

Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию

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

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

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

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

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

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

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

Цель исследования – фармакоэкономический анализ применения данных альтернатив у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с учетом результатов непрямого сравнения эффективности рассматриваемых препаратов, с позиций российского здравоохранения в 2019 г.

Материалы и методы. Результаты непрямого сравнения были положены в основу математической модели прогрессирования мКРРПЖ при применении энзалутамида, абиратерона или при активном наблюдении, при котором в 1-й линии лечения мКРРПЖ противоопухолевая терапия не предполагается. Горизонт моделирования составил 5 лет. Модель применяли для оценки прямых медицинских расходов, связанных с ведением 1 пациента при использовании рассматриваемых вариантов сравнения, а также для проведения фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность», «затраты–полезность» и «влияние на бюджет».

Результаты. Стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием энзалутамида составляет 183551 руб., что на 23766 руб. (11,5 %) ниже, по сравнению со стоимостью месячного курса лекарственной терапии с применением абиратерона (207224 руб.). Прямые медицинские расходы при использовании энзалутамида в расчете на 1 пациента в среднем за 5 лет составляют 5633 тыс. руб., что на 67499 руб. (1,2 %) меньше, чем при использовании абиратерона. Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» при применении энзалутамида, по сравнению с активным наблюдением, составляет 533 тыс. руб. на дополнительный месяц жизни, что ниже, чем аналогичное соотношение для абиратерона (623 тыс. руб.). При предоставлении энзалутамида 7328 больным мКРРПЖ в 1-й линии терапии мКРРПЖ расходы государственного здравоохранения окажутся на 495 млн руб. (1,2 %) меньше, чем в случае использования абиратерона.

Заключение. При сопоставимых расходах применение энзалутамида является затратоэффективным вариантом 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с абиратероном.

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

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2019;15(2):86–99.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-86-99

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

N.A. Arxentyev^{1, 2}, M.Yu. Frolov^{3, 4}, Yu.V. Makarova¹

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

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

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

⁴Volgograd Medical Scientific Center; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

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

Objective. Pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with mCRPC from the perspective of Russian healthcare system in 2019.

Materials and methods. We proposed a Markov model of mCRPC progression on three treatment options: enzalutamide, abiraterone or active monitoring with no antineoplastic treatment in the 1st line setting. The model was based on indirect treatment comparison of considered drugs. Modelling period was 5 years. The model was used for calculating per patient medical costs, and further cost–effectiveness, cost–utility and budget impact analysis.

Results. Monthly medication costs of enzalutamide were 183 551 rubles, which were 23 766 rubles (11.5 %) less than for abiraterone (207 224 rubles). 5-year total medical costs for enzalutamide were 5633 thousand rubles per patient, that were 67 499 rubles (1.2 %) less than for abiraterone. Incremental cost/effectiveness ratio for enzalutamide vs active monitoring was 533 thousand rubles per one life-month gained, compared to 623 thousand rubles per one life-month gained for abiraterone. If 7328 mCRPC chemotherapy-naïve patients receive enzalutamide, Russian government healthcare spending will be 495 million rubles (1.2 %) less, compared to abiraterone.

Conclusion. With comparable costs enzalutamide is a cost-effective treatment option of chemotherapy-naïve mCRPC patients, compared to abiraterone, in Russia.

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

For citation: Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):86–99.

Введение

По состоянию на 2017 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России, составляя 14,5 %, несущественно отставая от рака трахеи, бронхов, легкого (17,4 %) [1]. В целом по итогам 2017 г. было зарегистрировано 40 875 новых случаев РПЖ, а число больных, состоящих на учете на конец года, достигло 220 264 человека [2].

За прошедшее десятилетие наблюдается устойчивая тенденция снижения однодневной летальности от РПЖ: с 16,1 % в 2007 г. до 8,1 % в 2017 г. [2]. Однако при этом одновременно наблюдается существенный (+69,7 %) рост заболеваемости РПЖ, что отличается от динамики заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями в целом (+5,9 %). Подобные тенденции наблюдаются и в динамике показателей смертности: если за последнее десятилетие стандартизированный коэффициент смертности от всех новообразований снизился на 14,4 %, то для РПЖ он вырос на 16,0 % [1]. Таким образом, медико-социальное бремя РПЖ можно отнести к числу существенных не только среди онкологических заболеваний, но и среди всех болезней.

Для лечения метастатической формы кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) отечественные клинические рекомендации, включенные в рубриктор Минздрава России, предполагают применение следующих препаратов: доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид, радий-223. Каждый

из агентов, кроме кабазитаксела, может применяться как до терапии доцетакселом, так и после нее [3]. По состоянию на 2019 г. все указанные препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; доцетаксел и энзалутамид дополнительно входят в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) (Распоряжение Правительства России от 10.12.2018 № 2738-р). Несмотря на это, для принятия решения о финансировании альтернативных вариантов лечения больных необходимо понимание сравнительной клинико-экономической эффективности рассматриваемых вариантов сравнения с учетом актуальных исходных данных.

На сегодняшний день доступно достаточно большое число отечественных фармакоэкономических исследований, в которых проводилась клинико-экономическая оценка применения рассматриваемых лекарственных препаратов как до химиотерапии [4–6], так и после нее [7, 8]. При этом сравнительная фармакоэкономическая оценка применения энзалутамида и абиратерона в 1-й линии терапии мКРРПЖ выполнялась только в исследованиях, которые были основаны на «наивном» сравнении эффективности рассматриваемых лекарственных препаратов [5, 6], что не в полной мере соответствует современным стандартам проведения клинико-экономических исследований [9]. Кроме этого, с момента проведения исследования [5] изменились цены на лекарственные препараты и подходы к оплате медицинской помощи в России.

Цель исследования – проведение фармакоэкономической оценки применения энзалутамида и абиратерона в первой линии терапии мКРРПЖ с использованием результатов непрямого сравнения энзалутамида и абиратерона с позиций российского здравоохранения в 2019 г.

Материалы и методы

Для проведения фармакоэкономического анализа была доработана математическая модель, ранее предложенная авторами в исследовании [5] и представленная на рис. 1. Модель учитывает 3 альтернативных варианта ведения больных мКРРПЖ:

- энзалутамид (160 мг/сут) → доцетаксел (75 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) (далее – вариант «энзалутамид»);
- абиратерон (1000 мг/сут) → доцетаксел (75 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) (далее – вариант «абиратерон»);
- активное наблюдение → доцетаксел (75 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг на 1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) (далее – вариант «активное наблюдение»).

Применение абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела осуществляется в комбинации с преднизолоном в режиме 10 мг/сут.

Разработанная методика позволяет оценить исходы лечения: число месяцев жизни и число месяцев жизни с поправкой на ее качество при использовании рассматриваемых вариантов сравнения, а также величину прямых медицинских расходов, связанных с ведением пациентов [5]. Учитывали следующие категории прямых медицинских затрат:

- противоопухолевая терапия 1-й линии (энзалутамид или абиратерон) (в варианте «актив-

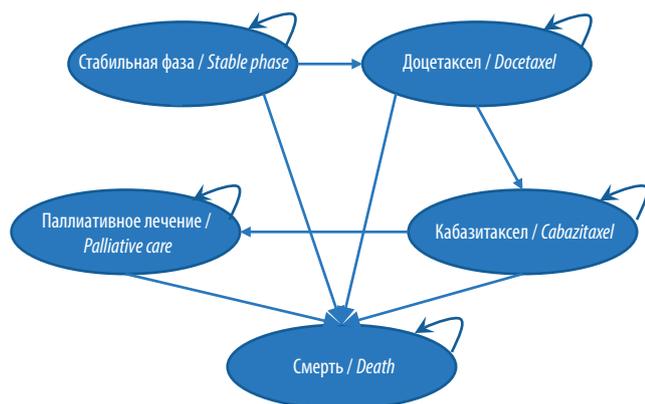


Рис. 1. Марковская модель прогрессирования метастатической кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы
Fig. 1. Markov model of metastatic castration-resistant prostate cancer progression

ное наблюдение» противоопухолевая терапия 1-й линии не предусмотрена, соответственно, расходы на нее не учитываются), 2-й (доцетаксел) и 3-й (кабазитаксел) линий;

- лечение основных нежелательных явлений, возникающих на фоне 2-й и 3-й линий терапии;
- лекарственное лечение метастазов в кости (золедроновая кислота);
- купирование болевого синдрома (трамадол и/или морфин);
- амбулаторное наблюдение за пациентами.

На основе результатов моделирования проводили анализы «затраты–эффективность», «затраты–полезность» и «влияние на бюджет».

Подробная информация о методике моделирования представлена в ранее опубликованной работе [5]. Исходя из целей настоящего исследования в указанную методику моделирования был внесен ряд изменений.

Во-первых, горизонт моделирования в настоящем исследовании составляет 5 лет (в оригинальной работе период моделирования составлял 4 года).

Во-вторых, в отличие от оригинального исследования общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS) в варианте «абиратерон» в настоящем исследовании определялись с учетом результатов непрямого сравнения энзалутамида и абиратерона по формулам:

$$OS_{\text{Abiraterone}} = [OS_{\text{Enzalutamide}}]^{1/HR_{OS}}$$

$$PFS_{\text{Abiraterone}} = [PFS_{\text{Enzalutamide}}]^{1/HR_{PFS}}$$

где HR_{OS} (HR_{PFS}) – отношение рисков (ОР) смерти (прогрессирования или смерти) при применении энзалутамида по сравнению со случаем использования абиратерона.

В настоящее время доступны результаты нескольких работ, в которых проводилось не прямое сравнение энзалутамида и абиратерона и рассчитаны необходимые ОР по указанным конечным точкам [10, 11]. В обоих исследованиях получены выводы о статистически значимо более высокой эффективности энзалутамида по сравнению с абиратероном по критерию выживаемости без радиологического прогрессирования и отсутствии статистически значимых различий в показателях общей выживаемости.

При этом в обоих исследованиях данные об эффективности применения энзалутамида до химиотерапии были взяты из работы, опубликованной в 2014 г. [12]. Однако в 2017 г. было выпущено обновление результатов рандомизированного контролируемого

Таблица 1. Результаты непрямого сравнения

Table 1. Results of the indirect treatment comparison

Вид лечения Type of treatment	Препарат сравнения Comparator	Критерий эффективности Outcome measure	Источник Source	Отношение рисков (95 % ДИ*) Hazard ratio (95 % CI*)
Энзалутамид Enzalutamide	Плацебо Placebo	Выживаемость без радиографического прогрессирования Radiographic progression free survival	Рандомизированное контролируемое исследование T. Beer и соавт., 2017 PREVAIL [13] Randomized controlled trial by T. Beer et al., 2017 PREVAIL [13]	0,32 (0,28–0,36)
Абиратерон + преднизолон Abiraterone + prednisolone	Плацебо + преднизолон Placebo + prednisolone		Рандомизированное контролируемое исследование D.E. Rathkopf и соавт., 2014 COU-AA-302 [14] Randomized controlled trial by D.E. Rathkopf et al., 2014 COU-AA-302 [14]	0,52 (0,45–0,61)
Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон + преднизолон Abiraterone + prednisolone		Собственные данные Own data	0,62 (0,51–0,75)

*Если ДИ не содержит «1», различия статистически значимы. Если ДИ содержит «1», статистически значимые различия не выявлены.

*In case CI doesn't include "1", the difference is significant. Otherwise there is no significant difference.

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

исследования PREVAIL [13], в котором содержатся актуализированные данные по ключевым конечным точкам: общей выживаемости и выживаемости без радиографического прогрессирования. В этой работе длительность наблюдения при оценке общей выживаемости составила 45 мес, при оценке выживаемости без прогрессирования – 36 мес (в более ранней публикации по исследованию PREVAIL [12], которая лежит в основе опубликованных не прямых сравнений [10, 11], соответствующие периоды наблюдений составили 33 и 18 мес). В свою очередь, в последних опубликованных данных по абиратерону [14] длительность наблюдения при оценке общей выживаемости составила 35 мес и при оценке выживаемости без радиографического прогрессирования – 33 мес.

С учетом изложенного для целей моделирования выживаемости без радиографического прогрессирования на фоне применения абиратерона было решено провести собственное не прямое сравнение энзалутамида и абиратерона по указанному критерию эффективности. Это мотивировано тем, что по сравнению с предыдущей публикацией по исследованию PREVAIL [12], положенной в основу не прямых сравнений [10, 11], длительность наблюдения в обновленной публикации по исследованию PREVAIL [13] при оценке выживаемости без прогрессирования значительно ближе к соответствующей длительности

наблюдения в последней опубликованной работе по исследованию COU-AA-302 [14].

Ключевым допущением проведенного нами непрямого сравнения является предпосылка об эквивалентности плацебо и комбинации плацебо + преднизолон. Результаты собственного непрямого сравнения (табл. 1) показывают, что ОР радиографического прогрессирования при применении энзалутамида по сравнению с абиратероном составляет 0,62, причем различия в эффективности статистически значимы (для ОР 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,75).

Для целей моделирования общей выживаемости при применении абиратерона было принято решение использовать ОР смерти при использовании энзалутамида по сравнению со случаем использования абиратерона, рассчитанное ранее в сетевом метаанализе [11]: 0,95 (95 % ДИ 0,77–1,16), так как в публикации по рандомизированному контролируемому исследованию PREVAIL 2014 г. [12] длительность периода наблюдения при оценке общей выживаемости на фоне энзалутамида ближе к соответствующему показателю в исследовании абиратерона [14] по сравнению с обновленными данными 2017 г. [13].

В-третьих, по сравнению с опубликованной нами ранее работе [5] в настоящем исследовании был изменен принцип учета расходов на лекарственную терапию доцетакселом и кабазитакселом. В текущей версии модели расходы на 1 цикл применения

Таблица 2. Стоимость лекарственной терапии и медицинских услуг

Table 2. Drug and medical services costs

Вид расходов Type of expenses	Цена (с учетом НДС), руб. Cost (including VAT), rubles	Единица Unit	Источник Source
Энзалутамид Enzalutamide	171 314	40 мг № 112 40 mg № 112	Цена производителя Manufacturer's cost
Абиратерон* Abiraterone	207 224	250 мг № 120 250 mg № 120	См. примечание See note
Преднизолон Prednisolone	27,76	30 мг № 3 30 mg № 3	Средняя цена 1 мг по данным ГРЛС + 10 % НДС Average cost of 1 mg per the SRMR data + 10 % VAT
Золедроновая кислота Zoledronic acid	12 564	0,8 мг/мл 5 мл № 1 0.8 mg/ml 5 ml № 1	
Трамадол Tramadol	77	50 мг № 10 50 mg № 10	
Морфин Morphine	235,8	10 мг № 10 10 mg № 10	
Амбулаторное посещение Outpatient visit	473,8	1 посещение в профилактических целях 1 visit for prevention	Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в России на 2019 г. Program of State Guarantee of Free Medical Care to the citizens of the Russian Federation of 2019
Базовая ставка госпитализации в дневной стационар Base rate of hospitalization into day-patient care facility	17 340	1 случай госпитализации 1 hospitalization case	90 % от средних нормативов затрат за счет средств обязательного медицинского страхования в 2019 г., предусмотренных Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в России на 2019 г. 90 % of 1 hospitalization case normative costs funded by mandatory medical insurance in 2019 provided for by Program of State Guarantee of Free Medical Care to the Citizens of the Russian Federation of 2019
Базовая ставка госпитализации в круглосуточный стационар Base rate of hospitalization into all-day patient care facility	28 874	1 случай госпитализации 1 hospitalization case	

*Цена на абиратерон была рассчитана исходя из медиан зарегистрированных в ГРЛС цен на оригинальный лекарственный препарат (Зитига, медиана зарегистрированных цен 224 660 руб. без НДС за упаковку 250 мг № 120) и воспроизведенный абиратерон (медиана зарегистрированных цен 179 710 руб. без НДС за упаковку 250 мг № 120), которые затем были взвешены по доле оригинального абиратерона исходя из фактических закупок в 2018 г. (доля оригинала 19,3 %).

*Price for abiraterone was calculated by weighting median SRMR price of original drug (Zytiga): 224 660 rubles without VAT, and median SRMR price of generic abiraterone: 179 710 rubles without VAT (SRMR), where weight for original drug was 19.3%, according to share of Zytiga in all abiraterone government procurements in 2018.

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

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

данных лекарственных препаратов были оценены в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2019 г. [15], согласно которым коэффициент затратности госпитализации в дневной стационар для проведения химиотерапии доцетакселом в режиме 75 мг/м² 1 раз в 3 нед составляет 4,26, а для терапии кабазитакселом в режиме 25 мг/м² 1 раз в 3 нед — 14,57. В качестве базовой ставки госпитализации

в дневной стационар было использовано значение, равное 17 340 руб., рассчитанное как 90 % от среднего норматива затрат на 1 случай госпитализации, предусмотренного Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. [16].

Таким образом, стоимость одного 3-недельного цикла применения доцетаксела в модели составляет 73 866 руб., а кабазитаксела — 252 636 руб. При этом указанные суммы включают все сопутствующие

Таблица 3. Коэффициенты относительной затратоемкости госпитализаций по поводу нежелательных явлений, использованные в расчетах
Table 3. Relative input intensity coefficients for hospitalizations due to adverse events used in the calculations

Диагноз госпитализации Hospitalization diagnosis	Коэффициент относительной затратоемкости (дневной стационар) Cost weight (for day-patient treatment facility)	Коэффициент относительной затратоемкости (круглосуточный стационар) Cost weight (for all-day patient treatment facility)
Нейтропения Neutropenia	0,91	1,09
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0,91	3,02
Анемия Anemia	0,91	0,94
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2,41	4,5
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0,91	1,09

Примечание. Источник данных – Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-7543 от 21.11.2018 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
Note. Data source – Ministry of Health official letter No 11-7/10/2-7543 from 21.11.2018 “About recommended practice for payment for medical care by means of mandatory medical insurance”.

расходы (оплата труда, расходные материалы, премедикация антигистаминами и др.), поэтому отдельный учет данных видов затрат в настоящей версии модели был исключен.

В-четвертых, в настоящем исследовании были обновлены цены на лекарственную терапию и медицинскую помощь (табл. 2), а также относительные коэффициенты затратоемкости госпитализаций по поводу нежелательных явлений (табл. 3). Кроме этого, был исключен отдельный учет расходов на колониестимулирующие факторы при лечении нейтропении.

В-пятых, по сравнению с оригинальным исследованием [5] в настоящей версии модели добавлен учет расходов на оказание паллиативной помощи в условиях круглосуточного стационара. Предполагается, что такую помощь получают 10,5 % пациентов (частота оценена на основании соотношения общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях онкологическим больным в 2017 г. (30 587 случаев) [2] и смертности от онкологических заболеваний (290 662 умерших) [1]). Средняя длительность пребывания в стационаре при оказании паллиативной медицинской помощи была принята равной фактическому значению за 2017 г.: 13,5 дней [2]. Стоимость 1 койко-дня в стационаре при оказании паллиативной помощи рассчитана на основании финансового норматива затрат, предусмотренного

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. [16] – 2022,9 руб.

В-шестых, анализ «влияние на бюджет» в настоящем исследовании проведен с учетом числа пациентов, претендующих на терапию с использованием рассматриваемых вариантов сравнения в 1-й линии лечения мКРРПЖ (в оригинальном исследовании [5] анализ «влияния на бюджет» проводили в расчете на гипотетическую популяцию пациентов размером 100 человек). Численность пациентов, потенциально претендующих на получение энзалутамида или абира-терона в 1-й линии терапии мКРРПЖ, была определена на основании данных по числу пациентов с РПЖ в 2017 г., стоящих на учете 5 лет и более [2], – 87 237 человек, а также о доле пациентов с КРРПЖ среди указанных выше пациентов (10 %) [17] и о доле пациентов с метастазами среди пациентов с КРРПЖ (84 %) [17]. Таким образом, предполагается, что 8,4 % пациентов с РПЖ, стоящих на учете более 5 лет, имеют мКРРПЖ – 7 328 человек.

Наконец, анализ чувствительности основных результатов моделирования к колебаниям ключевых параметров модели в настоящем исследовании был выполнен в 2 вариантах – одностороннем и вероятностном*. При этом при проведении одностороннего анализа чувствительности оценивалось изменение

*В одностороннем анализе чувствительности оценивается изменение изучаемого результата моделирования при колебании 1 параметра модели, в то время как все остальные предпосылки соответствуют базовому сценарию. В вероятностном анализе чувствительности все параметры модели изменяются одновременно.

Таблица 4. Параметры модели, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности
Table 4. Parameters tested in the sensibility analysis

Параметр модели Model parameter	Базовое значение Base case	Диапазон изменений (в одностороннем и вероятностном анализе чувствительности) Variation range (for both one way and probabilistic sensitivity analysis)	Вид распределения (в вероятностном анализе чувствительности) Type of distribution (in probabilistic sensitivity analysis)
Цена на энзалутамид (с учетом НДС) Price for enzalutamide (including VAT)	171 314 руб. 171 314 rubles	154 184–188 445 руб. (± 10 % от базовой цены) 154 184–188 445 rubles (± 10 % from base price)	Равномерное Uniform
Цена на абиратерон (с учетом НДС) (оригинал) Price for abiraterone (including VAT) (original)	247 126 руб. 247 126 rubles	222 414–271 839 руб. (± 10 % от базовой цены) 222 414–271 839 rubles (± 10 % from base price)	
Цена на абиратерон (с учетом НДС) (воспроизведенный) Price for abiraterone (including VAT) (generic)	197 681 руб. 197 681 rubles	177 913–217 449 руб. (± 10 % от базовой цены) 177 913–217 449 rubles (± 10 % from base price)	
Доля оригинального абиратерона в закупках Share of original abiraterone in procurements	19 %	0–100 %	
Отношение рисков при применении энзалутамида против абиратерона по критерию общей выживаемости Overall survival hazard ratio for enzalutamide vs. abiraterone	0,95	0,77–1,16 (в границах 95 % ДИ) 0,77–1,16 (within 95 % CI)	Лог-нормальное Log-normal
Отношение рисков при применении энзалутамида против абиратерона по критерию выживаемости без прогрессирования Progression free survival hazard ratio for enzalutamide vs. abiraterone	0,62	0,51–0,75 (в границах 95 % ДИ) 0,51–0,75 (within 95 % CI)	
Параметры распределения Вейбулла для моделирования критерия общей выживаемости при применении энзалутамида Weibull distribution parameters for enzalutamide overall survival modelling	Параметр 1: 1,937 Параметр 2: 43,058 Parameter 1: 1.937 Parameter 2: 43.058	Параметр 1: 1,769–2,121 Параметр 2: 40,553–45,718 (в границах 95 % ДИ) Parameter 1: 1.769–2.121 Parameter 2: 40.553–45.718 (within 95 % CI)	Лог-нормальное (для обоих параметров) Log-normal (for both parameters)
Параметры распределения Вейбулла для моделирования критерия выживаемости без прогрессирования при применении энзалутамида Weibull distribution parameters for enzalutamide progression free survival modelling	Параметр 1: 1,305 Параметр 2: 26,907 Parameter 1: 1.305 Parameter 2: 26.907	Параметр 1: 1,206–1,411 Параметр 2: 24,988–28,974 (в границах 95 % ДИ) Parameter 1: 1.206–1.411 Parameter 2: 24.988–28.974 (within 95 % CI)	
Способ моделирования общей выживаемости при применении энзалутамида Type of enzalutamide overall survival modelling	Распределение Вейбулла Weibull distribution	Распределения: Гомперца, лог-логистическое, лог-нормальное, экспоненциальное Distributions: Gompertz, log-logistic, log-normal, exponential	Не оценивалось Not included
Способ моделирования выживаемости без прогрессирования при применении энзалутамида Type of enzalutamide progression free survival modelling	Распределение Вейбулла Weibull distribution	Распределения: Гомперца, лог-логистическое, лог-нормальное, экспоненциальное Distributions: Gompertz, log-logistic, log-normal, exponential	

Окончание табл. 4
End of table 4

Параметр модели Model parameter	Базовое значение Base case	Диапазон изменений (в одностороннем и вероятностном анализе чувствительности) Variation range (for both one way and probabilistic sensitivity analysis)	Вид распределения (в вероятностном анализе чувствительности) Type of distribution (in probabilistic sensitivity analysis)
Доля пациентов, переходящих на этап паллиативного лечения, среди пациентов, покидающих состояние «стабильная фаза» Share of patients moving from stable phase to palliative care	0 %	0–100 %	Равномерное Uniform
Доля пациентов, переходящих на этап паллиативного лечения, среди пациентов, покидающих состояние «доцетаксел» Share of patients moving from docetaxel phase to palliative care	0 %	0–100 %	

Примечание. НДС – налог на добавленную стоимость; ДИ – доверительный интервал.
Note. VAT – value added tax; CI – confidence interval.

разницы в прямых медицинских расходах в расчете на 1 пациента в варианте «энзалутамид» по сравнению с вариантом «абиратерон», а в вероятностном в дополнение к этому – разницы в числе прожитых лет жизни (также в расчете на 1 пациента). Число сценариев, рассмотренных в ходе вероятностного анализа чувствительности, составило 30 000. Односторонний анализ чувствительности проводили с использованием программного обеспечения MS Excel (Microsoft, США), а вероятностный – дополнительно с использованием надстройки @Risk (Palisade, Великобритания).

Параметры, изменение которых оценивали в рамках анализа чувствительности, представлены в табл. 4.

Результаты и обсуждение

При применении энзалутамида среднее число прожитых лет за 5-летний период составит 3,01 года, что на 0,06 года больше, чем если в качестве терапии 1-й линии будет использоваться абиратерон, и на 0,48 года больше, чем в случае активного наблюдения (рис. 2).

Стоимость месячного курса терапии мКРПЖ при выборе варианта терапии «энзалутамид» составляет 183 550,71 руб., что на 23 765,75 руб., или на 11,5 %, дешевле по сравнению с вариантом «абиратерон» (табл. 5).

Результаты оценки прямых дисконтированных медицинских затрат на 1 пациента за 5 лет при использовании вариантов «энзалутамид» и «абиратерон» представлены в табл. 6. В случае применения энзалутамида прямые медицинские затраты составляют 5 633 409 руб., что на 1,2 % ниже, чем в случае использования

абиратерона (5 700 908 руб.) и на 119,3 % выше по сравнению с вариантом «активное наблюдение» (2 568 478 руб.).

Результаты анализов «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» представлены в табл. 7, 8. Видно, что стоимость каждого дополнительного месяца жизни при применении энзалутамида, по сравнению с вариантом «активное наблюдение» (533 108 руб.), ниже, чем в случае использования абиратерона (623 040 руб.). Аналогичные выводы можно сделать и из результатов анализа «затраты–полезность», причем преимущество энзалутамида в данном случае оказывается более значительным вследствие того, что данный препарат характеризуется лучшей выживаемостью без прогрессирования по сравнению с абиратероном.

Анализ «влияние на бюджет» также показал некоторое превосходство энзалутамида: в случае выбора этого

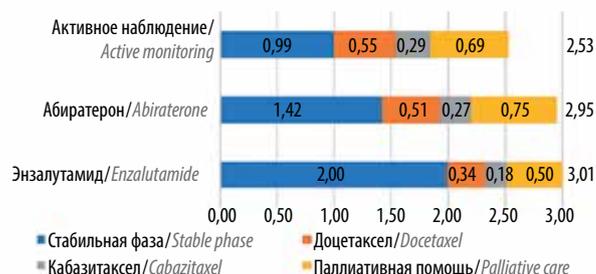


Рис. 2. Средняя длительность пребывания пациентов в состояниях модели за период моделирования (5 лет), годы. Данные представлены с округлением до сотых
Fig. 2. Mean duration of health states in the model during the modeling period (5 years), years. The data is rounded to hundredths

Таблица 5. Стоимость месячного курса применения энзалутамида и абиратерона

Table 5. Enzalutamide and abiraterone monthly treatment cost

Препарат Drug	Необходимая доза активного вещества в месяц, мг Active substance necessary dose, mg	Количество активного вещества в упаковке Quantity of active substance in the pack	Стоимость упаковки с учетом НДС, руб. Cost of a pack including VAT, rubles	Стоимость 1 мес терапии, руб. Cost of a month of therapy, rubles
Энзалутамид Enzalutamide	160 × 30 = 4800	4480	171 314	183 550,71
Абиратерон Abiraterone	1000 × 30 = 30 000	30 000	207 224	207 316,46
Преднизолон Prednisolone	10 × 30 = 300	90	27,76	

Примечание. Расчет стоимости упаковки абиратерона приведен в табл. 2. НДС – налог на добавленную стоимость.
Note. Calculation of price for abiraterone is detailed in the table 2. VAT – value added tax.

Таблица 6. Средние дисконтированные расходы на 1 пациента за 5 лет, руб.

Table 6. 5-year mean per patient costs, rubles

Вид затрат Cost type	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Энзалутамид – абиратерон Enzalutamide – abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Стабильная фаза: Stable phase:	4 094 856	3 348 455	746 401	5297
противоопухолевая лекарственная терапия antineoplastic medications	4 087 319	3 339 276	748 044	0
амбулаторные посещения outpatient visits	7536	9179	–1643	5297
Доцетаксел: Docetaxel:	476 872	723 720	–246 849	811 492
противоопухолевая лекарственная терапия antineoplastic medications	390 770	593 049	–202 279	664 973
амбулаторные посещения outpatient visits	5264	7988	–2725	8957
терапия нежелательных явлений therapy of adverse events	7523	11 417	–3894	12 801
терапия метастазов в кости therapy of bone metastases	66 468	100 875	–34 407	113 109
купирование болевого синдрома pain management	6847	10 392	–3544	11 652
Кабазитаксел: Cabazitaxel:	816 289	1 236 592	–420 303	1 377 454
основная лекарственная терапия main drug therapy	702 898	1 064 816	–361 918	1 186 110
амбулаторные посещения outpatient visits	2768	4194	–1425	4671
терапия нежелательных явлений therapy of adverse events	25 711	38 950	–13 239	43 387
терапия метастазов в кости therapy of bone metastases	34 957	52 956	–17 999	58 988
купирование болевого синдрома pain management	49 955	75 676	–25 721	84 296

Окончание табл. 6
End of table 6

Вид затрат Cost type	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Энзалутамид – абиратерон Enzalutamide – abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Паллиативная помощь: Palliative care:	245 392	392 141	–146 749	374 236
лечение в стационаре inpatient care	797	22 460	–21 663	21 331
амбулаторные посещения outpatient visits	7294	11 024	–3730	10 524
терапия метастазов в кости therapy of bone metastases	92 107	139 210	–47 103	132 893
купирование болевого синдрома pain management	145 194	219 446	–74 252	209 488
Итого <i>Total</i>	5 633 409	5 700 908	–67 499	2 568 478

Таблица 7. Анализ «затраты–эффективность»

Table 7. Cost–effectiveness analysis

Показатель Characteristic	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Расходы, руб. на человека Costs, rubles/person	5 633 409	5 700 908	2 568 478
Инкрементальные затраты, руб. на человека* Incremental costs, rubles/person*	3 064 930	3 132 429	–
Среднее число месяцев жизни за 5 лет, мес Life-months gained during 5 years, months	36,1	35,4	30,4
Инкрементальное число месяцев жизни за 5 лет, мес* Incremental life-months gained during 5 years, months*	5,7	5,0	–
Соотношение «затраты/эффективность», руб./мес Cost/effectiveness ratio, rubles/month	155 886	160 968	84 521
Инкрементальное соотношение «затраты/эффективность», руб./мес* Incremental cost/effectiveness ratio, rubles/month*	533 108	623 040	–

*По сравнению с вариантом «активное наблюдение».

*Versus active monitoring.

варианта 1-й линии терапии мКРРПЖ для потенциальной группы больных ($n = 7328$) расходы государственного здравоохранения России за 5 лет окажутся на 495 млн руб. (1,2 %) меньше, чем в случае использования абиратерона для лечения такой же популяции пациентов.

Результаты одностороннего анализа чувствительности изменения разницы в расходах на 1 пациента

при колебании основных предпосылок модели представлены на рис. 3. Наибольшая вариативность результатов наблюдается при изменении параметров стоимости терапии с использованием препаратов сравнения (цены на лекарственные препараты, доля закупок оригинального абиратерона), применяемое в расчетах отношения рисков при использовании

Таблица 8. Анализ «затраты–полезность»

Table 8. Cost–utility analysis

Показатель Characteristic	Энзалутамид Enzalutamide	Абиратерон Abiraterone	Активное наблюдение Active monitoring
Расходы, руб. на человека Costs, rubles/person	5 633 409	5 700 908	2 568 478
Инкрементальные затраты, руб. на человека* Incremental costs, rubles/person*	3 064 930	3 132 429	–
Среднее число месяцев жизни с поправкой на качество за 5 лет, мес Quality adjusted life-months during 5 years, months	27,2	24,9	20,8
Инкрементальное число месяцев жизни с поправкой на качество за 5 лет, мес* Incremental quality adjusted life-months during 5 years, months*	6,4	4,2	–
Соотношение «затраты/полезность», руб./мес Cost/utility ratio, rubles/month	206 939	228 535	123 531
Инкрементальное соотношение «затраты/полезность», руб./мес* Incremental cost/utility ratio, rubles/month*	476 631	754 212	–

*По сравнению с вариантом «активное наблюдение».

*Versus active monitoring.

абиратерона против энзалутамида по критерию общей выживаемости, а также доли пациентов, переходящих в стадию паллиативного лечения из стабильной стадии, т. е. минуя химиотерапию.

Результаты вероятного анализа чувствительности прямых медицинских расходов к изменениям используемых в модели предпосылок представлены на рис. 4. Согласно полученным данным в 48,3 % случаев применение энзалутамида оказывается дешевле, чем использование абиратерона, в 69,1 % случаев энзалутамид оказывается более эффективным (с точки зрения общей выживаемости). На рис. 4 также отмечен базовый сценарий: разница в –67 499 руб. расходов на 1 больного и +0,7 прожитых человеко-лет (энзалутамид минус абиратерон).

Из проведенного анализа чувствительности видно, что полученные результаты сильно зависят от заложенных в модель предпосылок, соответственно, их интерпретация должна осуществляться с осторожностью. При этом даже при колебании исходных параметров в достаточно широких границах прямые медицинские расходы, связанные с терапией энзалутамидом, в одностороннем анализе чувствительности не превышают прямые медицинские расходы,

связанные с терапией абиратероном, более чем на 10,5 %.

Заключение

- Стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием энзалутамида составляет 183 551 руб., что на 23 766 руб., или на 11,5 %, дешевле по сравнению с применением абиратерона в комбинации с преднизолоном.
- При использовании энзалутамида прямые медицинские расходы за 5 лет в расчете на 1 пациента составляют 5 633 409 руб., что на 1,2 % ниже по сравнению с применением абиратерона (5 700 908 руб.) и на 3,1 млн руб. больше по сравнению с вариантом «активное наблюдение» (2 568 478 руб.).
- Энзалутамид характеризуется лучшим инкрементальным соотношением «затраты/эффективность», чем абиратерон: в первом случае прямые медицинские расходы на 1 дополнительный месяц сохраненной жизни по сравнению с вариантом «активное наблюдение» составляют 533 108 руб., во втором – 623 040 руб.

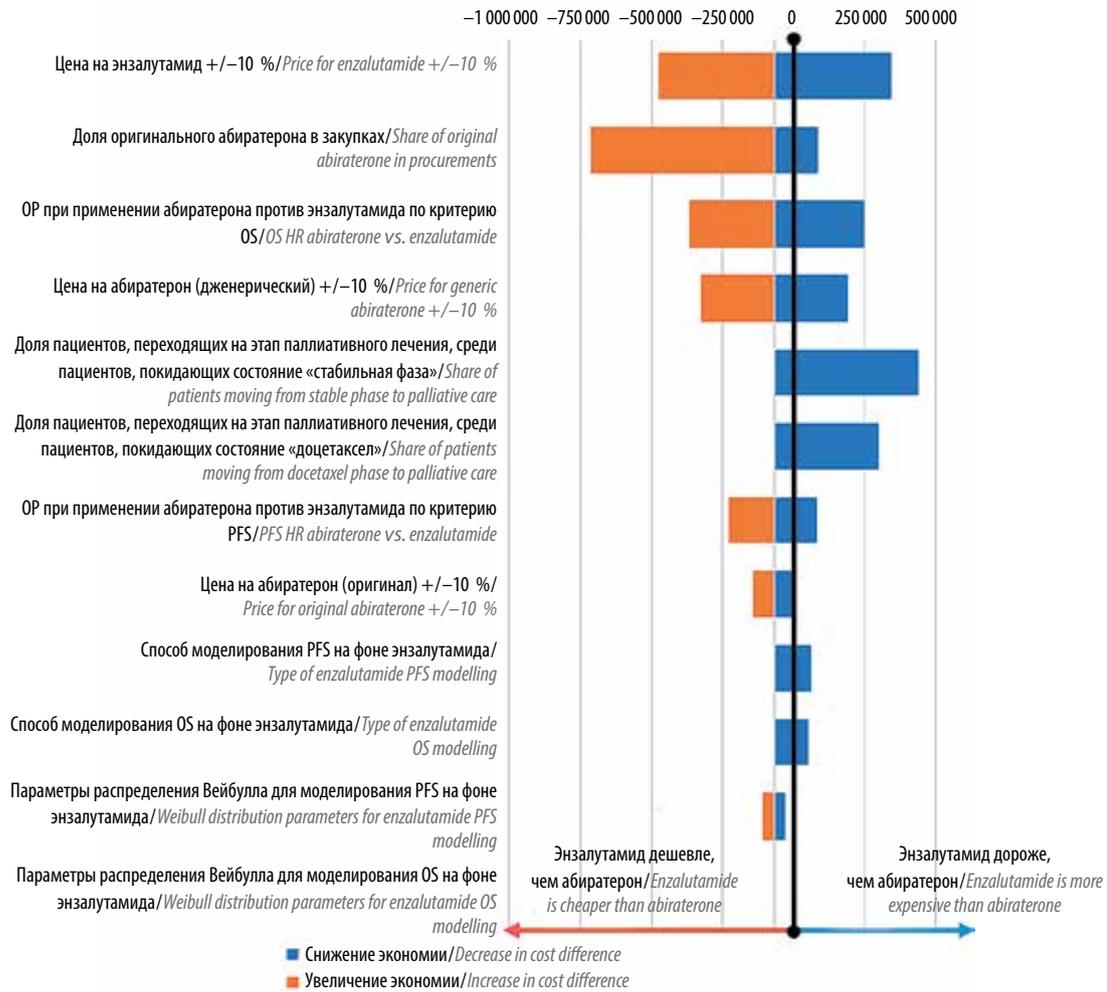


Рис. 3. Анализ чувствительности разницы в дисконтированных затратах на 1 пациента (энзалутамид минус абиратерон), руб. *OP* – отношение рисков; *OS* – общая выживаемость; *PFS* – выживаемость без прогрессирования
Fig. 3. Discounted cost per person sensitivity analysis (enzalutamide minus abiraterone), rubles. *HR* – hazard ratio; *OS* – overall survival; *PFS* – progression free survival

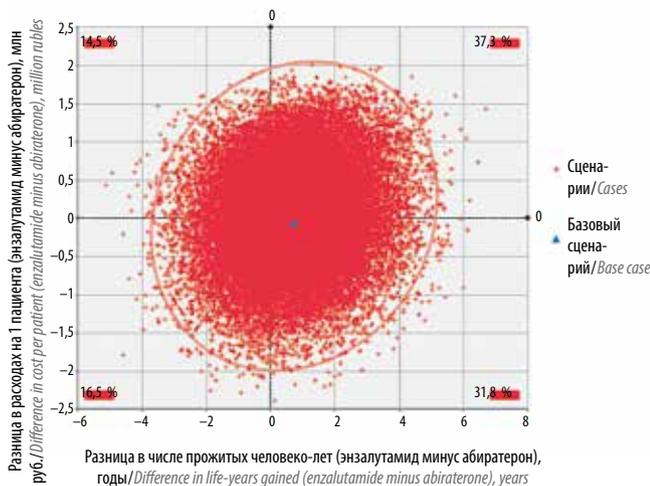


Рис. 4. Вероятностный анализ чувствительности
Fig. 4. Probabilistic sensitivity analysis

Аналогичные выводы следуют из результатов анализа «затраты–полезность»: 476 631 руб. за дополнительный месяц жизни с поправкой на ее качество для энзалутамида против 754 212 руб. за дополнительный месяц жизни с поправкой на ее качество для абиратерона.

- Численность пациентов, которые потенциально могут претендовать на получение энзалутамида или абиратерона в 1-й линии терапии мКРПЖ за счет средств государственного здравоохранения в России, составляет 7328 человек. В случае, если указанные пациенты будут получать энзалутамид, за 5 лет расходы государственного здравоохранения России окажутся на 494,6 млн руб. (1,2 %) меньше по сравнению с расходами на лечение таких же пациентов с использованием абиратерона.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. Рак предстательной железы, 2018. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. [Prostate cancer, 2018. Clinical guidelines rubricator of Russian Ministry of health. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. (In Russ.)].
4. 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. [Avxentyev N.A., Derkach E.V. Pharmacoeconomic analysis of abiraterone for treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor 2016;25(3):54–67. (In Russ.)].
5. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Онкоурология 2017;13(3):76–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(3):76–86. (In Russ.)].
6. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Фролов М.Ю. Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида или абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018;11(4):16–27. [Avxentyev N.A., Makarov A.S., Frolov M.Yu. Direct medical costs of using enzalutamide or abiraterone in chemotherapy-naive patients with metastatic castration resistant prostate cancer. Farmaekonomika. Sovremennaya farmaekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmaeconomics. Modern Pharmaeconomics and Pharmacoeconomics 2018;11(4):16–27. (In Russ.)].
7. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела после химиотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2018;33(3):62–74. [Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarov A.S. Pharmacoeconomic evaluation of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel for the treatment of post-chemotherapy patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice 2018;33(3):62–74. (In Russ.)].
8. Мазин П.В., Мазина Н.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2017;10(3):12–21. [Mazin P.V., Mazina N.K. Comparative pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer patients. Farmaekonomika. Sovremennaya farmaekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmaeconomics. Modern pharmaeconomics and Pharmacoeconomics 2017;10(3):12–21. (In Russ.)].
9. Постановление Правительства России от 28.08.2014 № 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Government of the Russian Federation from 28.08.2014 No. 871 (ed. on 20.11.2018) “On the approval of the Rules of formation of lists of medications for medical use and minimal range of medications necessary for medical care”. (In Russ.)].
10. 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.
11. McCool R., Fleetwood K., Glanville J. et al. Systematic review and network meta-analysis of treatments for chemotherapy-naive patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. Value Health 2018;21(10):1259–68. DOI: 10.1016/j.jval.2018.03.012.
12. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
13. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
14. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
15. Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-7543 от 21.11.2018 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter from the Ministry of Health of Russia No. 11-7/10/2-7543 from 21.11.2018 “On guidelines on the ways of payment for medical care using compulsory health insurance.” (In Russ.)].
16. Постановление Правительства России от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation from 10.12.2018 No. 1506 “On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2019 and the planned period of 2020 and 2021.” (In Russ.)].
17. Kirby M. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Practice 2011;65(11):1180–92.

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

М.Ю. Фролов: написание текста рукописи;

Ю.В. Макарова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

M.Yu. Frolov: article writing;

Yu.V. Makarova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

М.Ю. Фролов/M.Yu. Frolov: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Статья поступила: 06.05.2019. **Принята к публикации:** 13.06.2019.

Article received: 06.05.2019. **Accepted for publication:** 13.06.2019.