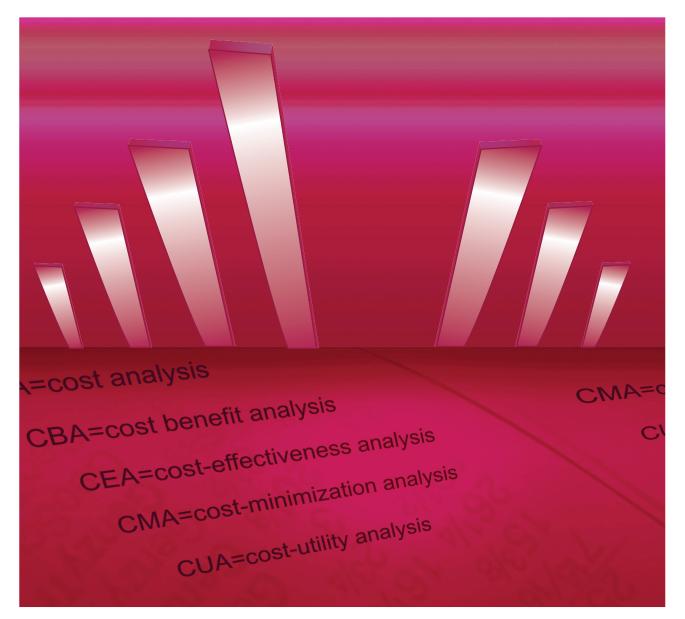
## **Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология**



**PHARMACOECONOMICS.** Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет
- Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов



к можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

B, 2017 ISSN 2070-4909

# Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела

Мазина Н. К., Мазин П. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

### Резюме

В последнее время наблюдается увеличение распространенности тяжелых форм рака предстательной железы, в частности кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Лечение больных с распространенными формами этого заболевания сопровождается увеличением нагрузки на бюджеты разных уровней. Цель — изучение фармакоэкономических аспектов применения энзалутамида, кабазитаксела и абиратерона как средств второй линии терапии КРРПЖ после доцетаксела в российских условиях. Материалы и методы. Был проведен анализ прямых издержек ведения больных с помощью каждого из трех препаратов. В качестве прямых издержек учитывались стоимость визитов к врачу, диагностических тестов и процедур, наилучшая поддерживающая терапия другими препаратами в соответствии со стандартами, лечение нежелательных явлений, предсмертная паллиативная терапия в стационарных условиях, стоимость назначения одного из трех исследуемых препаратов. Результаты. Режимные, консультационные, мониторинговые и диагностические затраты по уходу за больными КРРПЖ в случае назначения энзалутамида были на 15-20% ниже по сравнению с абиратероном и в 2 раза ниже по сравнению с кабазитакселом. Общий учет прямых издержек без стоимости основных препаратов выявил уменьшение затрат при назначении энзалутамида на 10% по сравнению с абиратероном и на 35% по сравнению с кабазитакселом. Фармакоэкономические преимущества энзалутамида перед двумя другими сравниваемыми препаратами также подтверждены с помощью модели «дерево решений» и по соотношению коэффициентов «затраты/эффективность». Заключение. Энзалутамид отличается наименьшими прямыми расходами на уход, диагностические и поддерживающие мероприятия, лечение по сравнению с абиратероном и кабазитакселом.

### Ключевые слова

Энзалутамид, абиратерон, кабазитаксел, фармакоэкономический анализ, фармакоэкономическое моделирование, прямые издержки, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), доцетаксел, химиотерапия.

Статья поступила: 14.08.2017 г.; в доработанном виде: 19.09.2017 г.; принята к печати: 11.10.2017 г.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Для цитирования

Мазина Н. К., Мазин П. В. 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. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.012-021.

## COMPARATIVE PHARMACO-ECONOMIC ANALYSIS OF USING ENZALUTAMIDE, ABIRATERONE AND CABAZITAXEL IN POST-DOCETAXEL CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS

Mazina N. K., Mazin P. V.

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kirov

### Summary

Recently, an increase in the incidence of severe forms of prostate cancer, in particular castration-resistant prostate cancer (CRPC) has been noticed. Treatment of CRPC patients is associated with increasing expenses and thus impacts the healthcare budgets at various levels. The

aim was to study the pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide, cabazitaxel and abiraterone for the second-line therapy of CRPC (after treatment with docetaxel) in the Russian Federation. Materials and Methods. A cost effectiveness analysis of patient management was conducted for each of the three drugs. The direct costs included the costs of visiting the doctor, the diagnostic tests and procedures, the best supportive therapy with other drugs in accordance with the standards, the treatment of adverse events, the end-of-life palliative therapy in hospital, and the costs of prescribing one of the three drugs in question. Results. The expenses for diagnosing, maintaining the treatment regimen, consulting, monitoring and nurse caring in patients with CRPC were 15-20% lower with enzalutamide compared to abiraterone and two-fold lower than that with cabazitaxel. The general assessment of direct costs without the cost of the above drugs showed that the use of enzalutamide was 10% less expensive than abiraterone and 35% less expensive than cabazitaxel. The pharmacoeconomic advantages of enzalutamide over the two other agents are supported by the «decision tree» model and by the cost/effectiveness ratio. Conclusion. The use of enzalutamide is associated with lower direct costs of care, treatment, diagnostic and supportive procedures as compared with abiraterone and cabazitaxel.

### Key words

Enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, pharmacoeconomic analysis, pharmacoeconomic modeling, direct costs, castration-resistant prostate cancer (CRPC), docetaxel, chemotherapy.

Received: 14.08.2017; in the revised form: 19.09.2017; accepted: 11.10.2017.

### **Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

### For citation

Mazina N.K., Mazin P.V. Comparative pharmaco-economic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer patients. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 12-21 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.012-021.

### **Corresponding author**

Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610998. E-mail address: espmaz@kirovgma.ru (Mazina N. K.).

### Введение

На рак предстательной железы (РПЖ) приходится до 15% из всех злокачественных опухолей, диагностируемых у мужского населения. В США один из семи мужчин обречен в течение жизни столкнуться с диагнозом «рак предстательной железы»: в 2015 г. в США выявлено 220 800 новых случаев этого заболевания, а 27 540 больных из-за него умерли [1]. РПЖ – пятая из преобладающих причин мужской смертности (6,6% онкологической смертности среди мужчин, или 307 000 летальных исходов во всем мире только в 2012 г.) [2,3]. Даже после выявления РПЖ на ранних стадиях через 2 года после постановки диагноза в 20-30% случаев возникает прогрессия до метастатических и резистентных к гормональной терапии форм РПЖ [4]. Что касается России, то в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РПЖ в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 г. – уже 10,7% [5,6].

Первичная заболеваемость РПЖ в России с 2000 по 2010 г. увеличилась в 2,2 раза (с 11,58 тыс. до 26,26 тыс. новых случаев в год), а распространенность за тот же период — в 2,8 раза [7]. Если показатели смертности от всех злокачественных заболеваний в последние годы в основном снижались, то смертность от РПЖ за первое десятилетие нового века (до 2010 г.) увеличилась с 8,23 до 11,61 на 100 тыс. населения [7]. В 2000 г. на учете российских онкологов состояло 37 442 больных раком предстательной железы, а в 2010 г. — уже 107 942 пациента, что демонстрирует прирост заболеваемости в 155% [8]. Таким образом, масштабность и темпы популяционного роста РПЖ представляют собой серьезную медико-социальную проблему.

Экономическое бремя РПЖ по состоянию на 2009 г. составило около 3,76 млрд руб., то есть 33 270 руб. на одного больного [9]. При этом основная часть бремени (73,13%) определялась прямыми медицинскими расходами. Прямые немедицинские затраты и косвенные потери государства были гораздо меньше и состави-

ли соответственно 19,7 и 7,17% [9]. В 2011 г. экономическое бремя рака предстательной железы в нашей стране возросло до 5,69 млрд руб. (47 022 руб. на одного больного) в год, при этом прямые издержки оказались равны 4,9 млрд руб., а косвенные – 0,79 млрд руб. [9]. Тяжелые формы заболевания, требующие назначения химиотерапии 1-й и 2-й линии, могут многократно удорожать лечение РПЖ. Химиотерапия доцетакселом при РПЖ может обходиться бюджетам по 412 тыс. руб. в год на одного пациента [9]. Однако некоторые успешные схемы терапии могут приводить к повышению стоимости лечения одного больного до 1,35 и даже 2,74 млн руб. в год [9].

К тяжелым и дорогостоящим в лечении формам рака предстательной железы относится и кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Если в развитых странах Европы и в США КРРПЖ развивается у 10-20% больных в течение пяти лет после выявления [10,11], то, по данным российских эпидемиологов, в нашей стране до 20% выявляемых случаев опухоли обсуждаемого типа уже изначально резистентны к гормонотерапии [12,13]. Средний срок развития устойчивости РПЖ к андрогендепривационной терапии составляет, по некоторым данным, всего около двух лет [14].

В последнее время на рынке появились инновационные медикаментозные средства для лечения КРРПЖ. Абиратерон (абиратерона ацетат, АА) селективно ингибирует фермент СҮР17, разрывая цепочку биосинтеза тестостерона и затормаживая прогрессирование рака предстательной железы [15]. Кабазитаксел (КБЗ) относится к группе таксанов, которые связываются с тубулином веретен митоза, и, таким образом, уничтожают раковые клетки в момент их пролиферации [16]. Энзалутамид (ЭНЗ) является селективным блокатором андрогенных рецепторов 2-го поколения с большим периодом полувыведения (в среднем, 5,8 сут. после однократного перорального приема). Для активных метаболитов период полувыведения продлевается еще на 7,8-8,6 сут. [17]. Эта

| Мероприятие по диагностике и контролю   | Группы больных, принимающих препараты 2-й линии химиотерапии после доцетаксела |                                |   |                                |  |  |
|---|--|--------------------------------|---|--------------------------------|--|--|
| состояния больных   | Плацебо  | ЭН3                            | AA  | КБ3                            |  |  |
| Амбулаторные визиты к онкоурологу   | Раз в 6 недель   | Раз в 6 недель                 | Раз в 2 недели первые<br>3 месяца, затем раз<br>в месяц | Раз в 3 недели                 |  |  |
| КТ  | Раз в 6 недель<br>у 5% больных   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных | Раз в 6 недель у 5% больных                             | Раз в 6 недель у 5%<br>больных |  |  |
| MPT   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных | Раз в 6 недель у 5% больных                             | Раз в 6 недель у 5%<br>больных |  |  |
| Эхокардиография   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных | Раз в 6 недель у 5% больных                             | Раз в 6 недель у 5%<br>больных |  |  |
| УЗИ (предстательной железы, мочевого пузыря, забрюшинного пространства, а также печени, почек, лимфоузлов, брюшной полости, дуплекс артерий и вен)  | Раз в 6 недель<br>у 5% больных   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных | Раз в 6 недель у 5%<br>больных                          | Раз в 6 недель у 5%<br>больных |  |  |
| Сканирование/сцинтиграфия костей<br>(в России – редкий тест)  | Раз в 6 недель<br>у 5% больных   | Раз в 6 недель<br>у 5% больных | Раз в 6 недель у 5% больных                             | Раз в 6 недель у 5%<br>больных |  |  |
| Полный анализ крови по стандартам: р. Вассермана, опр. антител к гепатиту В, С, ВИЧ-статус, определение групп крови, резус- принадлежности, а также ОАК, билирубин крови, рН и уровень калия крови, коагулограмма, тромбоцитарное время крови | Раз в 6 недель   | Раз в 6 недель                 | Раз в 6 недель  | Раз в 3 недели                 |  |  |
| Печеночные тесты (АСАТ, АЛАТ, амилаза<br>крови, щелочная фосфатаза крови)   | Раз в 6 недель   | Раз в 6 недель                 | Раз в 2 недели первые 3 месяца, затем ежемесячно        | Раз в 3 недели                 |  |  |
| Почечные тесты (ОАМ, белок мочи, плотность мочи, осадок мочи, мочевина, креатинин)  | Раз в 6 недель   | Раз в 6 недель                 | Ежемесячно  | Раз в 3 недели                 |  |  |
| ПСА   | Раз в 6 недель   | Раз в 6 недель                 | Раз в 6 недель  | Раз в 3 недели                 |  |  |

**Таблица 1.** Перечень диагностических и мониторинговых мероприятий, стоимость которых учитывалась в качестве прямых издержек на лечение кастрационно-резистентного рака предстательной железы, исходя из частот назначения [15-17, 20-23].

Примечание. Здесь и в других рисунках и таблицах: АА — абиратерон; КБЗ — кабазитаксел; ЭНЗ — энзалутамид. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнито-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ОАК — общий анализ крови; АСАТ — аспарагин-аминотрансфераза; АЛАТ — аланин-аминотрансфераза; ОАМ — общий анализ мочи; ПСА — простателецифический антиген.

**Table 1**. List of diagnostic and monitoring procedures included in the calculations of direct costs for the treatment of CRPC; also shown is the dosing regimen [15-17, 20-23].

Note. Here and in other figures and tables: AA - abiraterone; KB3 - cabazitaxel; 3H3 - enzalutamide. KT - computed tomography; MPT - magnetic resonance imaging; y3U - ultrasound exmination; BUY - human immunodeficiency virus; OAK - general blood test; ACAT-asparagine-aminotransferase; AIAT - alanine aminotransferase; OAM - general analysis of urine; IICA - prostate-specific antigen.

особенность позволяет дозировать ЭНЗ в наиболее удобном для пациента режиме — один раз в сутки. Механизм действия подразумевает множественные точки приложения на разрыв сигнальных последовательностей андрогенной активации раковых клеток: высокоафинная антагонистическая блокада самого андрогенного рецептора путем связывания с ним, нарушение андрогенно-ядерной транслокации и сопряжения с ДНК индукции апоптоза [17]. При блокаде андрогенного рецептора, пребывающего в состоянии гиперэкспрессии, лиганд энзалутамида не дает промежуточной активности агониста [18]. В отличие от АА, ЭНЗ не требует сопутствующего приема преднизолона. Также ЭНЗ не требует дорогостоящей инфраструктуры, необходимой при работе с такими изотопами, как радий-223.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ) с инновационными препаратами ЭНЗ, АА и КБЗ проведены за рубежом по оценке их клинической эффективности и безопасности согласно протоколам AFFIRM [17], COU-AA-301 [15] и TROPIC [16] соответственно. В РФ такие масштабные исследова-

ния не проводились. Поэтому для аргументации внедрения этих препаратов в систему государственных гарантий по лекарственному обеспечению населения целесообразно смоделировать фармакоэкономические последствия их применения в РФ на основе итогов иностранных РКИ, поскольку антропологические различия в фармакодинамике не известны.

**Цель исследования** — изучение фармакоэкономических эффектов применения трех инновационных препаратов ЭНЗ, КБЗ и АА как средств второй линии химиотерапии после неэффективности доцетаксела для лечения КРРПЖ в условиях системы здравоохранения России.

### Материалы и методы

Было проведено сопоставление прямых затрат применения трех инновационных препаратов ЭНЗ, АА и КБЗ в режиме терапии второй линии. Непрямые издержки, связанные с потерями государства из-за инвалидизации/утраты трудоспособности больными мужчинами, не анализировались.

Горизонтом начального учета затрат наблюдения пациентов и их лечения во всех случаях считалось принятие решения о второй линии терапии, в основу которой полагался прием одного из исследуемых препаратов либо плацебо. Предполагалось, что до этого момента ведение пациентов КРРПЖ не различалось и расходы начальных этапов лечения не учитывались.

В ходе моделирования теоретические суждения об исследуемых препаратах не принимались во внимание, чтобы избежать ошибок второго рода из-за недостаточно подтвержденных на практике положений о свойствах эффективности/безопасности. Например, для АА свойственны такие сердечно-сосудистые осложнения, как нарушения ритма [15,19]. Однако в тексте отчета COU-AA-301[15] точные показатели соотношения различных типов сердечных осложнений (тахиаритмии, фибрилляции предсердий, инфаркты миокарда и случаи нестабильной стенокардии и др.) не приведены. Поэтому расходы на кардиоверсию и на лечение экстренных кардиальных состояний при построении фармакоэкономических моделей не вносили.

В прямые издержки были включены несколько категорий расходов:

- стоимость визитов к врачу, диагностических процедур и биохимических тестов, иных медицинских манипуляций (в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами национального и международного законодательства);
- лечение КРРПЖ одним из трех сопоставляемых препаратов или плацебо;
- наилучшая поддерживающая терапия другими препаратами в соответствии с национальными стандартами и международными рекомендациями;
  - лечение нежелательных явлений;
- предсмертная паллиативная терапия в стационарных условиях или в хосписе. Летальный исход при выживании менее 18 мес. принимался сопряженным с расходами на последнюю госпитализацию в хоспис/палату интенсивной терапии для лечения тяжелых осложнений и облегчения страданий, длительностью в среднем 22 дня [20].

Для расчетов прямой стоимости ведения больных (диагностические и мониторинговые тесты, посещения онкоуролога) принимались перечни медицинских мероприятий и частот их выполнения (табл. 1).

Кроме нормативно-правовых источников [21-23], частотные поправки назначения средних курсовых доз препаратов для лечения инфекционных осложнений и анемий опирались на статистику возникновения этих неблагоприятных явлений в ходе ключевых регистрационных исследований III фазы [15-17]. В плацебо-группах исследований энзалутамида и абиратерона выявили существенное расхождение в частоте анемий. Если отчет по протоколу AFFIRM [17] не содержал никаких данных об анемиях у плацебо-контингента, то в публикации результатов РКИ по протоколу COU-AA-301 [15] анемия диагностировалась у 28% больных плацебо-группы, причем в 9% случаев наблюдались тяжелые формы угнетения красного ростка (против соотношения 25/8% для АА-пациентов).

Во избежание ошибки второго рода для исследования AFFIRM [17] при моделировании расходов на лечение осложнений затраты, обусловленные купированием анемий (препарат эпостим, эритроцитарная масса для переливания), принимались для ЭНЗ такими же, как для АА (8% тяжелой анемии). Для участников плацебо-группы вероятность наступления тяжелой анемии, влекущая назначение эпостима и эритроцитарной массы, принималась равной 9%, согласно статистике отчета COU-AA-301 [15].

Расходы по лечению инфекционных осложнений учитывались по перечню антибактериальных препаратов, включенных в соответствующие национальные стандарты [21-23] и по частоте соответствующих нежелательных явлений (НЯ), согласно данным регистрационных исследований [15-17]. В частности, при лечении инфекционных осложнений терапии КРРПЖ применяются: меропенем, цефепим, цефтриаксон, амоксиклав, офлоксацин, цефорепазон, метронидазол [21-25]. Ценовые параметры для проведения фармакоэкономических расчетов и построения фармакоэкономических моделей формулировались в следующем порядке (табл. 2):

| Группа лекарств  | Плацебо   | ЭН3       | AA        | КБ3        |
|--|-----------|-----------|-----------|------------|
| Антигистаминные (по российским стандартам – лоратадин – 120 мг, клемастин – 18 мг)                   | 100       | 10        | 10        | 100        |
| Н2-антагонисты (фамотидин – 400 мг)  | 100       | 52        | 52        | 100        |
| Противорвотные (ондансетрон – 64 мг) По российским стандартам – еще метоклопрамид (120 мг)           | 14<br>100 | 14<br>100 | 14<br>100 | 100<br>100 |
| Кортикостероиды (преднизолон – 600 мг)   | 100       | 47        | 100       | 100        |
| Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим – 120 млн ЕД, или 12 мг; молграстим 1500 мг) | 0         | 0         | 0         | 25         |
| Бисфосфонаты (золендроновая кислота – 8 мг)  | 47        | 47        | 47        | 47         |
| По российским стандартам памидроновая кислота 180 мг, ибандроновая                                   | 10        | 10        | 10        | 10         |
| кислота 250 мг   | 60        | 60        | 60        | 60         |
| Деносумаб – 240 мг   | 5         | 5         | 5         | 5          |
| По российским стандартам – транквилизаторы (диазепам – 20 мг, мидазолам – 20 мг)                     | 100       | 100       | 100       | 100        |
| По российским стандартам – кеторолак (400 мг)  | 100       | 100       | 100       | 100        |
| По российским стандартам – растворы электролитов поликомпонентные (5 л)                              | 100       | 100       | 100       | 100        |
| Фуросемид – 160 мг   | 100       | 100       | 100       | 100        |

**Таблица 2**. Перечень лекарственных средств для премедикаций, наилучшей поддерживающей терапии и лечения типичных осложнений, стоимость которых учитывалась в качестве прямых издержек по частоте назначения согласно протоколам РКИ (%) [15-17].

Примечание. В левом столбце указаны типичные средние курсовые дозы на один 3-недельный цикл терапии.

**Table 2.** List of medicines used in the premedication, best maintenance therapy and treatment of typical complications; these costs were included in the direct costs of the treatment (%) (the data from the three clinical trials [15-17] are shown).

 $Note. \ The \ left \ column \ shows \ the \ typical \ course \ doses \ per \ one \ 3-week \ cycle \ of \ the rapy.$ 

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях

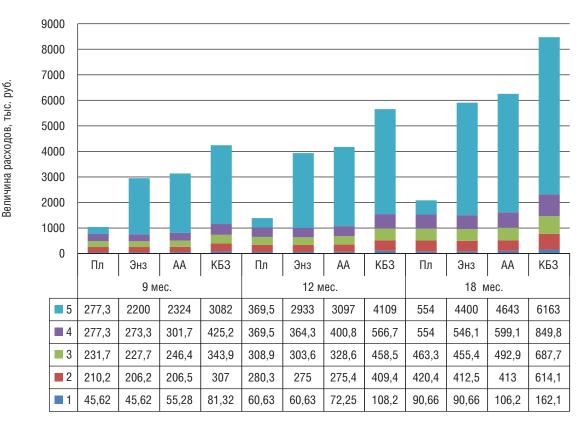


Рисунок 1. Структура прямых затрат на одного пациента с кастрационно-резистентным раком предстательной железы после неэффективности доцетаксела с учетом стоимости различных медицинских мероприятий и медикаментов в зависимости от времени лечения (тыс. руб.).

Примечания: 1- прямые издержки на режимы ведения, мониторинга и диагностики (см. табл. 1); 2- затраты на НПТ и лечение неинфекционных осложнений с терапией преднизолоном. В стоимость НПТ также включали премедикацию перед каждым циклом химиотерапии (дифенгидрамин, фамотидин, ондансетрон, дексаметазон) [24,25]. Преднизолон в курсовой дозе 600 мг (10 мг в день) назначался всем пациентам в группах плацебо, AA и KB3. В группе 9H3 он назначался только 47% больных в соответствии с протоколом исследования AFFIRM [17, 19] (см. табл. 2); 3- затраты на НПТ и лечение инфекционных и неинфекционных 147, 14

Figure 1. The structure of direct costs (thousand rubles) per patient with CRPC after the failed docetaxel therapy, including the cost of medical procedures and medications at different periods of the treatment.

Notes: I-direct costs of management, monitoring and diagnostics (see Table 1); 2- costs of the best supporting therapy (HIIT) and treatment of non-infectious complications with prednisolone. The expenses for HIIT included premedication before each cycle of chemotherapy (diphenhydramine, famotidine, ondansetron, dexamethasone) [24,25]. Prednisolone at a course dose of 600 mg (10 mg per day) was administered to all patients in the placebo, abiraterone and cabazitaxel groups. In the enzalutamide group, prednisolone was given to only 47% of patients according to the AFFIRM study protocol [17,19] (see Table 2); 3- costs of HIIT and treatment of infectious and non-infectious HH; 4- the integrated amounts of all analyzed costs, summed up within the comparison groups. The costs of cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide were not included; 5- total direct costs of the treatment with cabazitaxel, abiraterone and enzalutamid, including the nurse service, diagnostic tests, and treatment of all complications associated with those drues

Для определения расходов на участие в медицинских мероприятиях квалифицированного медицинского персонала, на радиологические, функциональные, лабораторно-биохимические тесты использовали средне-взвешенные цены официальных прайс-листов медицинских услуг системы отделенческих клинических больниц ОАО «РЖД» за 2016 г. [26]. Например, при расчете стоимости последней госпитализации перед смертью больного с терминальными формами КРРПЖ [20] использовался показатель «стоимость одного дня в палате интенсивной терапии, включая медикаменты». Это составляло 5520 руб. за койко-день по официальным прайс-листам отделенческих больниц ОАО «РЖД» [26].

Расходы на вмешательства и диагностические тесты, которые требуют высокотехнологической специализированной инфраструктуры и не доступны в больницах системы РЖД (например, сцинтиграфия костей), учитывались по средне-взвешенным ценам крупных московских клиник, доступным на сетевом ресурсе «Медкомпас» по состоянию на конец 2016 г. [27].

Стоимость лекарственных препаратов для основной терапии 2-й линии, НПТ, премедикаций, лечения инфекционных и неинфекционных осложнений, иных НЯ, принималась в средне-взве-

шенном состоянии по данным интернет-ресурсов «Фарминдекс» и «Аптекамос» за 2016 г. [28,29]. Цена КБЗ на момент осуществления основных расчетов настоящего исследования не была зарегистрирована, поэтому использовали среднюю розничную цену (минус НДС) — 221 400 руб. за флакон (270 000 минус 18%), по данным сайта «Аптекамос» за 2016 г. [28]. Цена АА принималась равной 224 660 руб. за упаковку 120 таблеток (без НДС). Цена упаковки 9НЗ 112 таблеток была принята в размере 199828 руб., месячный курс ЭНЗ, таким образом, составил 214096 рублей без НДС [29].

### Результаты

Поскольку затраты на медицинские услуги, радиологические и лабораторно-биохимические тесты, лекарственные препараты разных групп относятся к различным сегментам медицинского и фармацевтического рынка, нами были предприняты поэтапные схемы сопоставления следующих расходных кластеров ведения больных распространенным/метастатическим и терминальным КРРПЖ (рис. 1):

– расходы по ведению больных по перечням услуг и частот (см. **табл. 1**);

| Препарат/исследование | Категория исходов | Начало исследования<br>(О месяцев) | 9 месяцев<br>(количество пациентов/доля) |
|-----------------------|-------------------|------------------------------------|--|
| КБЗ                   | Выживание         | 378                                | 284/0,751                                |
|                       | Смерть            | 0                                  | 94/0,249                                 |
| AA                    | Выживание         | 797                                | 574/0,72                                 |
|                       | Смерть            | 0                                  | 223/0,28                                 |
| ЭН3                   | Выживание         | 800                                | 627/0,784                                |
|                       | Смерть            | 0                                  | 173/0,216                                |

**Таблица 3**. Абсолютные значения и частоты исходов КРРПЖ через 9 мес. приема препаратов по опубликованным кривым выживаемости в РКИ по протоколам TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15].

Примечание. Значение выживаемости на 9-й мес. исследования в точном числовом виде было доступно только в результатах AFFIRM [17]. В случаях остальных двух отчетов COU-AA-301[15] и TROPIC [16] соответствующие значения были получены через интерпретацию кривых выживаемости, приведенных в публикациях [15-16].

**Table 3.** The CRPC outcomes (absolute values and relative numbers) over 9 months of chemotherapy as calculated from the survival curves in the TROPIC [16], AFFIRM [17] and COU-AA-301 [15] studies.

Note. Numerical values of 9 month survival were available only in the AFFIRM report [17]. In the other two reports, COU-AA-301 [15] and TROPIC [16], the values were obtained through the interpretation of the survival curves presented in these publications [15-16].

- расходы по лечению неинфекционных осложнений и назначению преднизолона по перечням частот назначений (см. **табл. 2**);
- расходы по наилучшей поддерживающей терапии (НПТ), премедикациям, лечению неинфекционных неблагоприятных явлений (НЯ) в сумме с расходами по лечению инфекционных осложнений:
  - суммарные расходы, перечисленные в предыдущих пунктах.

Такой подход экономически оправдан в связи с тем, что издержки ведения больных и лечения осложнений задействуют широкие ассортименты услуг и, следовательно, в наименьшей степени зависят от политики производителей противоопухолевых препаратов и с наименьшей вероятностью могут регулироваться «вручную» [30]. Напротив, перечисленные расходы в значительной мере определяются состоянием рынка [30], поэтому заслуживают обособления. И, наоборот, цены на сравниваемые инновационные препараты 2-й линии терапии КРРПЖ (КБЗ, ЭНЗ и АА) зависят от производителя в гораздо большей степени. Как правило, после достижения «эффекта масштаба» при борьбе с издержками производства, перекрытия прибылью от рыночной реализации препаратов регистрационных и маркетинговых расходов, а также появления генериков цены на инновационные препараты значительно снижаются в перспективе 7-20 лет. Реальная же стоимость рутинных многокомпонентных и многоассортиментных медикаментозных/амбулаторно-госпитальных этапов воздействия на заболевание в долговременной перспективе снижается редко, а чаще, даже возрастает. В связи с этим фармакоэкономический анализ расходов на лечение ЭНЗ, АА и КБЗ в течение различных временных промежутков приводится отдельно, после обсуждения итогов анализа сопутствующих издержек.

Таким образом, режимно-мониторинговые затраты по уходу за пациентами с КРРПЖ и диагностика их состояния в случае лечения энзалутамидом на 15-20% ниже по сравнению с абиратероном и почти в 2 раза ниже по сравнению с кабазитакселом.

При анализе расходов на НПТ и преднизолон выявлено превышение стоимости препаратов, назначаемых параллельно с КБЗ, приблизительно на 30% по сравнению с ЭНЗ и АА, которые в плане затратности на лечение сопутствующих осложнений друг от друга отличаются незначительно. Повышенная частота инфекционных осложнений в группах АА и КБЗ дополнительно удорожает лечение этими препаратами по сравнению с плацебо и ЭНЗ, которые друг от друга по частоте использования антибактериальных средств не отличаются. В исследовании AFFIRM среди побочных эффектов инфекции не значатся [17], при этом больные группы «плацебо» в регистрационном исследовании COU-AA-301 [15] страдали от инфекций мочеполовой системы в 7% случаев. Эта

частота была экстраполирована как коэффициент назначения курсов антибактериальных препаратов в группах приема ЭНЗ и плацебо.

Из приведенной сводки фармакоэкономического учета существующих прямых затрат на терапию второй линии КРРПЖ после доцетаксела очевидно, что в части наименее управляемых и наиболее зависимых от объективных рыночных факторов расходов энзалутамид уменьшает затраты на 10% по сравнению с абиратероном, и почти на 35% по сравнению с кабазитакселом.

Для вычисления итоговой нагрузки на бюджеты различных уровней при осуществлении второй линии терапии КРРПЖ после доцетаксела произведена суммация всех затрат на уход, диагностику, мониторинг, премедикации перед химиотерапией, лечение любых (инфекционных и неинфекционных) осложнений, сопутствующий прием преднизолона, а также на ориентировочные цены АА, КБЗ и ЭНЗ.

Затраты на препараты (АА, ЭНЗ и КБЗ) оказывают определяющее влияние на всю совокупность расходов по ведению больных доцетаксел-устойчивым КРРПЖ, поглощая 75-90% в денежном выражении этих расходов. При этом ЭНЗ продолжает оставаться наиболее дешевой и экономически эффективной альтернативой.

При построении фармакоэкономической модели «дерева решений» для определения прямых сопутствующих издержек, связанных с назначением разных препаратов 2-й линии после доцетаксела при лечении распространенных/метастатических форм КРРПЖ исходили из того, что во всех трех рандомизированных клинических регистрационных исследованиях схем терапии второй линии при неэффективности доцетаксела TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301[15] основное внимание уделено общей выживаемости больных на фоне лечения и приведены кривые выживаемости с подробным указанием выживших пациентов и умерших через равные интервалы времени.

В таблице 3 сведены количества выживших пациентов и значения вероятности выживаемости для 9 мес. во всех трех многоцентровых исследованиях [15-17,19]. Временной горизонт в 9 мес. является экономически значимым для реальной практики лечения РПЖ. Хотя «бюджетный» год для расчета затрат на государственную поддержку лекарственного обеспечения населения составляет 12 мес., по статистике регистрационных исследований [15-17,19] только в единичных случаях пациенты продолжали принимать исследуемые препараты больше 8,5 мес. По стандартным условиям перечисленных исследований [15-17,19], отмена препарата происходила при очевидных признаках прогрессирования заболевания, несовместимых с дальнейшим лечением тяжелых побочных эффектов или из-за смерти пациента. Поэтому по-

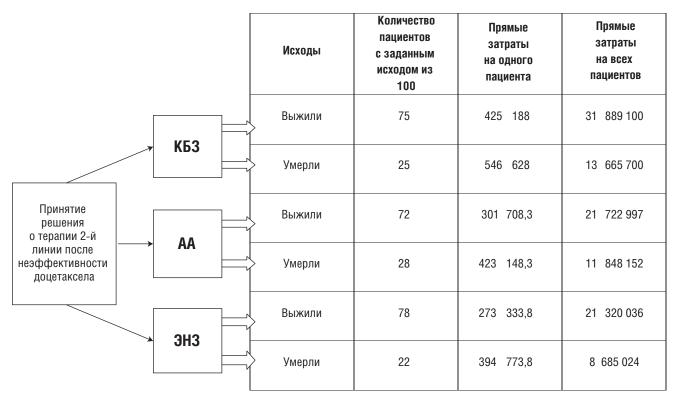


Рисунок 2. Модель «дерево решений» по прямым медицинским затратам на лечение 100 больных распространенным кастрационно-резистентным раком предстательной железы в течение 9 мес. (в рублях).

Примечание. Определение количества пациентов с заданным исходом (выживание/смерть) производилось по вероятностям выживаемости, экстраполированным из рандомизированных исследований TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15] по частотам, указанным на схеме. Курсовые стоимости ЭНЗ. АА и КБЗ в настоящей модели не учитывались.

Figure 2. The "decision tree" model for direct medical costs of the treatment of 100 patients with spread CRPC for 9 months (in rubles).

Note. The number of patients with a given outcome (survival / death) was determined from the survival probabilities extrapolated from the randomized trials of TROPIC [16], AFFIRM [17] and COU-AA-301 [15] using the numbers indicated in the diagram. The costs of the entire course of treatment with the drugs in question were not included in the model.

давляющее большинство участников в проектах TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15] принимали исследуемую терапию в течение 8-8,5 мес. или меньше. В связи с этим представленные выше расчеты по прямым издержкам терапии второй линии при КРРПЖ на 12-м и 18-м месяце представляют скорее теоретический интерес и важны для разработки новых длительных схем поддержки уро-онкологических больных. Напротив, при современном уровне технологий лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы в условиях реальной практики подавляющее большинство лиц, страдающих этим заболеванием, принимают один из трех рассматриваемых препаратов в течение 9 мес. либо меньше.

Смерти от основного заболевания (терминальных распространенных метастатических форм РПЖ), как правило, предшествует плавное нарастание основных симптомов заболевания (кахексия, болевой синдром, расстройства мочеиспускания и др.). Эти проявления почти всегда требуют госпитализации в специализированные отделения по уходу за онкологическими больными.

В рамках настоящего фармакоэкономического анализа полагали, что каждой смерти участника модели предшествует 22 дня «последней» госпитализации в хоспис или палату интенсивной терапии с полным медикаментозным/инфузионным сопровождением [20]. Стоимость одного койко-дня по средне-взвешенным ценам больниц ОАО «РЖД» [26] составляла 5520 руб. Стоимость 22 дней составляла 121440 руб.

По результатам фармакоэкономического моделирования разных вариантов второй линии терапии КРРПЖ (рис. 2) видно, что суммарные прямые издержки, сопутствующие назначению КБЗ

у 100 больных с учетом расходов на предсмертную госпитализацию и частоты летальных исходов, но без учета стоимости препарата, составляют 45 554 800 руб.

Суммарные прямые издержки, сопутствующие назначению АА у 100 больных с учетом расходов на предсмертную госпитализацию и частоты летальных исходов, но без учета стоимости препарата, составляют 33 571149 руб. Суммарные прямые издержки, сопутствующие назначению ЭНЗ у 100 больных с учетом расходов на предсмертную госпитализацию и частоты летальных исходов, но без учета стоимости препарата, составляют 30 005 060 руб. Таким образом, использование ЭНЗ в качестве препарата второй линии в лечении КРРПЖ, прогрессирующего после доцетаксела, по итогам 9 мес. поддержки соответствующих пациентов приводит к экономии 10% прямых бюджетных расходов (без учета стоимости основного препарата) по сравнению с АА и более 30% прямых бюджетных расходов (без учета стоимости основного препарата) по сравнению с КБЗ.

Еще один подход к фармакоэкономическому моделированию позволяет убедиться в том, что медикаментозная терапия энзатуламидом может быть отнесена к доминирующей. Согласно данным зарубежных исследователей, критерий беспрогрессивной выживаемости (БПВ), принятый как критерий эффективности при лечении онкологических заболеваний, у АА составляет 5,6 мес. [15], у КБЗ — 8,8 мес. [16], у ЭНЗ — 8,6 мес. [17]. Исходя из этого условно можно сопоставить эффективность суммарных прямых медицинских затрат на 1 месяц жизни без прогрессирования у 100 пациентов в виде коэффициента «затраты/эффективность» (рис. 3) или в абсолютном выражении прямых медицинских затрат (рис. 4).

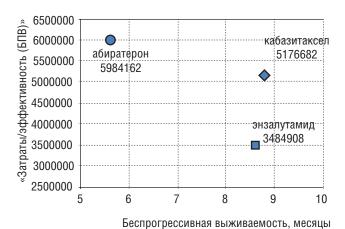


Рисунок 3. Соотношение коэффициента «затраты/эффективность» при терапии ЭНЗ, КБЗ и АА в качестве препаратов 2-й линии в течение 9 мес. по отношению к времени беспрогрессивной выживаемости (БПВ), зафиксированному зарубежными исследователями в системе координат БПВ [5,10,14].

**Figure 3.** Direct medical costs of the second line therapy with the drugs in question in CRPC patients for 9 months in relation to the time of progression-free survival, as reported by others [15-17].

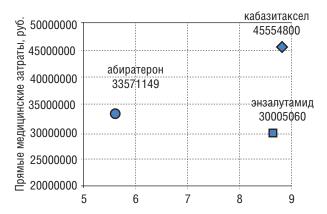
Видно, что и по значению затрат на единицу эффективности (месяцы БПВ), и по величине прямых медицинских затрат относительно количества месяцев без прогрессирования заболевания ЭНЗ превосходит и КБЗ (более, чем на 30%) и АА (по коэффициенту «затраты/эффективность» — на 42%, по прямым затратам — на 11%). Соответственно и сопутствующие прямые издержки при лечении ЭНЗ ниже аналогичных издержек от назначения АА на 10% и более, ниже аналогичных издержек от назначения КБЗ на 30% и более.

### Заключение

Энзалутамид отличается наименьшими из трех сравниваемых аналогов (абиратерон, кабазитаксел) прямыми расходами сопутствующего лечения/ведения больных, включающими расходы по уходу, услугам профессиональных медработников, по диагностике и мониторингу состояния, премедикациям, по наилучшей поддерживающей терапии, по лечению инфекционных и неинфекционных осложнений.

### Литература:

- 1. Ellis L., Lafeuille M., Gozalo L., Pilon D. et al. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. American Health & Drug Benefits. 2015; 8 (4): 185-195.
- 2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136: E359e86.
- 3. Yoo S., Choi S., You D., Kim Ch. New drugs in prostate cancer. Prostate. 2016; 4: 37-42.
- 4. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология. 2011: 2 (3): 6-7.
- 5. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. 2016.
- 6. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. 2015.
- 7. Русаков И. Г., Ивахненко О. И., Андреева Н. С., Горяйнов С. В. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернатив-



Беспрогрессивная выживаемость, месяцы

Рисунок 4. Соотношение эффективности и прямых медицинских затрат на терапию ЭНЗ, КБЗ и АА в качестве препаратов 2-й линии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы в течение 9 мес. по отношению к времени беспрогрессивной выживаемости (БПВ), зафиксированному зарубежными исследователями [15-17].

**Figure 4.** The ratio of direct medical costs to efficacy of the second line therapy with the drugs in question in CRPC patients for 9 months in relation to the time of progression-free survival, as reported by others [15-17].

ных 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.

- 8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 1: 4-12.
- 9. Сон И.М., Гажева А.В., Крекина Е.А. Калькулятор прямых затрат как инструмент экономического обоснования расходов в сфере здравоохранения на примере лекарственного обеспечения больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Менеджер здравоохранения. 2015; 3: 82-95.
- 10. Маркова А.С., Поликарпова С.Б., Камолов Б.Ш., Гриднева Я.В. И др. Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология. 2015; 2: 77-84.
- 11. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011; 65 (11): 1180-92.
- 12. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология. 2016; 3 (12): 87-95.
- 13. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. Онкоурология. 2011; 2: 78-83.
- 14. Алексеев Б.Я., Андриянов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология. 2013; 1: 34-43
- 15. Fizazi K., Scher H., Molina A., Logothetis C et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012; 13: 983-92.
- 16. de Bono J.S., Oudard S., Ozquroglu M., Hansen S. 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: 1147-54.

- 17. Scher H., Fizazi K., Saad F., Taplin M. et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N engl j med. 2012; 367 (13): 1187-97.
- 18. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N., Chen, Y. Et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009; 324: 787-790.
- 19. Bahl A., Masson S., Birtle A., Chowdhury S., de Bono J. Secondline treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. Cancer treatment reviews. 2014; 40: 170-177.
- 20. Zhong L., Pon V., Srinivas S., Nguyen N. et al. PLoS One. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. 2013; May 22; 8 (5): e64275.
- 21. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием предстательной железы (при оказании специализированной помощи). Утв. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 20.11.2006. N 775.
- 22. Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях предстательной железы, гормонрефрактерная форма (химиотерапевтическое лечение). Утв. Приказом Минздрава РФ от 20.07.2015. № 401 ан.
- 23. British National Formulary 63, March 2012. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- 24. Колбин А. С., Курылев А. А., Павлыш А. В. Сравнительная клинико-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при раке предстательной железы по результатам клинических исследований и данных реальной практики. Качественная клиническая практика. 2015; 1: 18-31.
- 25. Колбин А. С., Курылев А. А., Прасолов А. В., Павлыш А. В. Кабазитаксель во второй линии химиотерапии рака предстательной железы клинико-экономическая оценка. Качественная клиническая практика. 2013; 1: 2-14.
- 26. Веб-сайт НУЗ «Отделенческая клин. б-ца на станции Киров» ОАО РДЖ. URL: http://www.obskirov.ru/price. Дата обращения: 06.01.2017.
- 27. Интернет-портал «Медкомпас» URL: https://www.medkompas.ru/ procedure/ scintigrafiya-kostey/. Дата обращения: 06.01.2017.
- 28. Интернет-портал «Аптекамосс». URL: www.aptekamos.ru. Дата обращения: 06.01.2017.
- 29. Российский фармацевтический интернет-портал «Фарминдекс». URL: www.pharmindex.ru. Дата обращения: 06.01.2017.
- 30. Курс экономической теории. Под ред. М.Н. Чепуриной, Е.А. Киселевой. Киров. 2004.
- 31. Auchus R., Yu M., Nguyen S., Mundle S. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. The Oncologist. 2014; 19: 1231-1240.

### References:

- 1. Ellis L., Lafeuille M., Gozalo L., Pilon D. et al. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American Health & Drug Benefits*. 2015; 8 (4): 185-195.
- 2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359e86.
- 3. Yoo S., Choi S., You D., Kim Ch. New drugs in prostate cancer. *Prostate*. 2016; 4: 37-42.
- 4. Chissov V.I., Rusakov I.G. *Eksperimental' naya i klinicheskaya urologiya* (in Russian). 2011; 2 (3): 6-7.
- 5. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinskiy, GV Petrova [Zlokachestvennye

- novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemosť i smertnosť). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi (in Russian)]. Moscow. 2016.
- 6. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2014. Ed. AD Kaprin, VV Starinskiy, GV Petrova [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. Pod red. A.D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi (in Russian)]. Moscow. 2015.
- 7. Rusakov I.G., Ivakhnenko O.I., Andreeva N.S., Goryainov S.V. et al. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2012; 2: 46-56.
- 8. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* (in Russian). 2010; 1: 4-12.
- 9. Son I.M., Gazheva A.V., Krekina E.A. *Menedzher zdravookhraneniya* (in Russian). 2015; 3: 82-95.
- 10. Markova A. S., Polikarpova S. B., Kamolov B. Sh., Gridneva Ya. V. et al. *Onkourologiya* (in Russian). 2015; 2: 77-84.
- 11. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65 (11): 1180-92.
- 12. Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Kalpinskii A. S., Kaprin A. D. *Onkourologiya* (in Russian). 2016; 3 (12): 87-95.
- 13. Matveev V.B., Babaev E.R. *Onkourologiya* (in Russian). 2011; 2: 78-83.
- 14. Alekseev B. Ya., Andriyanov A. N. *Onkourologiya* (in Russian). 2013; 1: 34-43.
- 15. Fizazi K., Scher H., Molina A., Logothetis C et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983-92
- 16. de Bono J. S., Oudard S., Ozquroglu M., Hansen S. 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: 1147-54.
- 17. Scher H., Fizazi K., Saad F., Taplin M. et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N engl j med*. 2012; 367 (13): 1187-97.
- 18. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N., Chen, Y. Et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009; 324: 787-790.
- 19. Bahl A., Masson S., Birtle A., Chowdhury S., de Bono J. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer treatment reviews*. 2014; 40: 170-177.
- 20. Zhong L., Pon V., Srinivas S., Nguyen N. et al. PLoS One. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal Of Clinical Oncology*. 2013; May 22; 8 (5): e64275.
- 21. The standard of medical care for patients with malignant neoplasm of the prostate (in the provision of specialized care). Approved. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of November 20, 2006. N 775. [Standart meditsinskoi pomoshchi bol'nym so zlokachestvennym novo-obrazovaniem predstatel'noi zhelezy (pri okazanii spetsializirovannoi pomoshchi). Utv. Prikazom Minzdravsotsrazvitiya RF ot 20.11.2006. N 775 (in Russian)].
- 22. The standard of specialized medical care for malignant neoplasms of the prostate, hormone refractory form (chemotherapy treatment). Approved. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.07.2015. № 401 ann. [Standart spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh predstateľ noi zhelezy, gormonrefrakternaya forma (khimioterapevticheskoe lechenie). Utv. Prikazom Minzdrava RF ot 20.07.2015. № 401 an (in Russian)].

- 23. British National Formulary 63, March 2012. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- 24. Kolbin A.S., Kurylev A.A., Pavlysh A.V. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* (in Russian). 2015; 1: 18-31.
- 25. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Prasolov A. V., Pavlysh A. V. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* (in Russian). 2013; 1: 2-14.
- 26. Web site of the NUZ "The Department of Clinical Hospital at the Kirov Station" JSC RJ URL: http://www.obskirov.ru/price. Accessed: 06.01.2017.
- 27. Medcompass Internet portal». URL: https://www.medkompas.ru/ procedure/ scintigrafiya-kostey/ (in Russian). Accessed: 06.01.2017.
- 28. Internet-portal «Aptekamoss». URL: www.aptekamos.ru (in Russian). Accessed: 06.01.2017.
- 29. Russian Pharmaceutical Internet Portal "Pharmindex". URL: www.pharmindex.ru. (in Russian). Accessed: 06.01.2017.
- 30. Course of economic theory. Ed. M.N. Chepurina, E.A. Kiseleva [Kurs ekonomicheskoi teorii. Pod red. M.N. Chepurinoi, E.A. Kiselevoi (in Russian)]. Kirov. 2004.
- 31. Auchus R., Yu M., Nguyen S., Mundle S. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Oncologist*. 2014; 19: 1231-1240.

### Сведения об авторах:

Мазина Надежда Константиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovgma.ru.

Мазин Павел Владимирович – ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

### About the authors:

Mazina Nadezhda Konstantinovna – MD, PhD, Doct. Med. Sci., Professor, Head of the Department of pharmacology at the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation". Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovgma.ru.

Mazin Pavel Vladimirovich – Assistant at the Department of pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.