

Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.Ю. Фролов^{3, 4}, А.С. Макаров⁴

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

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

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

⁴МОО «Ассоциация клинических фармакологов»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Энзалутамид и абиратерон – гормональные противоопухолевые препараты для лечения кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы (КРПЖ), доказавшие свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях.

Цель исследования – проведение фармакоэкономического анализа применения данных альтернатив у больных КРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с позиции российского здравоохранения.

Материалы и методы. На основе результатов клинических исследований мы предложили математическую модель развития КРПЖ. Далее были определены средние затраты на 1 пациента, а также проведен анализ «затраты–эффективность», «затраты–полезность» и «влияние на бюджет».

Результаты. Установлено, что стоимость месячного курса энзалутамида ниже на 29 478 руб. (11,7 %) по сравнению с применением абиратерона в комбинации с преднизолоном. В среднем применение энзалутамида приводит к сокращению затрат по сравнению с абиратероном на 318 тыс. руб. (5,0 %) в расчете на 1 пациента за 4 года. Кроме того, энзалутамид обладает меньшими соотношениями «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» по сравнению с абиратероном.

Выводы. Применение энзалутамида является целесообразным.

Ключевые слова: рак предстательной железы, энзалутамид, абиратерон, фармакоэкономический анализ

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86

Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

N.A. Avxentyev^{1, 2}, M. Yu. Frolov^{3, 4}, A.S. Makarov⁴

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

²Institute of Social Analysis and Prognosis, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia;

⁴Association of Clinical Pharmacologists; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Introduction. Enzalutamide and abiraterone are used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Both drugs were proved to be effective in randomized control trials.

Objective. This pharmacoeconomic evaluation compared enzalutamide and abiraterone used prior to chemotherapy in patients with mCRPC from the Russian healthcare system perspective.

Materials and methods. Based on clinical trials results we proposed an mCRPC Markov chain stochastic process model and calculated medical costs per 1 mCRPC patient. We also conducted cost – effectiveness, cost – utility and budget impact analysis.

Results. Monthly medication costs for enzalutamide was 29 478 rubles (11.7 %) less than for abiraterone + prednisolone. The 4-year total medical costs for enzalutamide was 318 thousand rubles (5.0 %) less than for abiraterone + prednisolone. Enzalutamide was also found to be cost – effective compared to abiraterone.

Conclusions. Enzalutamide is a rational option for mCRPC treatment.

Key words: prostate cancer, enzalutamide, abiraterone, pharmacoeconomic evaluation

Введение

В 2015 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения России (14,4 %), лишь незначительно уступая раку трахеи, бронхов и легкого (17,8 %) [1]. Всего за 2015 г. было выявлено 38 812 новых случаев РПЖ, а на конец года на учете состояли 187 552 больных РПЖ [2]. При этом у 55 % пациентов был диагностирован РПЖ I–II стадий, у 27 % – III стадии и у 16 % – IV стадии. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 69,6 года [1].

За последние 10 лет стандартизированная по возрасту заболеваемость РПЖ у мужчин возросла более чем в 2 раза (105,65 %), что существенно отличается от динамики заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями в целом (4,54 %). Это отчасти объясняет наблюдаемую динамику смертности от РПЖ: за 10 лет соответствующий стандартизированный коэффициент вырос на 22,7 %, в то время как коэффициент смертности от всех новообразований за тот же период снизился на 12,6 % [1]. Таким образом, медико-социальное бремя РПЖ следует признать существенным.

В случае развития кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) в качестве 2-й линии гормонотерапии клинические рекомендации RUSSCO [3] предусматривают использование абиратерона (1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут) или энзалутамида (160 мг/сут) на фоне продолжения андрогенной депривации. При прогрессировании заболевания рекомендуется применение химиотерапии: доцетаксела, а в случае дальнейшего прогрессирования – кабазитаксела. Альтернативными опциями терапии после доцетаксела являются абиратерон и энзалутамид, если они не использовались ранее, однако оптимальная последовательность назначения кабазитаксела, энзалутамида и абиратерона не определена.

Для принятия решения о финансировании отдельных препаратов в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи необходимо проведение фармакоэкономического анализа. В настоящее время имеется ряд фармакоэкономических исследований, рассматривающих терапию распространенного РПЖ с применением аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона [4, 5]. Также опубликованы результаты работ, в которых проводился фармакоэкономический анализ применения препарата абиратерон у больных КРРПЖ до химиотерапии [6] и после нее [7], однако сравнительного фармакоэкономического анализа препаратов абиратерона и энзалутамида не проводилось.

Цель работы – проведение фармакоэкономического анализа применения препаратов абиратерон и энзалутамид у больных КРРПЖ, ранее не получавших

химиотерапию, с позиции российского здравоохранения.

Выбор препарата сравнения обусловливается тем, что абиратерон и энзалутамид обладают сходными показаниями к применению, а также тем, что абиратерон уже был включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на момент проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

В работе мы провели обзор эффективности и безопасности применения рассматриваемых альтернатив, на основе которого была предложена математическая модель развития КРРПЖ. Далее были определены средние затраты на 1 пациента, а также проанализированы показатели «затраты/эффективность», «затраты/полезность» и «влияние на бюджет». Устойчивость полученных результатов была протестирована с помощью анализа чувствительности.

Данные о клинической эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив. На сегодняшний день в рандомизированных исследованиях не проводилось прямого сравнения абиратерона и энзалутамида, однако доступны результаты работ, в которых изучалось применение абиратерона в комбинации с преднизолоном (COU-AA-302) [8–10] и энзалутамида (PREVAIL) [11, 12] по сравнению с плацебо у пациентов, ранее не получавших химиотерапии. Оба исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми, при этом различия в исходных характеристиках пациентов были минимальными. В обеих работах первичными конечными точками стали общая выживаемость и выживаемость без радиологического прогрессирования.

Как энзалутамид, так и абиратерон продемонстрировали статистически значимые различия в эффективности терапии по сравнению с плацебо. В исследовании PREVAIL медиана общей выживаемости при применении энзалутамида составила 35,3 мес против 31,3 мес в группе плацебо, а медиана выживаемости без радиологического прогрессирования – 20,0 мес против 5,4 мес в группе плацебо. В исследовании COU-AA-302 было установлено, что медиана общей выживаемости составляет 34,7 и 30,3 мес, а медиана выживаемости без радиологического прогрессирования – 16,5 и 8,2 мес при использовании абиратерона и плацебо соответственно.

Следует также отметить, что после того как в ходе исследований было доказано преимущество применения энзалутамида и абиратерона + преднизолон по сравнению с плацебо, оба исследования были открыты, и часть больных из контрольных групп были переведены на терапию энзалутамидом или абиратероном, причем доля таких пациентов оказалась практически одинаковой в обеих работах (17–20 %).

Наконец, перечень возможных вариантов последующей терапии практически не различался между исследованиями и включал доцетаксел, абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-233, сипулеуцел-Т* и кетоконазол.

Согласно результатам исследований PREVAIL и COU-AA-302 абиратерон и энзалутамид обладают некоторыми различиями в профилях безопасности. Однако при трактовке результатов необходимо учитывать разницу в подходах, которые применялись при формировании отчетов о нежелательных явлениях (НЯ). В исследовании PREVAIL отражались НЯ, проявившиеся более чем у 10 % пациентов, и различия в частоте которых превышали 2 процентных пункта по сравнению с контрольной группой [11], в то время как в работе COU-AA-302 были отражены НЯ, частота возникновения которых превышала 15 % в хотя бы одной из групп [8]. Кроме того, даже в контрольных группах частота возникновения НЯ близка к 100 %, а частота возникновения НЯ III–IV степеней составляет 37–44 %. Логично предположить, что большая часть зарегистрированных НЯ являются следствием общего тяжелого состояния больных КРПЖ, а не применения отдельных вариантов терапии.

Сведения из описанных выше клинических исследований были положены в основу фармакоэкономической модели. Было принято решение отказаться от учета НЯ при применении энзалутаида и абиратерона, так как сопоставимые данные о частоте возникновения НЯ отсутствуют. Более того, следует ожидать, что в российских условиях стоимость лечения НЯ при применении энзалутаида и абиратерона окажется невысокой. Так, в работе [6] было установлено, что стоимость лечения НЯ, возникающих при последовательном применении абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела, составляет около 3 % всех расходов в расчете на 1 пациента, причем большая часть данных расходов приходится на НЯ, возникающие в ходе химиотерапии.

Математическая модель. Для проведения фармакоэкономического анализа мы разработали неоднородную марковскую модель** применения следующих альтернативных вариантов ведения больных КРПЖ:

- энзалутамид (160 мг/сут) → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) – вариант «Энзалутамид», или «вариант 1»;
- абиратерон (1000 мг/сут) → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) – вариант «Абиратерон», или «вариант 2»;

- активное наблюдение → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) – вариант «Активное наблюдение», или «вариант 3».

Лекарственная терапия абиратероном, доцетакселом и кабазитакселом в модели осуществляется в комбинации с преднизолоном (5 мг 2 раза в сут).

Период моделирования составил 48 мес, шаг марковского цикла – 1 мес. Затраты оценивали в расчете на 1 пациента с позиции российского здравоохранения в 2017 г. и были дисконтированы к нулевому циклу модели по ставке 3,5 % годовых.

В модели были предусмотрены следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты (рис. 1):

- стабильная фаза КРПЖ, во время которой применяется терапия абиратероном или энзалутаидом;
- химиотерапия доцетакселом (состояние «Доцетаксел»);
- химиотерапия кабазитакселом (состояние «Кабазитаксел»);
- паллиативное лечение;
- смерть.

Все пациенты начинают в состоянии «Стабильная фаза», в которой в зависимости от варианта лечения осуществляется терапия энзалутаидом 160 мг/сут (вариант 1), абиратероном в комбинации с преднизолоном (1000 + 10 мг/сут, вариант 2) или проводится активное наблюдение (вариант 3). Кроме того, в модели в целях мониторинга заболевания пациенты осуществляют амбулаторные посещения с частотой 1 раз в мес.

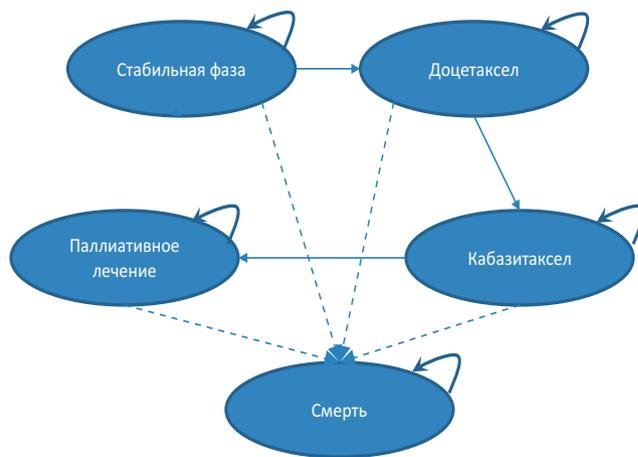


Рис. 1. Марковская модель кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы
Fig. 1. Markov model of castration-resistant prostate cancer

*Препарат в России не зарегистрирован.

**В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени перехода.

В случае прогрессирования КРППЖ пациенты перемещаются из состояния «Стабильная фаза» в состояние «Доцетаксел» или «Смерть». У больных, перешедших в состояние «Доцетаксел», предполагается применение одноименного лекарственного препарата из расчета 75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед. Кроме того, в данном состоянии пациенты получают терапию метастазов в кости (золендроновая кислота 4 мг 1 раз в 3 нед), им проводится терапия, направленная на купирование боли (трамадол 400 мг/сут), а также перед каждым циклом введения доцетаксела учитывается проведение премедикации антигистаминными препаратами в условиях дневного стационара. Наконец, в данном состоянии пациенты осуществляют 3 амбулаторных посещения в месяц.

Пациенты, перешедшие в состояние «Кабазитаксел», получают данный препарат из расчета 25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед. Кроме того, в данном состоянии продолжают терапию метастазов в кости, терапию, направленную на купирование болевого синдрома (в 90 % случаев с использованием морфина, в 10 % — с использованием трамадола, оба препарата в дозе 400 мг/сут), а также премедикацию антигистаминными препаратами в условиях дневного стационара. Пациенты по-прежнему осуществляют 3 амбулаторных посещения в месяц.

Пациенты, выходящие из состояния «Кабазитаксел» живыми, направляются в состояние «Паллиативное лечение», где они продолжают получать терапию метастазов в кости, терапию, направленную на купирование болевого синдрома (в 100 % случаев с использованием морфина в дозе 400 мг/сут), а также осуществляют 3 амбулаторных посещения в месяц. Единственным возможным последующим состоянием для таких пациентов является «Смерть».

В дополнение ко всем перечисленным расходам в состояниях «Доцетаксел» и «Кабазитаксел» мы дополнительно учитывали затраты на лечение дорогостоящих и наиболее часто встречающихся НЯ III–IV степеней (нейтропения, фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения и лейкоцитопения); частота развития данных НЯ была взята из исследований TAX237 [13] и TROPIC [14]. В модели предполагается, что каждое из рассматриваемых НЯ может возникнуть в процессе лечения одним препаратом только 1 раз, однако допускается развитие нескольких НЯ одновременно. Лечение НЯ в модели в 100 % случаях осуществляется в условиях круглосуточного стационара. Кроме того, в стоимость терапии нейтропении дополнительно к тарифу были включены расходы на колониестимулирующие факторы, так как, по мнению экспертов, они не покрываются действующими тарифами обязательного медицинского страхования.

Вероятность смерти для пациента, находящегося в любом состоянии в каждом цикле модели, была

оценена путем экстраполяции кривых общей выживаемости из исследований PREVAIL (варианты 1 и 3) и COU-AA-302 (вариант 2) с помощью распределения Вейбулла. Вероятность перехода между другими состояниями оценивали на основе экстраполяции кривых выживаемости без прогрессирования (для состояния «Стабильная фаза») и медианной длительности химиотерапии (для состояний «Доцетаксел» и «Кабазитаксел») из клинических исследований TAX237 и TROPIC.

Прочие предпосылки модели. Данные о ценах на основную лекарственную терапию, медицинские услуги и стоимость 1 мес лечения учитываемых в модели НЯ представлены в табл. 1–3. Показатели полезности, использованные в модели для определения числа месяцев жизни, скорректированных на качество, отражены в табл. 4

С учетом требований Постановления Правительства России от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» при проведении фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» для вариантов терапии «Энзалутамид» и «Абиратерон» были рассчитаны соотношения «затраты/эффективность», при этом в качестве затрат рассматривались расходы на 1 пациента за 4 года терапии, а в качестве эффективности — среднее число месяцев жизни за тот же период:

$$CER_i = \frac{Cost_i^4}{OS_i^4},$$

где CER_i — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i ; CER_i^4 — средние расходы на 1 пациента за 4 года при применении варианта терапии i ; OS_i^4 — среднее число месяцев жизни за 4 года при применении варианта терапии i .

Кроме того, для вариантов терапии «Энзалутамид» и «Абиратерон» мы также рассчитали инкрементные соотношения «затраты/эффективность» по сравнению с вариантом «Активное наблюдение»:

$$ICER_i = \frac{Cost_i^4 - Cost_{ww}^4}{OS_i^4 - OS_{ww}^4},$$

где $ICER_i$ — инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» применения варианта терапии i по сравнению с вариантом «Активное наблюдение»; индекс ww означает вариант «Активное наблюдение».

Методика проведения анализа «затраты–полезность» не отличалась от описанной выше, за исключением

Таблица 1. Цены на лекарственную терапию и медицинские услуги

Table 1. Drug and medical services costs

Вид расходов Type of expenses	Цена (с НДС), руб Cost (including VAT), rubles	Единица Unit	Источник Source
Энзалутамид Enzalutamide	206 800	40 мг № 112 40 mg No. 112	Цена производителя, предложенная к регистрации в случае включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов + 10 % НДС Manufacturer's cost offered for registration in case of inclusion into the Vital and Essential Drugs List + 10 % VAT
Абиратерон* Abiraterone*	250 971	250 мг № 120 250 mg No. 120	Средневзвешенная цена государственных закупок 2016 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2016
Преднизолон Prednisolone	0,26	1 мг 1 mg	Средняя цена 1 мг по данным ГРЛС + 10 % НДС Average cost of 1 mg per the SRMR data + 10 % VAT
Доцетаксел Docetaxel	25 657	80 мг № 1 80 mg No. 1	Средневзвешенная цена государственных закупок 2016 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2016
Кабазитаксел Cabazitaxel	266 773	60 мг № 1 60 mg No. 1	Средневзвешенная цена государственных закупок 2016 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2016
Филграстим (Нейпоген)** Filgrastim (Neupogen)**	150	1 млн МЕ 1 million IU	Средняя цена 1 млн МЕ по данным ГРЛС + 10 % НДС Average price of 1 million IU per the SRMR data + 10 % VAT
Филграстим (Лейкостим)** Filgrastim (Leucostim)**	121	1 млн МЕ 1 million IU	
Ленограстим (Граноцит)** Lenograstim (Granocyte)**	52 089	33,6 млн МЕ № 5 33.6 million IU No. 5	Средневзвешенная цена государственных закупок 2014 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2014
Морфин Morphine	2,4	1 мг 1 mg	Средняя цена 1 мг по данным ГРЛС + 10 % НДС Average cost of 1 mg per the SRMR data + 10 % VAT
Трамадол Tramadol	0,1	1 мг 1 mg	
Амбулаторное посещение Outpatient visits	376	1 посещение в профилактических целях 1 visit for prevention	Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 г. Program of State Guarantee of Free Medical Care to the Citizens of the Russian Federation of 2017
Койко-день в условиях дневного стационара Bed-day in day hospital	1192	Средний норматив 1 случая госпитализации/средняя длительность госпитализации (10 сут) Average norm of 1 case of hospitalization/average duration of hospitalization (days)	

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

*Учитывалась цена только оригинального препарата (Зитига). **Учитываются в расходах на лечение нейтропении в предположении о равновероятном применении 35 млн МЕ/сут в течение 14 дней.

Note. VAT – value added tax; SRMR – State Registry of Medicinal Remedies.

*Only the cost of the original drug (Zytiga) was taken into account. **Taken into account in the expenses for neutropenia treatment assuming equally probable use of 35 million IU/day for 14 days.

Таблица 2. Коэффициенты относительной затратоемкости госпитализаций, использованные для расчета затрат на госпитализацию

Table 2. DRG hospitalizations cost weights

Диагноз госпитализации Hospitalization diagnosis	Коэффициент относительной затратоемкости Cost weight	Источник Source
Нейтропения Neutropenia	2,05	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 09.12.2016 № 66/11/18 Recommended practice for payment for medical care by means of mandatory medical insurance from 09.12.2016 No. 66/11/18
Анемия Anemia	1,12	
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2,05	
Лейкоцитопения Leukocytopenia	2,05	
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3,12	

Примечание. Расчет абсолютного значения затрат производили исходя из средней базовой ставки 21 846 руб. (90 % от среднего норматива 1 случая госпитализации за счет средств обязательного медицинского страхования в 2017 г.).
Note. The absolute value of expenses was calculated based on the average base rate of 21,846 rubles. (90 % of 1 hospitalization case normative cost funded by mandatory medical insurance in 2017)

того, что в качестве показателя полезности использовали среднее число месяцев жизни за 4 года, скорректированных на качество.

Оценка «влияния на бюджет» Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи была проведена на примере гипотетической популяции пациентов с КРРПЖ из 100 человек, которые в настоящее время в качестве терапии 1-й линии получают абиратерон в комбинации с преднизолоном. Рассчитывали изменения в расходах при условии, что те же 100 человек получали бы в 1-й линии энзалутамид.

Результаты и обсуждение

На рис. 2 отражена средняя длительность пребывания пациентов в различных состояниях модели за период моделирования 48 мес.

Выживаемость пациентов в варианте «Активное наблюдение» хуже по сравнению с рассматриваемыми альтернативами, что соответствует результатам клинических исследований, положенных в основу модели. Так, среднее число месяцев жизни пациентов в варианте «Активное наблюдение» составило 29,2, в то время как аналогичный показатель для варианта «Абирате-

Таблица 3. Стоимость лечения нежелательных явлений III–IV степеней в расчете на 1 пациента, руб.

Table 3. Cost of treatment of grade III–IV adverse events per 1 patient, rubles.

Нежелательное явление Adverse event	Стоимость лечения 1 мес нежелательного явления в состоянии «Доцетаксел» Cost of 1 month of adverse event in the "Docetaxel" state	Стоимость лечения 1 мес нежелательного явления в состоянии «Кабазитаксел» Cost of 1 month of adverse event in the "Cabazitaxel" state
Нейтропения Neutropenia	6276	25 371
Анемия Anemia	172	598
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	63	398
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0	6768
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	287	1212
Всего Total	6798	34 346

Примечание. Стоимость рассчитана на основе данных о частоте нежелательных явлений из исследований TAX237 и TROPIC, а также сведений о цене на лекарственные препараты и нормативах финансирования единицы объема медицинской помощи, приведенных в табл. 1 и 2.

Note. Treatment costs were calculated based on adverse events incidence rates from TAX237 and TROPIC studies, and drugs and medical services prices presented in Tables 1 and 2.

Таблица 4. Показатели полезности, использованные для расчета числа месяцев жизни с поправкой на качество жизни

Table 4. Utilities for calculating quality adjusted life months

Состояние модели Model state	Показатель полезности пребывания в данном состоянии Utility indicator for being in this state	Источник Source
Стабильная фаза Stable phase	0,844	Данные компании «Астеллас» Astellas company data
Доцетаксел Docetaxel	0,64	
Кабазитаксел Cabazitaxel	0,66	
Паллиативное лечение Palliative care	0,50	[15]

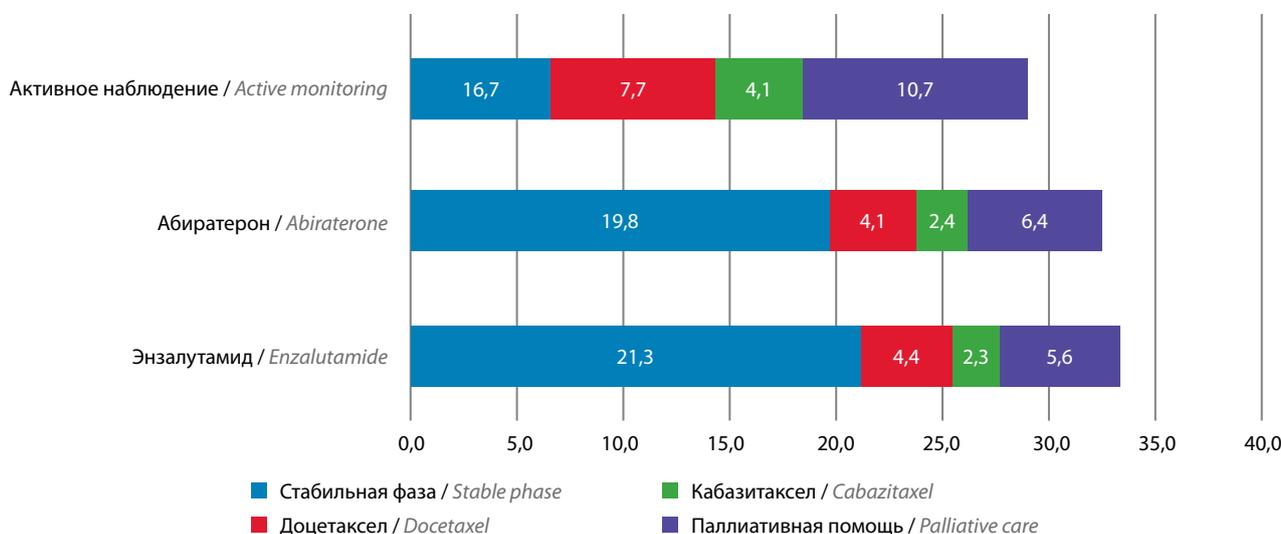


Рис. 2. Средняя длительность пребывания пациентов в состояниях модели за период моделирования (48 мес), мес. Поскольку к концу периода моделирования часть (21–33 % в зависимости от варианта терапии) пациентов остаются живыми, средняя продолжительность жизни больных кастрационно-резистентной формой рака предстательной железы не совпадает с суммой длительности пребывания пациентов в различных состояниях
Fig. 2. Mean duration of health states in the model during the modeling period (48 months), months. By the end of modeling period some patients (21–33 % depending on the therapy) are still alive, therefore mean durations of health state in the model do not sum up to mean overall survival of metastatic castration-resistant prostate cancer patient

рон» был 32,7 мес, а для варианта «Энзалутамид» – 33,5 мес.

Из рис. 2 также видно, что распределение пациентов между состояниями в варианте «Активное наблюдение» существенно отличается от вариантов «Энзалутамид» и «Абиратерон». Основным различием является значительно более быстрое прогрессирование заболевания: пациенты, находящиеся на «Активном наблюдении», в среднем провели лишь 6,7 из 48 мес в состоянии «Стабильная фаза», что существенно ниже, чем в альтернативных вариантах. Кроме того, средняя длительность пребывания в состоянии «Стабильная фаза» для варианта «Энзалутамид» была несколько

выше, чем для варианта «Абиратерон» – 21,3 и 19,8 мес соответственно.

Следует отметить, что полученное в ходе моделирования преимущество варианта «Энзалутамид» по сравнению с вариантом «Абиратерон» с точки зрения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, в целом подтверждается результатом непрямого сравнения одноименных препаратов, проведенного в работе [16].

Стоимость месячного курса использования энзалутамида составляет 221 571 руб., что на 11,7 % ниже по сравнению с применением абиратерона в комбинации с преднизолоном (табл. 5).

Таблица 5. Стоимость месячного курса применения энзалутамида и абиратерона

Table 5. Enzalutamide and abiraterone monthly drug cost

Препарат Drug	Стоимость упаковки с НДС, руб. Cost of a pack including VAT, rubles	Количество активного вещества в упаковке Quantity of active substance in the pack	Необходимая доза активного вещества в месяц, мг Necessary dose of active substance, mg	Стоимость 1 мес терапии, руб. Cost of a month of therapy, rubles
Энзалутамид Enzalutamide	206 800	40 мг № 112	160 × 30 = 4800	221 571
Абиратерон Abiraterone	250 971	250 мг № 120	1000 × 30 = 30 000	251 049
Преднизолон Prednisolone	0,26	1 мг	10 × 30 = 300	

Примечание. Расчет производили для оригинальных препаратов энзалутамида (Кстанди) и абиратерона (Зитига). НДС – налог на добавленную стоимость.

Note. The calculation was made for original enzalutamide (Xtandi) and abiraterone (Zytiga) drugs. VAT stands for value added tax.

В табл. 6 представлены общие средние дисконтированные расходы на 1 пациента за первые 48 мес моделирования при использовании 2 вариантов лечения: «Энзалутамид» и «Абиратерон».

Из табл. 6 видно, что вариант «Энзалутамид» является менее затратным по сравнению с вариантом «Абиратерон»: средние реальные расходы на 1 пациента за 4 года в 1-м случае составляют 6,1 млн руб.

против 6,4 млн руб. во 2-м случае. Другими словами, расходы на 1 пациента за 4-летний период в варианте «Энзалутамид» оказались на 318 тыс. руб. (5 %), меньше по сравнению с вариантом «Абиратерон».

Соответственно, анализ влияния на бюджет Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи показал, что применение в 1-й линии терапии КРРПЖ энзалутамида

Таблица 6. Средние дисконтированные расходы на 1 пациента за 4 года, руб.

Table 6. 4-year mean per patient costs, rubles

Вид расходов Type of expense	«Энзалутамид» “Enzalutamide”	«Абиратерон» “Abiraterone”	«Энзалутамид»–«Абиратерон» “Enzalutamide”–“Abiraterone”
Стабильная фаза <i>Stable phase</i>	4 505 236	4 744 945	– 239 710
Амбулаторные посещения Outpatient visits	7636	7100	537
Основная лекарственная терапия Main drug therapy	4 497 599	4 737 845	– 240 246
Доцетаксел <i>Docetaxel</i>	402 567	383 178	19 389
Премедикация Premedication	19 681	18 696	985
Амбулаторные посещения Outpatient visits	4641	4418	223
Основная лекарственная терапия Main drug therapy	281 678	268 139	13 539
Нежелательные явления Adverse events	27 954	26 610	1344
Терапия метастазов в кости Therapy of bone metastases	61 619	58 657	2962
Купирование болевого синдрома Pain management	6994	6658	336
Кабазитаксел <i>Cabazitaxel</i>	941 143	1 002 579	– 61 435
Премедикация Premedication	10 308	10 948	–640
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2427	2586	–159
Основная лекарственная терапия Main drug therapy	765 109	815 080	– 49 971
Нежелательные явления Adverse events	73 863	78 687	– 4824
Терапия метастазов Therapy of metastases	32 224	34 328	– 2105
Купирование болевого синдрома Pain management	57 213	60 949	– 3737
Паллиативная помощь <i>Palliative care</i>	230 744	266 693	– 35 949
Амбулаторные посещения Outpatient visits	5726	6618	–892
Терапия метастазов Therapy of metastases	76 016	87 859	– 11 843
Купирование болевого синдрома Pain management	149 003	172 217	– 23 214
Всего <i>Total</i>	6 079 691	6 397 395	– 317 705

Таблица 7. Анализ «затраты–эффективность»

Table 7. Cost–effectiveness analysis

Показатель Index	«Энзалутамид» “Enzalutamide”	«Абиратерон» “Abiraterone”
Затраты, руб./человека Expense, rubles/person	6 079 691	6 397 395
Инкрементные затраты*, руб./человека Incremental cost*, rubles/person	3 027 439	3 345 144
Среднее число месяцев жизни с поправкой на качество за 4 года, мес Mean number of months of life adjusted for quality in 4 years, months	33,5	32,7
Инкрементное число месяцев жизни с поправкой на качество за 4 года*, мес Incremental number of months of life adjusted for quality in 4 years*, months	4,3	3,5
Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб./мес Cost-effectiveness ratio (CER), rubles/month	181 437	195 538
Инкрементное соотношение «затраты/эффективность» (ICER)*, руб./мес Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)*, rubles/month	706 210	957 050

*По сравнению с вариантом «Активное наблюдение».

*Compared to the “Active monitoring” alternative.

по сравнению с абиратероном за 4 года позволит сократить расходы на 31,8 млн руб. в расчете на 100 пациентов.

В табл. 7 и 8 представлены результаты анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» для рассматриваемых альтернатив. Вариант «Энзалутамид» по сравнению с вариантом «Абиратерон» обладает лучшими соотношениями «затраты/эффективность» (181 и 196 тыс. руб. на 1 мес жизни соответственно) и «затраты/полезность» (243 и 265 тыс. руб. на 1 мес жизни, скорректированный на качество, соответственно).

Более того, вариант «Энзалутамид» показал меньшие, чем вариант «Абиратерон» инкрементные соотношения «затраты/эффективность» (706 и 957 тыс. руб. на 1 дополнительный месяц жизни по сравнению с вариантом «Активное наблюдение» соответственно) и «затраты/полезность» (473 и 610 тыс. руб. на 1 дополнительный месяц жизни с поправкой на качество по

Таблица 8. Анализ «затраты–полезность»

Table 8. Cost–utility analysis

Показатель Index	«Энзалутамид» “Enzalutamide”	«Абиратерон» “Abiraterone”
Затраты, руб./человека Expense, rubles/person	6 079 691	6 397 395
Инкрементные затраты*, руб./человека Incremental cost*, rubles/person	3 027 439	3 345 144
Среднее число месяцев жизни за 4 года, мес Mean number of months of life in 4 years, months	25,1	24,1
Инкрементное число месяцев жизни за 4 года*, мес Incremental number of months of life in 4 years*, months	6,4	5,5
Соотношение «затраты/полезность» (CUR), руб./мес Cost-utility ratio (CUR), rubles/month	242 685	265 072
Инкрементное соотношение «затраты/полезность» (ICUR)*, руб./мес Incremental cost-utility ratio (ICUR)*, rubles/month	472 998	610 051

*По сравнению с вариантом «Активное наблюдение».

*Compared to the “Active monitoring” alternative.

сравнению с вариантом «Активное наблюдение» соответственно).

На рис. 3 представлены результаты анализа чувствительности средних расходов в расчете на 1 пациента за период 48 мес в зависимости от 2 основных параметров модели: стоимости энзалутамида и абиратерона. Видно, что полученные данные являются в высокой степени чувствительными к этим параметрам: уже 7,5 % повышение цены на энзалутамид или 7,5 % снижение цены на абиратерон приведет к тому, что средние расходы на 1 пациента в 2 вариантах сравняются.

Следует признать, что точно оценить стоимость лекарственных препаратов при проведении фармакоэкономического анализа сложно из-за различия в данных, полученных из разных источников, и отсутствия однозначных рекомендаций по учету затрат. В то же время при рассмотрении дорогостоящих препаратов результаты фармакоэкономического анализа могут принципиально меняться даже при небольших вариациях в цене. Мы выполняли расчеты на основании планируемой к регистрации цены на энзалутамид и цены оригинального препарата абиратерона по данным государственных

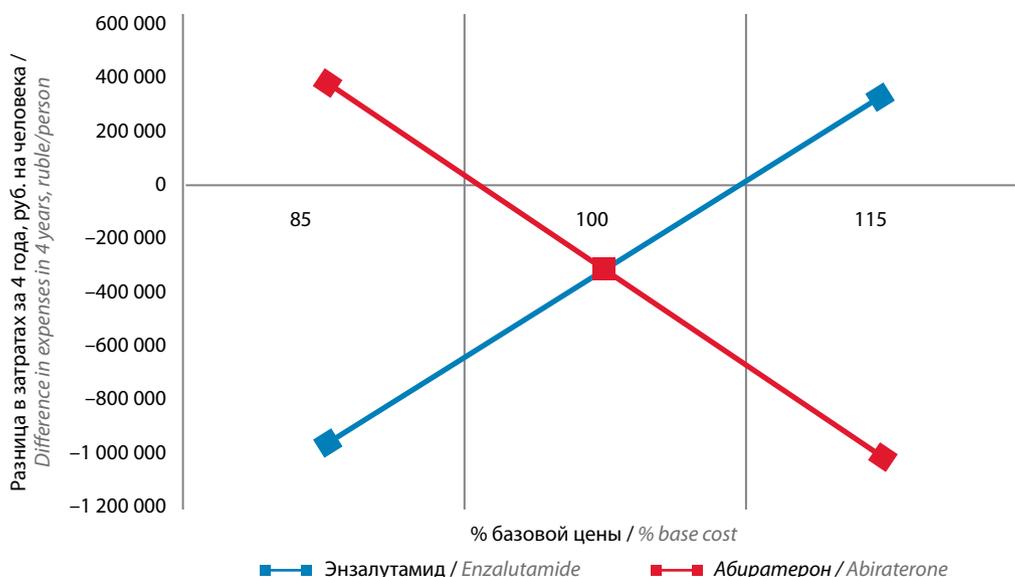


Рис. 3. Анализ чувствительности результатов к изменению цен на энзалутамид и абиратерон
 Fig. 3. Results sensitivity to changes of enzalutamide and abiraterone prices

закупок 2016 г. При этом необходимо отметить, что если произвести расчет на основе зарегистрированной цены на абиратерон (с учетом налога на добавленную стоимость (НДС)), то выявленные закономерности не изменятся, так как зарегистрированная цена на оригинальный препарат абиратерон + НДС лишь незначительно отличается от средней закупочной цены, использованной нами в модели (различие ~1 %). Изменение прочих параметров модели (цены на доцетаксел, кабазитаксел, отмена 1 или 2 линии химиотерапии для части пациентов в модели) также не меняет основных результатов.

Выводы

1. Стоимость месячного курса энзалутамида (Кстанди), рассчитанная на основе цены производителя, планируемой к регистрации в случае включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, с учетом 10 % НДС, составляет 221 571 руб., что на 29 478 руб. (11,7 %) меньше по сравнению с затратами на применение оригинального препарата абиратерона (расчет на основании цены государственных закупок 2016 г.) в комбинации с преднизолоном.
2. Средние расходы на 1 пациента при применении последовательной терапии энзалутамид → доцетак-

сел → кабазитаксел за 4 года составили около 6,1 млн руб. против 6,4 млн руб. при использовании варианта терапии абиратерон → доцетаксел → кабазитаксел, т. е. расходы в расчете на 1 пациента за 4 года при применении энзалутамида оказались на 5 % ниже по сравнению с абиратероном. При этом расходы бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при использовании энзалутамида по сравнению с абиратероном за 4 года могут быть сокращены на 31,8 млн руб. в расчете на 100 пациентов, начинающих терапию КРРПЖ в 1 год.

3. Энзалутамид по сравнению с абиратероном обладает лучшими соотношениями «затраты/эффективность» (181 и 196 тыс. руб. на 1 мес жизни соответственно) и «затраты/полезность» (243 и 265 тыс. руб. на 1 мес жизни, скорректированный на качество, соответственно). Инкрементные версии данных соотношений (в обоих вариантах терапии по сравнению с вариантом активное наблюдение → доцетаксел → кабазитаксел) также являются более низкими у энзалутамида.
4. Результаты моделирования сохраняют устойчивость при разбросе цен на энзалутамид и абиратерон в пределах $\pm 7,5$ % от исходного значения, заложенного в расчеты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. В сб.: Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2016. Интернет-портал российского общества клинической онкологии в составе проекта oncology.ru. Доступно по: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. [Nosov D.A., Vorobyov N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on prostate cancer drug treatment. In: The Russian Society of Clinical Oncology practical guidelines on treatment of malignant tumors, 2016. Internet portal of the Russian Society of Clinical Oncology, part of the oncology.ru project. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (In Russ.)].
4. Омельяновский В. В., Авксентьева М.В., Крысанов И. С. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка гормонотерапии рака предстательной железы с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (лейпрорелина, гозерелина, трипторелина). Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;4(10):52–8. [Omel'anovskiy V.V., Avksent'eva M.V., Krysanov I.S. et al. Comparative clinical and economic evaluation of hormone therapy of prostate cancer using gonadotropin-releasing hormone analogues (leuprorelin, goserelin, triptorelin). *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2012;4(10):52–8. (In Russ.)].
5. Фролов М.Ю., Авксентьева М.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата лейпрорелин (Элигард) 45 мг 1 раз в 6 месяцев при распространенном раке предстательной железы в Российской Федерации. Онкоурология 2015;11(4):65–71. [Frolov M. Yu., Avksent'eva M.V. Pharmacoeconomic basis of application of leuprorelin (Eligard) 45 mg once every 6 months with advanced prostate cancer in the Russian Federation. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2015;11(4):65–71. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-65-71.
6. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В. Фармакоэкономическое исследование применения препарата абиратерон для лечения больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016;25(3):54–67. [Avksent'ev N.A., Derkach E.V. Pharmacoeconomic Analysis of Abiraterone for Treatment of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2016;25(3):54–67. (In Russ.)].
7. Русаков И.Г. Ивахненко О.И., Андреев Н.С. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев терапии второй линии у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;(2):46–56. [Rusakov I.G., Ivakhnenko O.I., Andreev N.S. et al. Comparative clinical and economic evaluation of alternative second-line therapies in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer progressing after initial chemotherapy with docetaxel. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2012;(2):46–56. (In Russ.)].
8. 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 Urology* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. PMID: 24647231.
9. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470–2045(14)71205–7. PMID: 25601341.
10. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
11. 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. *European Urology* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032. PMID: 27477525.
12. Beer T.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239. PMID: 25354111.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
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. PMID: 20888992.
15. Sandblom G., Carlsson P., Sennfalt K., Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(6):1163–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601654. PMID: 15026796.
16. Chopra A., Georgieva M., Lopes G. et al. Abiraterone or enzalutamide in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *Prostate* 2017;77(6): 639–46. DOI: 10.1002/pros.23309. PMID: 28101887.

Статья поступила: 15.08.2017. Принята в печать: 19.09.2017.

Article received: 15.08.2017. Accepted for publication: 19.09.2017.