

Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона

А.Г. Толкушин¹, Н.Л. Погудина²

¹ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121096 Москва, ул. Мinskaya, 12, корп. 2;

²ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор»; Россия, 107143 Москва, Открытое шоссе, 23, корп. 6

Контакты: Александр Геннадьевич Толкушин tolkushin@inbox.ru

Цель исследования — определить клинические и экономические последствия применения препарата дегареликс вместо аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для терапии гормоночувствительного распространенного рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. Основными критериями эффективности терапии являлись общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Учитывали затраты на сравниваемые лекарственные препараты, а также затраты, связанные с терапией после прогрессирования РПЖ (по динамике уровня простатического специфического антигена в крови). Использовали марковскую модель течения РПЖ, включающую состояния «без прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть». Временной горизонт моделирования составлял 3 года. Основным источником информации о ценах лекарственных препаратов служил реестр предельных отпускных цен жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Целевая популяция включала только пациентов с высоким (>20 нг/мл) исходным уровнем простатического специфического антигена. Сведения об эффективности были получены на основании анализа результатов рандомизированных сравнительных клинических исследований применения дегареликса и лейпрорелина.

Результаты. Использование дегареликса по сравнению с лейпрорелином характеризовалось более благоприятным профилем эффективности и безопасностью (по всем рассмотренным в анализе критериям). В базовом сценарии моделирования выживаемость без прогрессирования составила 27,9 и 20,1 мес при применении дегареликса и агонистов ГнРГ соответственно. Несмотря на более высокую стоимость терапии до прогрессирования заболевания (359 и 268 тыс. руб. соответственно), применение дегареликса вместо агонистов ГнРГ приводит к снижению на 31 % прямых медицинских затрат бюджета на лекарственное обеспечение в рамках программы государственных гарантий (1322 тыс. руб. против 1907 тыс. руб.), а также к уменьшению показателя «затраты — эффективность» (47408 руб./мес без прогрессирования РПЖ против 94651 руб./мес без прогрессирования РПЖ).

Заключение. Применение дегареликса в качестве 1-й линии терапии РПЖ по сравнению с лечением агонистами ГнРГ приводит к значительной экономии затрат бюджета здравоохранения на медикаментозную терапию РПЖ.

Ключевые слова: дегареликс, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет

Для цитирования: Толкушин А.Г., Погудина Н.Л. Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. Онкоурология 2018;14(1):126–35.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-126-135

Pharmacoeconomic study of the degarelix drug use for treatment of hormone-dependent prostate cancer compared to gonadotropin-releasing hormone analogs

A.G. Tolkushin¹, N.L. Pogudina²

¹Scientific and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment of the Moscow Healthcare Department; Build. 2, 12 Minskaya St., Moscow 121096, Russia;

²Independent Research Group “Rational Choice”; Build. 6, 23 Otkrytoe Shosse, Moscow 107143, Russia

Objective: to determine clinical and economic consequences of using the degarelix drug instead of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs for treatment of advanced hormone-sensitive prostate cancer.

Materials and methods. The main criteria of therapy effectiveness were overall survival and progression-free survival. Cost of the drugs being compared, as well as expenses associated with therapy after prostate cancer progression (per the dynamics of plasma prostate-specific antigen levels), were considered. A Markov model of prostate cancer progression was used including states “without progression”, “after progression”, and “death”. The modeling time horizon was 3 years. The main source of information on drug costs was the registry of maximal retail prices

for vital and essential drugs. The target population only included patients with high (>20 ng/ml) baseline level of prostate-specific antigen. Information on effectiveness was obtained based on analysis of the results of randomized comparative clinical trials of degarelix and leuprorelin.

Results. Compared to leuprorelin, degarelix use was characterized by more favorable effectiveness and safety profiles (based on all criteria considered in the analysis). In the basic modeling script, progression-free survival was 27.9 and 20.1 months for degarelix and GnRH agonists, respectively. Despite higher cost of therapy prior to progression (359,000 and 268,000 rubles, respectively), degarelix use instead of GnRH agonists leads to 31 % decrease in direct budget medical expenses on drug provision under the state guarantee program (1,322,000 vs. 1,907,000 rubles), as well as to a decrease in the cost-effectiveness ratio (47,408 rubles/month without prostate cancer progression versus 94,651 rubles/month without prostate cancer progression).

Conclusion. Compared to treatment with GnRH agonists, use of degarelix as the 1st line therapy for treatment of prostate cancer leads to significant savings of healthcare budget expenses.

Key words: degarelix, gonadotropin-releasing hormone agonist, pharmacoeconomic analysis, effect on budget

For citation: Tolokushin A.G., Pogudina N.L. Pharmacoeconomic study of the degarelix drug use for treatment of hormone-dependent prostate cancer compared to gonadotropin-releasing hormone analogs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):126–35.

Введение

Одной из основных современных медицинских технологий, используемых в комплексе лечения гормоночувствительного диссеминированного рака предстательной железы (РПЖ), является гормональная терапия — медикаментозная кастрация или андрогенная депривация [1].

Гормональная терапия РПЖ направлена на блокаду выработки тестостерона железами внутренней секреции — семенниками и, в меньшей степени, надпочечниками. Для того чтобы заблокировать выработку тестостерона, применяют антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса, а также его агонисты (аналоги). Последние действуют по принципу отрицательной обратной связи.

На территории России доступен антагонист ГнРГ — дегареликс (Фирмагон), а также лекарственные препараты, относящиеся к группе аналогов ГнРГ: бусерелин, гoserелин, лейпрорелин и трипторелин. Дегареликс был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2018 г. [2]. Соответственно, на данное лекарственное средство была зарегистрирована предельная отпускная цена производителя, которая, в соответствии с действующей методикой определения стоимости лекарственного препарата зарубежного производства на основании минимальной цены в референтных странах, оказалась примерно на 30 % меньше по сравнению с ценой дегареликса до его включения в перечень ЖНВЛП. Таким образом, стоимость лечения препаратом дегареликс стала сопоставима со средней стоимостью агонистов ГнРГ. При этом терапия дегареликсом более эффективна, чем терапия агонистами ГнРГ, по таким критериям, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования (ВБП) [3], продолжительность кастрационного уровня тестостерона [4] и контроль уровня щелочной

фосфатазы в плазме — предиктора метастазирования в кости [5]. Несмотря на это, доля агонистов ГнРГ в структуре потребления лекарственных препаратов, обеспечиваемых за счет бюджетных средств, многократно превосходит долю дегареликса.

В целях определения клинических и экономических последствий применения дегареликса вместо агонистов ГнРГ был проведен фармакоэкономический анализ, включающий оценку влияния лекарственного препарата на бюджет здравоохранения и оценку показателей «затраты—эффективность».

Материалы и методы

Модель. Для проведения фармакоэкономического анализа была использована марковская модель, включающая состояния «без прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть». Для оценки выбора метода терапии после прогрессирования применяли модель «древа» с фиксированным выбором: химиотерапия или абиратерон (рис. 1). Вероятность нахождения пациента в каждом из 3 состояний была определена на основании данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях

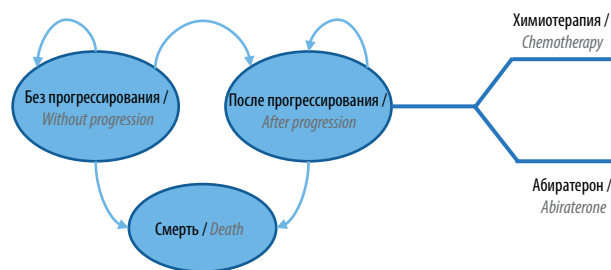


Рис. 1. Марковская модель течения рака предстательной железы с элементами модели «древа» при выборе терапии после прогрессирования
Fig. 1. Markov model of prostate cancer with elements of a tree model in the choice of therapy after progression

с последующим их математическим моделированием. Продолжительность одного марковского цикла (шага анализа) составляла 3 мес. Временной горизонт моделирования — 3 года. Анализ проведен с позиции системы здравоохранения. Учитывали только прямые медицинские затраты на лекарственные препараты: лекарственные препараты на этапе «без прогрессирования», применение доцетаксела и абиратерона после прогрессирования РПЖ. Целевая популяция включала больных РПЖ с исходно высоким (>20 нг/мл) уровнем простатического специфического антигена. В целях автоматизации расчетов была разработана модель в MS Excel.

Источники информации. В качестве источников данных о клинических исходах применения сравниваемых лекарственных препаратов использовали результаты рандомизированных клинических исследований:

- продленное наблюдение за пациентами, включенными в рандомизированное клиническое исследование дегареликса III фазы CS21 [6];
- объединенные данные отдельных пациентов из 5 сравнительных рандомизированных клинических исследований дегареликса [3].

Цены на лекарственные препараты были рассчитаны на основании предельных отпускных цен держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, отмеченных в Госреестре цен на ЖНВЛП, а также данных о налоге на добавленную стоимость (10,0 %) и средней оптовой надбавке (12,5 %).

Информация о режимах дозирования соответствовала инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Допущения. Поскольку фармакоэкономический анализ проведен ретроспективно с применением моделирования на основании имеющихся в распоряжении данных, были сделаны допущения, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Фармакоэкономический анализ имел следующие общие допущения.

1. Перенос данных, полученных в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях в условиях реальной клинической практики, а также связанное с этим ограничение выбора методов лечения и целевых когорт пациентов.
2. Дискретность оценки, ограниченная продолжительностью одного марковского цикла.
3. Отсутствие учета выпадения пациентов из-под контроля.

Проведенный фармакоэкономический анализ имел следующие частные допущения.

1. Выбор метода терапии после прогрессирования РПЖ. В соответствии с клиническими

рекомендациями выбор лечения после прогрессирования РПЖ базируется на клинико-демографических характеристиках (наличие висцеральных метастазов, выраженность симптомов болезни, длительность предшествующей андрогенной депривации), а в реальной практике еще и на доступности лекарственных препаратов в конкретный момент времени. Ввиду того, что сведения как о терапии после прогрессирования РПЖ, так и о клинико-демографических характеристиках пациентов не были доступны на момент проведения фармакоэкономического анализа, частоту выбора химиотерапии и терапии абиратероном определяли на основании экспертного мнения. В базовом сценарии анализа она составила 65 и 35 % соответственно.

2. По причине отсутствия сведений о терапии после прогрессирования РПЖ не учитывали затраты, связанные с неэффективностью этого лечения, а при оценке затрат на химиотерапию учитывали только 1-ю линию (доцетаксел 8–10 циклов). Это допущение приводит к отклонению оценки суммы затрат в меньшую сторону в группе с меньшей эффективностью по критерию ВБП (агонистов ГнРГ).
3. Поскольку рабочая гипотеза исследования была доказана без учета затрат, связанных с нежелательными явлениями, то их целенаправленный учет и оценку не проводили. Однако ввиду того, что в результате клинических исследований установлено более благоприятное по сравнению с агонистами ГнРГ влияние дегареликса на профиль сердечно-сосудистых событий, а также на вероятность развития инфекций мочеполовых путей и нежелательных явлений со стороны костно-мышечной системы, при учете затрат, связанных с нежелательными явлениями, можно ожидать увеличения экономии при применении дегареликса.

Влияние этих допущений и других возможных колебаний исходных данных на результат фармакоэкономической оценки — экономию бюджетных затрат — было оценено в ходе детерминистического двустороннего анализа чувствительности с применением метода сценариев.

Результаты и обсуждение

1. Эффективность

Основным критерием эффективности, который рассматривали при сравнении дегареликса и агонистов ГнРГ и который определял переход марковской модели из состояния «без прогрессирования» в состояние «после прогрессирования», являлся показатель ВБП. Его динамика на протяжении всего горизонта

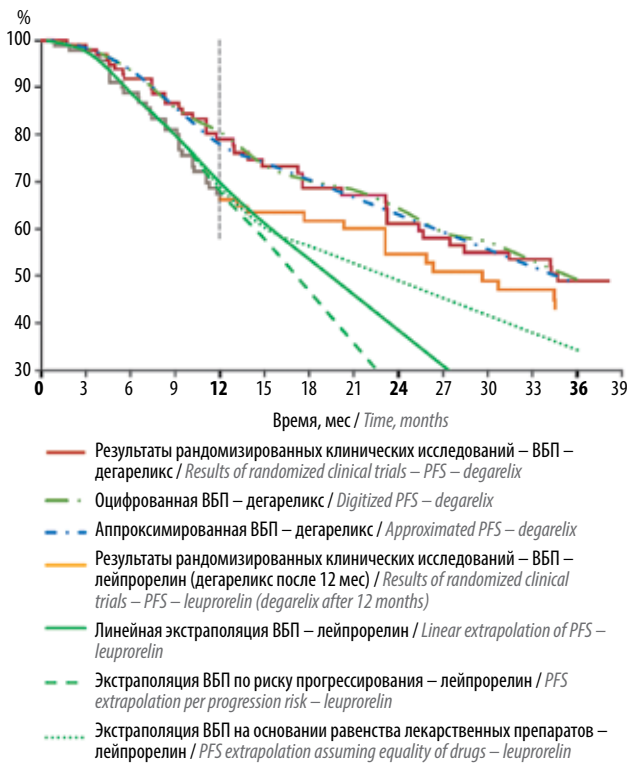


Рис. 2. Результаты оцифровки (дигитализации), аппроксимации и экстраполяции данных, а также визуальная валидация полученных результатов на основе сопоставления исходных данных рандомизированного клинического исследования. Здесь и на рис. 3: ВБП — выживаемость без прогрессирования

Fig. 2. Results of digitizing, approximation, and extrapolation of data, as well as visual validation of the obtained results based on comparison with the initial randomized clinical trial data. Here and in Fig. 3: PFS — progression-free survival

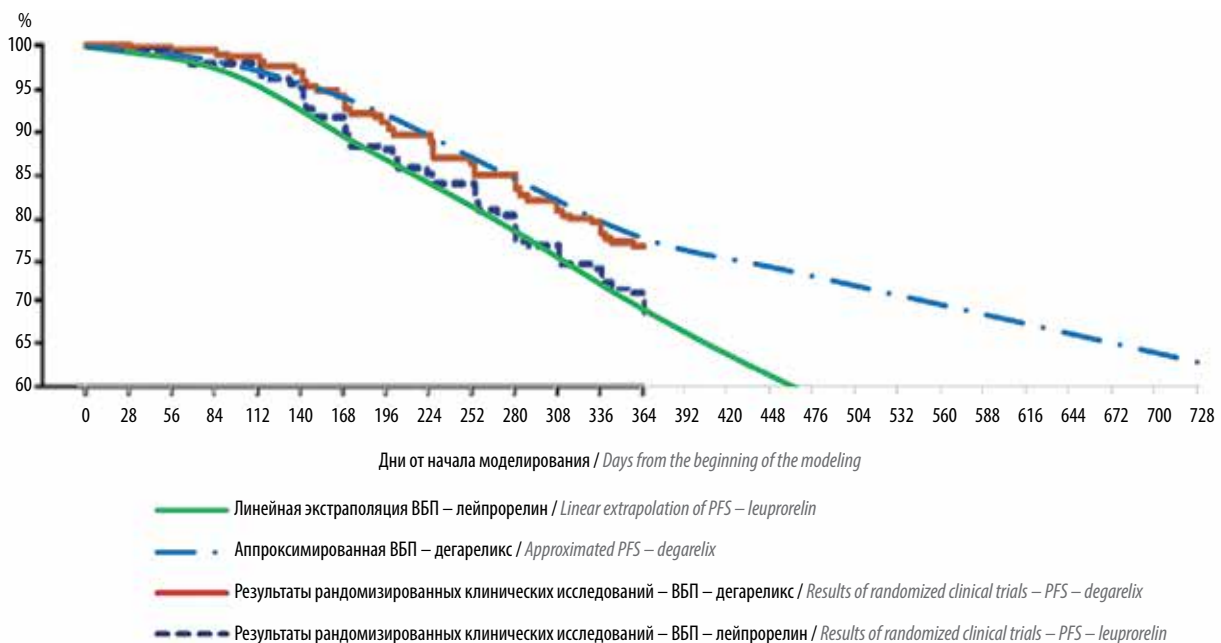


Рис. 3. Валидация модели на основе результатов экстракции данных 5 рандомизированных клинических исследований (адаптировано из [3])
Fig. 3. Model validation based on the results of data extraction from 5 randomized clinical trials (adapted from [3])

фармакоэкономического анализа (3 года) была оценена в рамках продленного наблюдения за пациентами, включенными в рандомизированное клиническое исследование CS21. В этом наблюдении все больные, изначально получавшие агонист ГнРГ, были переведены на дегареликс, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования заболевания, в целях оценки дополнительных преимуществ смены режима гормональной терапии. Этот переход значительно улучшил прогноз заболевания у пациентов, однако смена режима проводимой терапии ограничила возможность непосредственного сравнения лекарственных препаратов в указанном временном интервале. Для экстраполяции показателя ВБП при применении аналогов ГнРГ использовали данные о динамике ВБП до перехода на дегареликс.

После проведения оцифровки (дигитализации) кривых ВБП, полученных в ходе продленного наблюдения, выполняли аппроксимацию посредством построения прямой линии тренда в программе MS Excel (рис. 2). Полученные результаты моделирования ВБП подвергали визуальной валидации. Для этого их накладывали на кривые, полученные в объединенном анализе данных 5 клинических исследований (рис. 3). На рис. 2, 3 видно, что полученные в ходе математического моделирования кривые максимально близки к экспериментальным данным клинических исследований. Это свидетельствует о валидности данных, полученных с применением моделирования. Поскольку динамика ВБП в группе агонистов ГнРГ через год после начала терапии не определена в ходе исследования, рассматривали потенциально возможные мини-

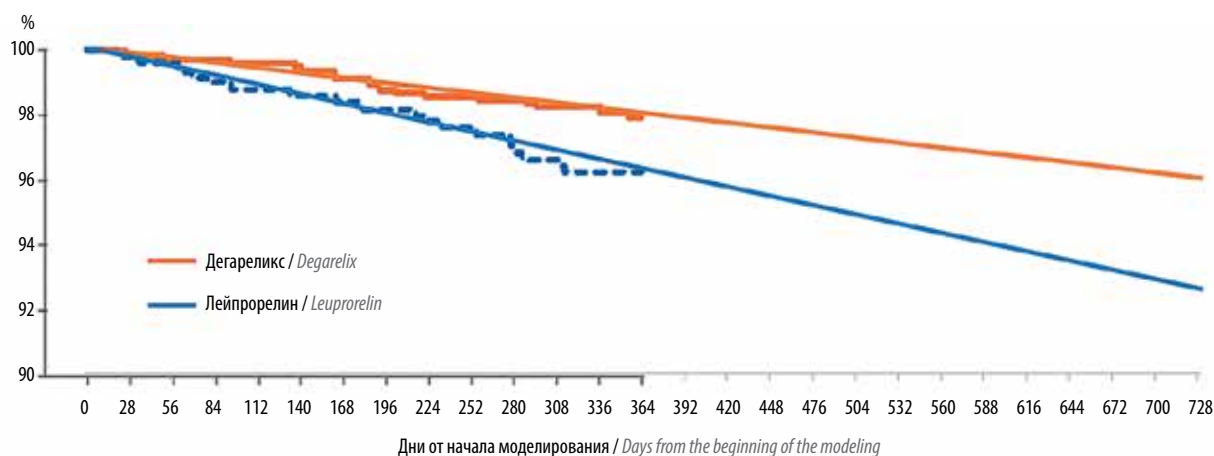


Рис. 4. Общая выживаемость

Fig. 4. Overall survival

мальные (пессимистические) и максимальные (оптимистические) значения ВБП. В качестве пессимистического сценария анализа чувствительности результатов фармакоэкономической оценки к изменению исходных данных использовали сценарий динамики ВБП при применении агонистов ГнРГ, оцениваемой в течение года гормональной терапии, со значением относительного риска биохимической прогрессии, равным 0,38 (пунктирная линия на рис. 2). Оптимистическим сценарием прогноза ВБП являлось допущение о сохранении динамики показателей ВБП за исследуемый период для дегареликса и агониста ГнРГ (точечная линия на рис. 2).

Для оценки вероятности смерти в марковской модели использовали общую выживаемость, полученную в результате анализа индивидуальных данных 5 клинических исследований. Полученные данные экстраполировали с применением вектора линейной регрессии, которая представлена прямой линией тренда на графике (рис. 4).

В результате марковского моделирования исходов терапии получены следующие данные. В базовом

сценарии моделирования ВБП составила 27,9 и 20,1 мес при применении дегареликса и агонистов ГнРГ соответственно. Число пациентов, которые находились в состоянии «без прогрессирования» к концу горизонта моделирования, составило 46 и 2 человека соответственно.

Полученные в ходе анализа эффективности результаты подтвердили рабочую гипотезу о том, что дегареликс превосходит агонисты ГнРГ по показателям как ВБП, так и общей выживаемости.

Полученные данные для базового сценария фармакоэкономической оценки результатов анализа эффективности легли в основу расчета суммы прямых медицинских затрат на лекарственные препараты.

2. Затраты

Стоимость сравниваемых препаратов. На 1-м этапе анализа затрат рассчитывали стоимость курса терапии лекарственным препаратом дегареликс и агонистами ГнРГ на основании информации о зарегистрированных ценах на ЖНВЛП (табл. 1, 2). Следует отметить, что стоимость агонистов ГнРГ в сутки варьирует в значительных пределах: от 121 руб. для бусерелина до 259 руб. для гoserелина. Это следует учитывать

Таблица 1. Стоимость месячного курса терапии дегареликсом

Table 1. Cost of 1-month degarelix therapy

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название, дозировка Commercial name, dose	Цена, руб. Price, rubles		Пояснение Comment
		реестр registry	с налогом на добавленную стоимость и надбавкой with value-added tax and markup	
Дегареликс Degarelix	Фирмагон 120 мг № 2 Firmagon 120 mg No. 2	14 547	17 282	В 1-й месяц In the 1 st month
	Фирмагон 80 мг № 1 Firmagon 80 mg No. 1	7991	9494	В последующие месяцы In subsequent months

Таблица 2. Цены агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона по данным реестра цен жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и расчет средней стоимости терапии в сутки

Table 2. Costs of gonadotropin-releasing hormone agonists per the registry of prices of vital and essential drugs and calculation of mean daily cost of therapy

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название Commercial name	Дозировка, мг в упаковке Dose, mg in the package	Держатель регистрационного удостоверения License holder	Цена реестра, руб. Registry cost, rubles	Количество дней Number of days	Цена в сутки, руб. Daily cost, rubles
Бусерелин Buserelin	Бусерелин-лонг Buserelin long	3,75	Натива Nativa	3399,38	28	121
	Бусерелин-депо Buserelin depo	3,75	Фарм-Синтез Pharm-Sintez	4350,0	28	155
Лейпрорелин Leuprorelin	Элигард Eligard	7,5	Астеллас Astellas	6817,78	30	227
		45,0		26 102,19	180	145
		22,5		17 045,32	90	189
	Люкрин депо Lukrin depo	30,0	Эббот Ebbot	25 998,7	180	144
		3,75		7222,66	30	241
Госерелин Goserelin	Золадекс Zoladex	10,8	АстраЗенека AstraZeneka	19 570,4	90	217
		3,6		7258,5	28	259
Трипторелин Triptorelin	Диферелин Dipherelin	11,25	Ипсен Ipsen	18 600	90	207
	Декапептил депо Decapeptyl depot	3,75	Ферринг Ferring	6823,71	28	244
	Трипторелин-лонг Triptorelin long	3,75	Натива Nativa	5481,61	28	196
	Диферелин Dipherelin	3,75	Ипсен Ipsen	6880,32	28	246
Среднее значение стоимости Mean cost						199
Стоимость с налогом на добавленную стоимость и надбавкой Cost with value-added tax and markup						247
Стоимость в месяц Monthly cost						7403

при интерпретации результатов фармакоэкономического анализа, полученных на основании средней стоимости агонистов ГнРГ и экстраполяции сведений об эффективности лейпрорелина на используемые агонисты ГнРГ.

В первый месяц терапии агонистами ГнРГ обычно применяют антиандрогены (бикалутамид) в целях предотвращения последствий резкого всплеска выброса тестостерона (табл. 3).

Расчет суммы затрат на сравниваемые лекарственные препараты проводили с учетом прекращения терапии из-за нежелательных явлений или по причине смерти пациентов. В соответствии с клиническими рекомендациями прогрессирование РПЖ на фоне гормональной терапии не является причиной для

отмены андрогенной депривации, что учитывалось при расчете затрат на лекарственную терапию. По данным продленного наблюдения за пациентами, число случаев прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составило 10 % в группе дегареликса и 16 % в группе лейпрорелина. За весь период моделирования (3 года) затраты на андрогенную депривацию составили 32 775 и 268 073 руб. при применении дегареликса и агонистов ГнРГ соответственно. При этом, поскольку прием дегареликса сопровождается лучшими показателями ВБП, соответственно затраты на терапию, назначенную по причине прогрессирования заболевания, будут меньше.

Затраты на терапию после прогрессирования РПЖ. Для оценки стоимости терапии после

Таблица 3. Цена бикалутамида

Table 3. Cost of bicalutamide

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название Commercial name	Дозировка, мг Dose, mg	Держатель регистрационного удостоверения License holder	Количество таблеток в упаковке Number of tablets per pack	Цена реестра, руб. Registry cost, rubles
Бикалутамид Bicalutamide	Бикана Bicana	50	Натива Nativa	28	2324
	Касодекс Casodex	50	АстраЗенека AstraZeneca	28	1663
Среднее значение стоимости Mean cost					1993
Стоимость с налогом на добавленную стоимость и надбавкой Cost with value-added tax and markup					2467

прогрессирования определяли цены на лекарственные препараты, применяемые после прогрессирования заболевания (абиратерон и доцетаксел), их дозы и режимы применения. Затем с учетом доли больных (см. частные допущения проведенного фармакоэкономического анализа), которым назначен абиратерон или доцетаксел, а также полученных ранее данных о числе пациентов, перешедших в состояние «после прогрессирования», рассчитывали сумму затрат

после прогрессирования в группах дегареликса и агонистов ГнРГ.

Абиратерон представлен одной дозировкой (250 мг) и несколькими торговыми наименованиями (табл. 4). Режим применения абиратерона: ежедневно по 4 таблетки по 250 мг, длительно. Затраты на 1 мес терапии этим препаратом составляли 231 662 руб.

В отличие от абиратерона, химиотерапевтический препарат доцетаксел представлен множеством торговых

Таблица 4. Цена абиратерона

Table 4. Abiraterone cost

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название Commercial name	Дозировка, мг Dose, mg	Держатель регистрационного удостоверения License holder	Количество таблеток в упаковке Number of tablets per pack	Цена реестра, руб. Registry cost, rubles	Цена таблетки, руб. Tablet cost, rubles
Абиратерон Abiraterone	Абитера Abitera	250	Фарм-Синтез Pharm-Sintez	120	179 700	1498
		250		30	44 925	1498
		250		60	89 850	1498
	Абиратерон-ТЛ Abiraterone TL	250	ТЛ TL	120	179 720	1498
	Зитига Zitiga	250	Джонсон и Джонсон Johnson and Johnson	120	224 660	1872
	Абиратерон НВ Abiraterone NV	250	НьюВак NewVac	120	179 729	1498
Среднее значение стоимости Mean cost						1560
Стоимость с налогом на добавленную стоимость и надбавкой Cost with value-added tax and markup						1755

наименований и дозировок, а режим его применения основан на индивидуальной реакции пациента на проводимое лечение (75 мг/м² 1 раз в 3 нед), поэтому для анализа цен на доцетаксел рассчитывали стоимость 1 условного миллиграмма действующего вещества для каждой ассортиментной позиции. Средняя стоимость 1 условного миллиграмма доцетаксела составила 317 руб., с учетом налога на добавленную стоимость и средней оптовой надбавки — 392 руб. Режим применения доцетаксела: инфузия 75 мг/м² поверхности тела каждые 3 нед. Среднюю площадь поверхности тела принимали равной 1,8 м². Таким образом, средняя разовая доза доцетаксела составила 135 мг. На 9,5 цикла применения доцетаксела потребуется 1282,5 мг лекарственного препарата. Затраты на 1 случай применения доцетаксела за весь период составляли 502 449 руб.

Сумма прямых затрат на лекарственные препараты и влияние на бюджет. Полученные на предыдущих этапах фармакоэкономического исследования результаты расчета прямых медицинских затрат легли в основу сопоставления суммы затрат и оценки влияния на бюджет здравоохранения. Сумма прямых медицинских затрат при применении дегареликса и агонистов ГнРГ составила 1322 и 1907 тыс. руб. на 1 пациента за весь период моделирования соответственно. Экономия затрат бюджета при использовании дегареликса вместо агонистов ГнРГ составила 583 тыс. руб. на 1 пациента, сумма прямых медицинских затрат при этом сократится на 30 %. Таким образом, применение дегареликса вместо агонистов ГнРГ у 3 пациентов позволяет высвободить финансовые средства, достаточные для обеспечения дегареликсом 1 дополнительного больного РПЖ.

При рассмотрении компонентов затрат выявлено, что основной вклад вносят затраты на применение абиратерона (806 и 1355 тыс. руб. в среднем на 1 пациента в группах дегареликса и агонистов ГнРГ), несмотря на меньшее (35 %) число пациентов, переведенных на этот препарат после прогрессирования РПЖ. Это, вероятно, связано с тем, что, с одной стороны, абиратерон имеет относительно высокую цену, с другой — он применяется в течение более длительного промежутка времени в отличие от химиотерапевтических препаратов. Стоимость терапии лекарственными препаратами (дегареликс или агонисты ГнРГ) составила 359,5 и 268,0 тыс. руб. на 1 пациента в среднем, затраты на химиотерапию — 156 и 282 тыс. руб. соответственно (рис. 5).

При рассмотрении динамики суммы и экономии затрат (рис. 6) видно, что дополнительные затраты, связанные с более высокой (примерно на 28 %) стоимостью дегареликса, переходят в экономию затрат уже через 3 мес терапии. В дальнейшем экономия затрат равномерно и пропорционально увеличивается. В абсолютном выражении она достигает максимума к завершению периода моделирования. Динамика

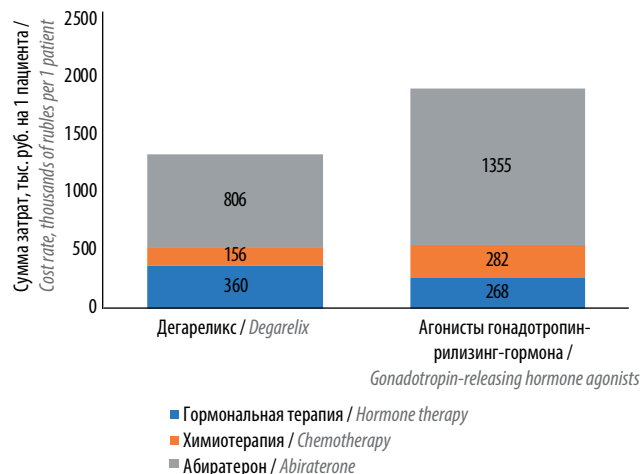


Рис. 5. Компоненты суммы затрат при применении дегареликса и аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона в расчете на 1 пациента за весь период моделирования

Fig. 5. Components of cost rate for degarelix and gonadotropin-releasing hormone analogs per 1 patient for the full modeling time

относительной (в процентах) экономии затрат имеет несколько иной характер, тенденцию к стабилизации этого показателя во времени (рис. 7).

В пересчете на число пациентов целевой популяции ($n = 7500$) экономия затрат бюджета при применении дегареликса вместо агонистов ГнРГ за 3 года могла бы превысить 4,37 млрд руб. (в среднем 1,46 млрд руб. в пересчете на 1 год). По сравнению со значением расчетного экономического бремени (3,729 млрд руб. в 2009 г. [7]) экономия затрат бюджета составляет 39 %.

3. «Затраты—эффективность»

На основании полученных результатов об эффективности и затратах был рассчитан показатель «затраты—эффективность» (табл. 5). Выявлено, что применение дегареликса вместо агонистов ГнРГ приводит к снижению этого показателя — суммы прямых

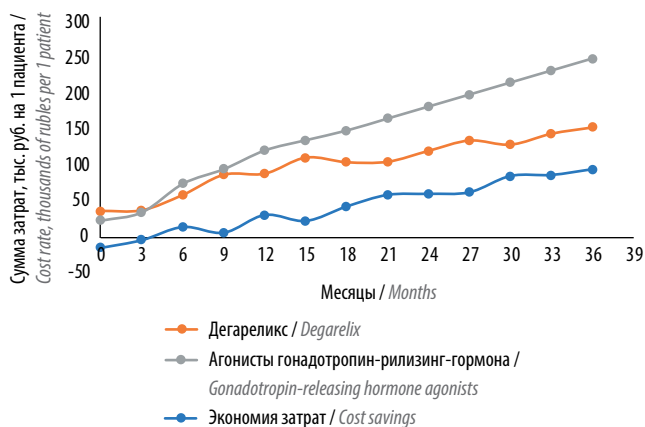


Рис. 6. Динамика суммы и экономии затрат

Fig. 6. Dynamics of cost rate and savings

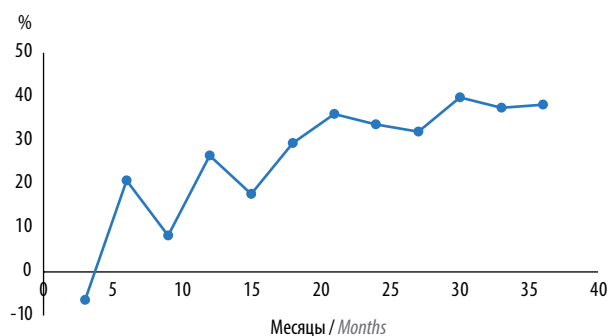


Рис. 7. Динамика экономии затрат
Fig. 7. Dynamics of cost savings

медицинских затрат, приходящихся на 1 мес жизни без прогрессирования заболевания (47 408 руб. против 94 651 руб. за 1 мес без прогрессирования РПЖ).

При рассмотрении количества месяцев жизни в качестве показателя эффективности и стоимости

Таблица 5. Расчет показателя «затраты—эффективность»
Table 5. Calculation of “cost—effectiveness” ratio

Лекарственный препарат Drug	Количество месяцев без прогрессирования рака предстательной железы Number of months without prostate cancer progression	Сумма затрат на 1 пациента за 3 года, руб. Cost rate per 1 patient for 3 years, rubles	Показатель «затраты—эффективность», стоимость 1 мес без прогрессирования, руб/мес “Cost—effectiveness” ratio, cost 1 month without progression, rubles/month
Дегареликс Degarelix	27,9	1 321 966	47 408
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона Gonadotropin-releasing hormone agonists	20,1	1 905 104	94 651

Таблица 6. Оценка инкрементального показателя «затраты—эффективность»
Table 6. Estimation of incremental “cost—effectiveness” ratio

Лекарственный препарат Drug	Количество месяцев жизни Number of months of life	Дополнительное количество месяцев жизни Number of additional months of life	Стоимость только гормональной терапии за 3 года, руб. Cost of hormone therapy for 3 years only, rubles	Дополнительная стоимость гормональной терапии, руб. Additional cost of hormone therapy, rubles	Показатель «затраты—эффективность», стоимость 1 дополнительного месяца жизни, руб. “Cost—effectiveness” ratio, cost of one additional month of life, rubles
Дегареликс Degarelix	34,8	0,99	359 536	91 462	91 968
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона Gonadotropin-releasing hormone agonists	33,8		268 073		

только гормональной терапии возможно рассчитать инкрементальный показатель «затраты—эффективность», который составляет около 92 тыс. руб. за 1 дополнительный месяц жизни (табл. 6).

4. Анализ чувствительности.

В качестве основного результата фармакоэкономического исследования, который подвергали анализу чувствительности к изменению исходных параметров расчетов, рассматривалась экономия (снижение) затрат при применении дегареликса вместо агонистов ГнРГ, которая в базовом сценарии анализа составляла 30 %. Результат фармакоэкономического исследования оказался устойчивым к увеличению цены дегареликса на 10 %. При увеличении цены дегареликса на 20 % экономия затрат бюджета на этот препарат по сравнению с агонистами ГнРГ снижается до 27 %. При рассмотрении сценария с применением у всех пациентов после прогрессирования РПЖ только

химиотерапии экономия затрат бюджета снизится до 20 %. Если в качестве альтернативного рассматривать пессимистический сценарий экстраполяции показателей ВБП при назначении лейпрорелина, то экономия затрат бюджета при использовании дегареликса по сравнению с агонистами ГнРГ увеличится до 37 %. Дисконтирование затрат (на 3 или 5 %) снижает сумму экономии затрат бюджета (до 541 или 552 тыс. руб.), но не отражается на относительном показателе (30 %). Ни один из рассмотренных

сценариев не привел к тому, чтобы затраты бюджета на дегареликс оказались выше затрат на агонисты ГнРГ.

Заключение

Применение дегареликса в качестве 1-й линии терапии РПЖ по сравнению с терапией агонистами ГнРГ приводит к значительной экономии затрат бюджета здравоохранения на лекарственные препараты и увеличению эффективности и безопасности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. Том 7. США, 2017. С. 421–432. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Korolyova I.A. et al. Practical guidelines on prostate cancer treatment. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines #3s2. Vol. 7. USA, 2017. Pp. 421–432. (In Russ.)].
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год (утверждено Распоряжением Правительства РФ от 23.10.2017 № 2323-п). [List of vital and essential drugs for medical use for 2018 (approved by the Order of the Government of the Russian Federation from 23.10.2017 No. 2323-p). (In Russ.)].
3. Klotz L., Miller K., Crawford E.D. et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014;66(6):1101–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.063. PMID: 24440304.
4. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57(5):836–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.029. PMID: 19962227.
5. Schröder F., Tombal B., Miller K. et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int* 2010;106(2):182–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08981.x. PMID: 19912212.
6. Crawford E.D., Tombal B., Miller K. et al. A phase III extension trial with a 1-arm cross-over from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083. PMID: 21788033.
7. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2013;(4):73. [Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V., Omel'yanovskiy V.V., Derkach E.V. The social and economic burden of cancer in the Russian Federation. *Meditinskije tekhnologii. Otsenka i vybor* 2013;(4):73. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Г. Толкушин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Н.Л. Погудина: общее руководство исследовательским проектом, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.G. Tolkushin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

N.L. Pogudina: overall management of the research project, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.Г. Толкушин: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

ORCID of authors

A.G. Tolkushin: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании Ферринг.

Financing. The study was performed with the support of the company Ferring.

Статья поступила: 16.10.2017. **Принята к публикации:** 24.03.2018.

Article received: 16.10.2017. **Accepted for publication:** 24.03.2018.