21 млрд руб.). В итоге стоимость одной сохраненной жизни оказывается незначительно выше — 18,6 млн руб.

Однако не все регионы располагают необходимым объемом средств для перевода пациентов на эффективную терапию с менее дорогостоящих альтернатив. Поэтому в условиях ограниченного финансирования возможно рассматривать варианты перемещения пациентов между различными сценариями инновационной дорогостоящей терапии. Согласно полученным результатам, использование у пациентов с впервые выявленным мГЧРПЖ даролутамида вместо энзалутамида и апалутамида позволяет не только предотвращать смерти, но и экономить бюджетные средства. Если в условиях рационального сценария терапия даролутамидом будет использоваться только вместо апалутамида и энзалутамида (а доля пациентов, получающих доцетаксел + АДТ, останется на уровне текущей практики — 34 %), то в масштабах страны количество предотвращенных смертей за 3 года составит 497 случаев, а экономия бюджетных средств — около 1,5 млрд руб.

Следует отметить, что к числу основных ограничений проведенного исследования относится использование для моделирования исходов терапии точечных оценок сравнительной эффективности по критерию показателя ОВ на основании материалов сетевого метаанализа [3]: терапия с использованием даролутамида статистически значимо превосходит терапию с использованием апалутамида, в то время как по сравнению с комбинацией энзалутамид + АДТ статистически значимые различия отсутствуют. Поэтому разница в числе сохраненных жизней в сценариях «даролутамид» и «энзалутамид» не является статистически значимой.

Другим ограничением является то, что в сетевом метаанализе [3] в качестве исходных данных по показателю ВБП для клинических исследований энзалутамида (ARCHES) и апалутамида (TITAN) были взяты данные по конечной точке «выживаемость без радиологической прогрессии», а для исследования даролутамида (ARASENS) — данные по конечной точке «время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы» (с учетом доступности данных

в открытых источниках). При этом, например, по результатам исследования ARCHES, для которого по общей популяции пациентов с мГЧРПЖ доступны данные по обеим указанным конечным точкам, ОР по конечной точке «время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы» меньше, чем по конечной точке «выживаемость без радиологической прогрессии»: 0,28 и 0,39 соответственно [21]. С учетом данного факта и экспертного мнения авторов результаты сетевого метаанализа [3] в части ОР по показателю ВБП для даролутамида по сравнению с другими сценариями терапии, вероятно, занижены. В связи с этим вследствие использованной методики расчетов в настоящем исследовании затраты на терапию с применением энзалутамида и апалутамида также, вероятно, занижены. Это говорит о возможной консервативности полученных результатов в отношении экономических преимуществ сценариев «даролутамид» и рационального по сравнению со сценариями «энзалутамид» и «апалутамид».

Также к числу ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов, относится использование данных зарубежных клинических исследований для моделирования длительности терапии и выживаемости пациентов. В условиях российской системы здравоохранения выводы, полученные в ходе зарубежных исследований, не всегда могут быть применимы для моделирования рутинной клинической практики.

Наконец, в рамках маркетингового исследования IPSOS, результаты которого были использованы для определения структуры назначений вариантов терапии пациентов с мГЧРПЖ в текущей практике, к пациентам с высоким объемом опухолевого поражения были отнесены пациенты с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличием костных или висцеральных метастазов, в то время как в РКИ, входящих в состав сетевого метаанализа [3], сумма баллов по шкале Глисона не используется в качестве критерия определения высокого объема опухолевого поражения.

Заключение

Ежегодно в России до 9092 пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения могут приступить к терапии с использованием нестероидных антиандрогенов 2-го поколения, АДТ в монорежиме или доцетаксела в комбинации с АДТ.

По сравнению с текущей практикой в сценарии «даролутамид» на горизонте 3 лет в России возможно снижение смертности от РПЖ на 2159 случаев (22–39 % вклада в снижение смертности от ЗНО, необходимого для достижения цели государственной программы «Развитие здравоохранения»), в сценарии «энзалутамид» — на 787 случаев (9–14 % вклада),

в сценарии «апалутамид» — на 382 случая (5–7 % вклада), а в рациональном сценарии — на 1115 случаев (11–20 % вклада).

Стоимость одной сохраненной жизни в сценарии «даролутамид» составляет 17,8 млн руб., в сценарии «энзалутамид» — 61,2 млн руб., в сценарии «апалутамид» — 65,5 млн руб., а в рациональном — 18,6 млн руб.

Применение ИАР 2-го поколения для лечения пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения вносит количественно измеримый вклад в снижение смертности от ЗНО в России, при этом использование даролутамида характеризуется наилучшим соотношением затрат на проводимую терапию и ожидаемого клинического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Правительства России от 29.11.2022 № 2161 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Resolution of the Government of the Russian Federation No. 2161 dated 29.11.2022 “Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.).
2. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 27.04.2022. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/647/original/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB_27.04.2022.pdf?1651215616 (дата обращения 17.07.2023). Protocol of the Ministry of Health of Russia Comission meeting on establishing of lists of pharmaceuticals for medical use and minimal range of pharmaceutical necessary for providing medical care from 27.04.2022. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/647/original/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB_27.04.2022.pdf?1651215616 (accessed 17.07.2023). (In Russ.).
3. Zhou Z., Liu S., Mei J. et al. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncol* 2023;62(9):1083–90. DOI: 10.1080/0284186X.2023.2241985
4. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3595–607. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
6. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
8. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (дата обращения 09.01.2024). Clinical guideline. Prostate cancer. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (accessed on 09.01.2024). (In Russ.).
9. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Проект. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/10/kr_rpzh-1.pdf (дата обращения 14.06.2024). Clinical guideline. Prostate cancer. Project. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/10/kr_rpzh-1.pdf (accessed on 14.06.2024). (In Russ.).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бусерелин-лонг. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fac4c356-3565-4036-ac1f-5cf6d4964cbe (дата обращения 09.01.2024). Instructions for Buserelin-long 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=fac4c356-3565-4036-ac1f-5cf6d4964cbe (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Золадекс. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e64d22c6-b3e9-4424-9fa9-00af016903b2 (дата обращения 09.01.2024). Instructions for Zoladex 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=e64d22c6-b3e9-4424-9fa9-00af016903b2 (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нубека. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e8a5a1e-170e-433a-a5c1-ba18c98dfa5a&t= (дата обращения 09.01.2024). Instructions for Nubeka medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e8a5a1e-170e-433a-a5c1-ba18c98dfa5a&t= (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Доцетаксел. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по:

- https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=86b75807-78af-4b8e-b2f2-e195c077675c (дата обращения 09.01.2024).
Instructions for Docetaxel 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=86b75807-78af-4b8e-b2f2-e195c077675c (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элигард. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8832cff2-b66c-44d5-99c4-4dc730361893 (дата обращения 09.01.2024).
Instructions for Eligard 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=8832cff2-b66c-44d5-99c4-4dc730361893 (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диферелин®. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4baf8328-2e9a-4ea0-837b-0c67e52b62ee (дата обращения 09.01.2024).
Instructions for Diphereline® 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=4baf8328-2e9a-4ea0-837b-0c67e52b62ee (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
16. Общая характеристика лекарственного препарата Эрлеада. Доступно по: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1500838431> (дата обращения 09.01.2024).
General characterization of Erleada pharmaceutical. Available at: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1500838431> (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
17. Общая характеристика лекарственного препарата Кстанди. Доступно по: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1489015281> (дата обращения 09.01.2024).
General characterization of Xtandi pharmaceutical. Available at: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1489015281> (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
18. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. и др. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М., 2019.
Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Khachatryan G.R. et al. Methodological guidelines on application of mathematical modeling in clinical-economic studies and studies using analysis of budget effect. Moscow, 2019. (In Russ.).
19. 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. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
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 = Problems in Oncology 2021;67(6):768–76. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
20. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вопросы онкологии 2023;69(2):538–48. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548
Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project "Cancer control". Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2023;69(2):538–48. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548
21. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, К.М. Ньюшко, Ю.В. Макарова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev, K.M. Nyushko, Yu.V. Makarova: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing. 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>

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Conflict of interest. The authors are responsible for the contents of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independence and objectivity of the data presented in the publication.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.06.2024. Принята к публикации: 28.06.2024. Опубликована онлайн: 12.08.2024.

Article submitted: 08.06.2024. Accepted for publication: 28.06.2024. Published online: 12.08.2024.