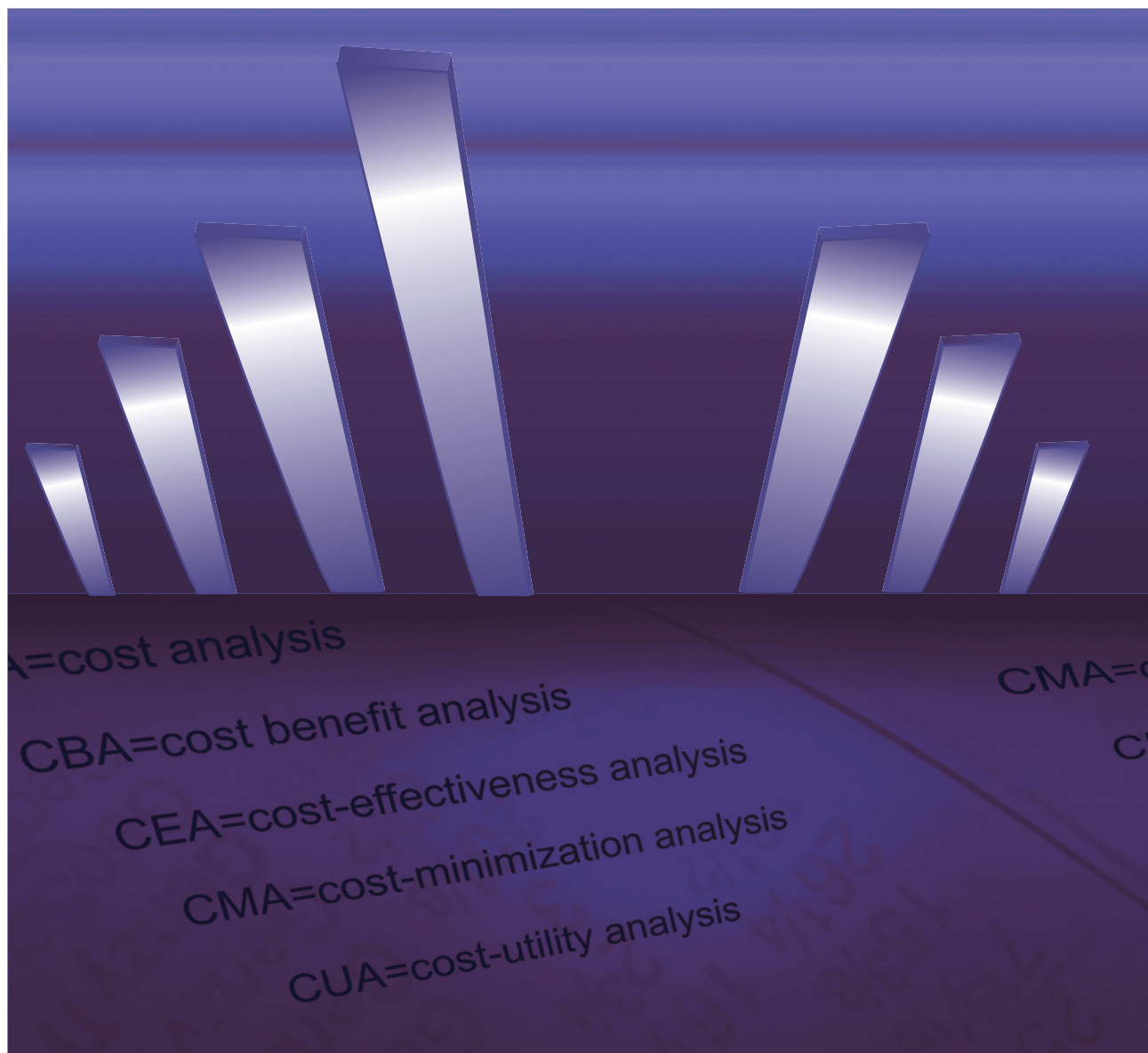


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2018 Vol. 11 No4

www.pharmacoeconomics.ru

- Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида и абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию
- Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри

№4

Том 11

2018

Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида или абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию

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

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации» (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

³ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов» (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград 400131, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград 400131, Россия)

Для контактов: Авксентьев Николай Александрович, e-mail: na@nifi.ru.

Резюме

Введение. За последние годы стал доступен ряд инновационных препаратов для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ), существенно увеличивающих общую выживаемость и качество жизни больных. Энзалутамид и абиратерон являются единственными гормональными препаратами, увеличивающими выживаемость и одобренными для лечения пациентов с мКРРПЖ в России. **Целью** исследования является разработка фармакоэкономического калькулятора, описывающего прямые медицинские затраты, связанные с применением энзалутамида или абиратерона у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с позиции региональных систем государственного здравоохранения в России. **Материалы и методы.** Калькулятор построен на основе опубликованной ранее фармакоэкономической модели применения энзалутамида или абиратерона в первой линии терапии мКРРПЖ. Для каждого из 84 субъектов РФ (за исключением Ненецкого АО) он позволяет автоматически использовать актуальные региональные данные о ценах на лекарственные препараты, которые в наибольшей степени определяют размер прямых медицинских расходов на ведение больных. Также реализован автоматический прогноз количества пациентов, проживающих в субъекте РФ, которым могут быть показаны энзалутамид или абиратерон в первой линии терапии мКРРПЖ. **Результаты.** В целом по Российской Федерации расходы на ведение больных с использованием энзалутамида или абиратерона являются сопоставимыми, однако существует 15 субъектов РФ, в которых разница в расходах между данными альтернативами является более значительной и превышает 10%. **Выводы.** При планировании закупок абиратерона или энзалутамида на региональном уровне необходимо учитывать возможные различия в прямых медицинских расходах, связанных с использованием данных препаратов, в конкретном субъекте РФ.

Ключевые слова

Рак предстательной железы, энзалутамид, абиратерон, фармакоэкономический анализ, бюджетные расходы.

Статья поступила: 19.10.2018 г.; **в доработанном виде:** 23.11.2018 г.; **принята к печати:** 20.12.2018 г.

Поддержка

Данное исследование проводилось при финансовой поддержке компаний Астеллас Фарма и Пфайзер – соразработчиков энзалутамида; публикация этой статьи осуществлена при финансовой поддержке компании Астеллас Фарма.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

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): 016-027. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.016-027.

Direct medical costs of using enzalutamide or abiraterone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer

Avxentyev N. A., Makarov A. S., Frolov M. Yu.

¹ Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

³ Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists" (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

⁴ Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

Corresponding author: Nikolay A. Avxentyev, e-mail: na@nifi.ru.

Summary

Introduction. A number of drugs, which improve overall survival and quality of patients' life, became available for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Enzalutamide and abiraterone are the only two hormonal drugs increasing survival and approved for the treatment of mCRPC patients in Russia. The **aim** of the current study was to develop a pharmacoeconomic tool that calculates direct medical costs (price of the drugs) of using enzalutamide or abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with mCRPC from the Russian regional healthcare systems perspective. **Materials and methods.** The calculator is based on a published pharmacoeconomic model of using enzalutamide or abiraterone for the 1st line treatment of mCRPC. Current regional medication prices, which explain the biggest share of direct medical treatment costs, are automatically accounted for 84 Russian regions (except Nenetsky AO). The calculator also provides estimates of number of chemotherapy-naïve patients, who are eligible for enzalutamide or abiraterone treatment in each region. **Results.** Costs of using enzalutamide or abiraterone are almost equal on the federal level, but the differences in the costs between these two medications are higher than 10% in 15 Russian regions. **Conclusions.** Possible differences in costs of using enzalutamide or abiraterone should be accounted during planning of state procurements on the regional level.

Key words

Prostate cancer, enzalutamide, abiraterone, pharmacoeconomic evaluation, public spending.

Received: 19.10.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 20.12.2018.

Funding

This study has been funded by Astellas Pharma and Pfizer, co-developers of enzalutamide; publication of this article has been funded by Astellas Pharma.

Conflict of interests

All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions. The author declares no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data contained in the manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Avxentyev N. A., Makarov A. S., Frolov M. Yu. Direct medical costs of using enzalutamide or abiraterone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (4): 016-027 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.016-027.

Введение / Introduction

По состоянию на 2017 г. злокачественные новообразования (ЗНО) занимали второе место в структуре смертности населения в России (15,9%), уступая лишь болезням системы кровообращения (47,3%) [1]. Однако существуют значительные гендерные различия в смертности от ЗНО: стандартизированный коэффициент смертности женщин от ЗНО составляет 81,15 случаев на 100 тыс. населения, а аналогичный показатель для мужчин – 155,61, то есть почти в 2 раза выше. В свою очередь, в структуре смертности муж-

чин от ЗНО наибольшую долю занимают рак трахеи, бронхов, легкого (26%), желудка (11%), предстательной железы (8%) [2].

Следует отметить, что за прошедшие 10 лет стандартизированный коэффициент смертности от всех ЗНО в целом у мужчин сократился на 14,5%, в т.ч. от рака желудка – на 33%, от рака гортани и рака мочевого пузыря – на 28%, от рака трахеи, легких, бронхов – на 20%. Однако динамика смертности от рака предстательной железы (РПЖ) существенно отличается от общего тренда: за 10 лет стандартизированный коэффициент смертности от данного ЗНО вырос

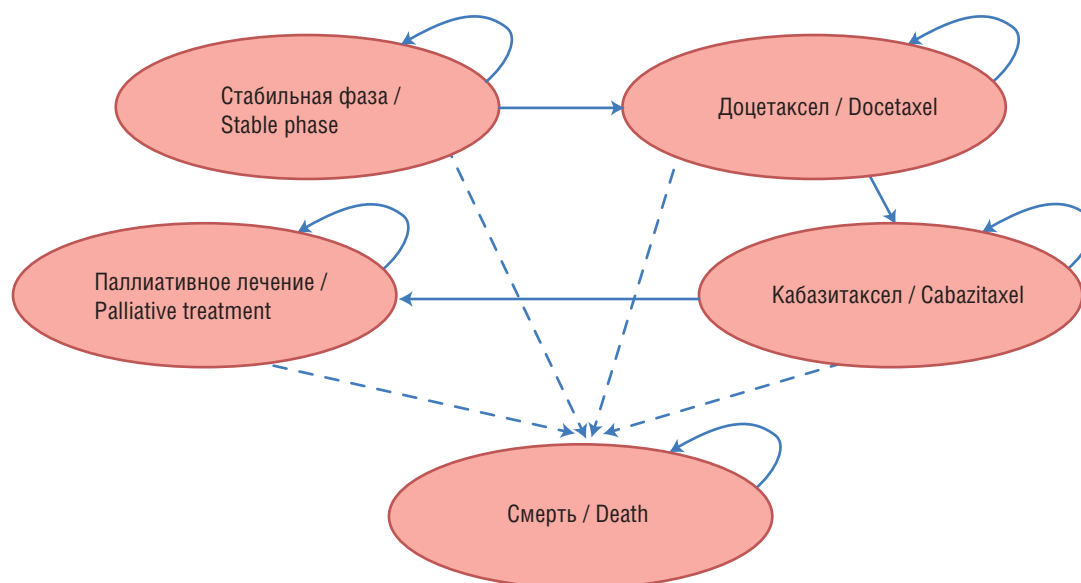


Рисунок 1. Структура марковской модели [17].

Figure 1. Schematic representation of the Markov model [17].

почти на 14%. По всей видимости, это является следствием увеличения заболеваемости РПЖ, которая за 10 лет выросла с 23,85 до 40,47 случаев на 100 000 мужского населения, стандартизированного по возрасту, то есть более чем на 70% [2].

С учетом изложенного очевидно, что медико-социальное бремя РПЖ в России является высоким, и его снижение должно стать одной из основных задач развития здравоохранения в нашей стране. Это требует развития технологий ранней диагностики и лечения больных РПЖ, при этом с клинической точки зрения наиболее сложной задачей является лечение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ), в особенности метастатического (мКРРПЖ).

Для лечения больных мКРРПЖ клинические рекомендации Ассоциации онкологов России предполагают применение доцетаксела, кабазитаксела, абиратерона, энзалутамида, радия 223, при этом все указанные препараты (кроме кабазитаксела) могут применяться как до, так и после терапии доцетакселом [3]¹. Эффективность указанных препаратов для лечения мКРРПЖ с точки зрения увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования была продемонстрирована в ходе клинических исследований, сравнивавших данные лекарственные средства с наилучшей поддерживающей терапией (паллиатив)² [5-14].

Начиная с 2019 г. все указанные препараты входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП); дополнительно к этому доцетаксел и энзалутамид входят в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

Каждый из лекарственных препаратов отличается стоимостью месячного курса, а также сопутствующими затратами. Отчасти такие различия были выявлены в ходе проведения отечественных фармакоэкономических исследований [15-19], однако в них рассматривались затраты с позиции государственной системы здравоохранения в целом, без учета возможных межрегиональных различий. Вместе с тем, расходы на применение лекарственных средств различаются между субъектами Российской Федерации вследствие различий в эпидемиологии РПЖ, закупочных ценах на препараты, в используемых подходах к оплате медицинской помощи и финансовых нормативах затрат. В итоге экстраполяция результатов фармакоэкономических расчетов, проведенных для

всей Российской Федерации в целом, на отдельные субъекты РФ является затруднительной или невозможной.

Цель исследования – разработка фармакоэкономического калькулятора, описывающего затраты, связанные с применением препаратов энзалутамид и абиратерон у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с позиции региональных систем государственного российского здравоохранения.

Материалы и методы / Materials and Methods

Базовая математическая модель

В качестве методологической основы исследования использовалась марковская модель, предложенная в работе [17] и представленная на рисунке 1.

Модель предполагает учет затрат на следующие варианты последовательной терапии больных мКРРПЖ:

1. Энзалутамид (160 мг/сут.) → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 недели) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 недели), далее – вариант 1;
2. Абиратерон (1 000 мг/сут.) → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 недели) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 недели), далее – вариант 2.

Лекарственная терапия абиратероном, доцетакселом и кабазитакселом в модели осуществляется в комбинации с преднизолоном (5 мг 2 раза в сут.). Период моделирования в исходной модели по выбору пользователя составляет до 96 мес., шаг марковского цикла – 1 мес.

Все пациенты начинают в состоянии «Стабильная фаза», в которой в зависимости от варианта лечения осуществляется терапия энзалутамидом или абиратероном в комбинации с преднизолоном. В случае прогрессирования заболевания пациенты перемещаются в состояние «Доцетаксел» или «Смерть». У больных, перешедших в состояние «Доцетаксел», предполагается применение данного лекарственного препарата. Аналогично пациенты, перешедшие в состояние «Кабазитаксел», получают одноименный препарат. Пациенты, выходящие из состояния «Кабазитаксел» живыми, направляются в состояние «Паллиативное лечение». Единственным возможным последующим состоянием для таких пациентов является «Смерть».

Вероятность смерти для пациента, находящегося в любом состоянии в каждом цикле модели, оценивалась путем экстраполяции кривых общей выживаемости из исследований PREVAIL [13,14] (вариант 1) и COU-AA-302 [7-9] (вариант 2) с помощью распределения

¹ Согласно инструкции, применение радия-223 ограничивается случаями наличия костных и отсутствием висцеральных метастазов [4].

² В исследованиях TAX327 [5] и TROPIC [6] доцетаксел и кабазитаксел сравнивались с митоксантином.

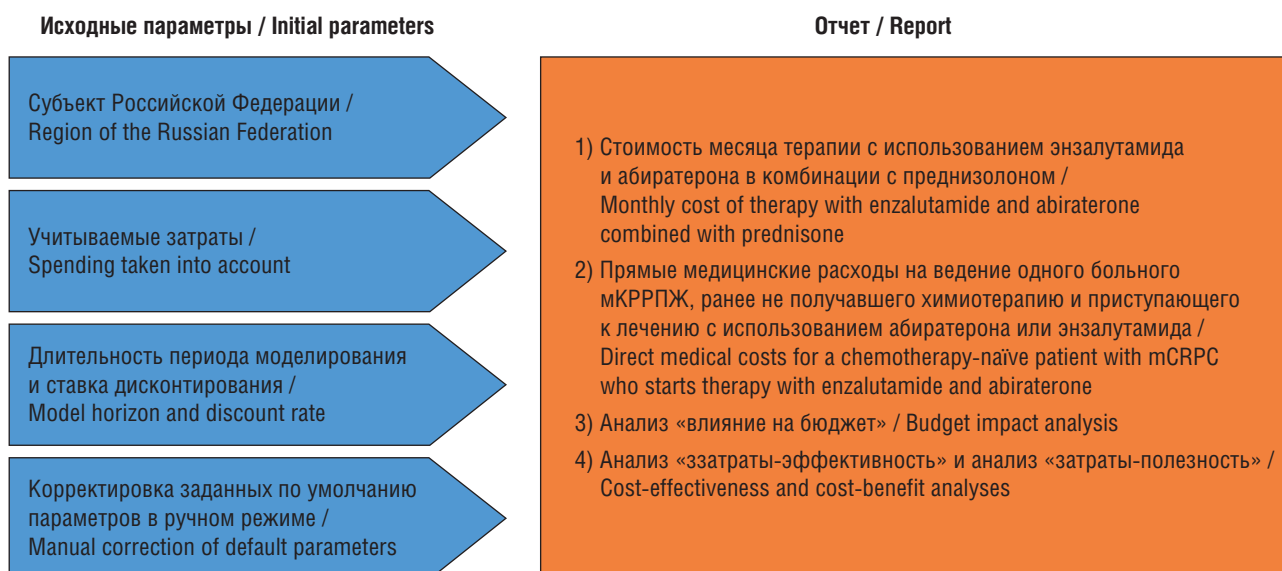


Рисунок 2. Схема работы калькулятора.

Figure 2. Calculator operation diagram.

Вейбулла. Вероятность перехода между другими состояниями оценивали на основе экстраполяции кривых выживаемости без прогрессирования (для состояния «Стабильная фаза») и медианной длительности химиотерапии (для состояний «Доцетаксел» и «Кабазитаксел») в клинических исследованиях TAX327 (9,53-недельных циклов, что соответствует 7,125 мес.) [5] и TROPIC (шесть 3-недельных циклов, что соответствует 4,5 мес.) [6].

Описанная в нашей предыдущей работе модель позволяет учитывать расходы на противоопухолевую лекарственную терапию, а также следующие виды затрат [17]:

- Амбулаторные посещения онколога с целью мониторинга лечения (1 или 3 раза в мес. во всех состояниях, кроме «Смерти»);
- Премедикацию антигистаминными препаратами перед введением химиотерапии (в состояниях «Доцетаксел» и «Кабазитаксел»);
- Терапию наиболее дорогостоящих и часто встречающихся НЯ III-IV степени, возникающих на фоне применения химиотерапии (нейтропении, фебрильной нейтропении, анемии, тромбоцитопении и лейкоцитопении);
- Терапию метастазов в костях с использованием золедроновой кислоты в режиме 4 мг 1 раз в 3 нед. (в состояниях «Доцетаксел», «Кабазитаксел» и «Паллиативная помощь»);
- Купирование болевого синдрома с использованием морфина или трамадола (в состояниях «Доцетаксел», «Кабазитаксел» и «Паллиативная помощь»).

По сравнению с вариантом модели, описанном в нашей предыдущей работе [17], при выполнении настоящего исследования были внесены следующие изменения:

- В соответствии с данными о состоявшихся государственных закупках лекарственных препаратов за 2018 г. обновлены цены на лекарственную терапию;
- В расчеты добавлена возможность использования данных о закупках и применении воспроизведенного абиратерона (в исходной версии модели учитывался только оригинальный лекарственный препарат);
- На основании актуальных данных о числе пациентов, которым показана терапия энзалутамидом/абиратероном, доработан анализ влияния на бюджет;
- Изменен порядок учета затрат на терапию доцетакселом и кабазитакселом, а также на премедикацию перед их введением. Тарифы на терапию второй и третьей линии в данном калькуляторе

определяются при помощи модели клинко-статистических групп (КСГ) для дневного стационара:

$$i \text{ line cost} = BC \times KZ_i,$$

где i – 2-я (доцетаксел) или 3-я (кабазитаксел) линия терапии мКР-РПЖ; $i \text{ line cost}$ – расходы на одно введение доцетаксела или кабазитаксела; BC – базовая ставка госпитализации в дневной стационар; KZ_i – коэффициент затроемкости госпитализации в дневной стационар для введения доцетаксела или кабазитаксела.

Расходы на применение доцетаксела и кабазитаксела, определенные при помощи модели КСГ, включают все сопутствующие расходы, связанные с введением данных лекарственных препаратов, в т.ч. премедикацию³. Поэтому отдельный учет расходов на премедикацию в данной версии модели был исключен;

- Обновлены нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и коэффициенты затроемкости в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г.⁴ и Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 21 ноября 2017 г.³;

- Исключен отдельный учет колониестимулирующих факторов при лечении нейтропении.

Схема работы калькулятора

Калькулятор выполнен в табличном процессоре Microsoft Excel (Microsoft, США) в формате Office Open XML (XLSX). Конечный пользователь имеет возможность менять значения параметров на листах с предпосылками, при этом результаты автоматически пересчитываются.

Работа с калькулятором может быть представлена в виде четырех последовательных шагов:

- 1) Выбор субъекта Российской Федерации, для которого производятся расчеты;

³ Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации N 11-7/10/2-8080 от 21 ноября 2017 года «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

⁴ Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

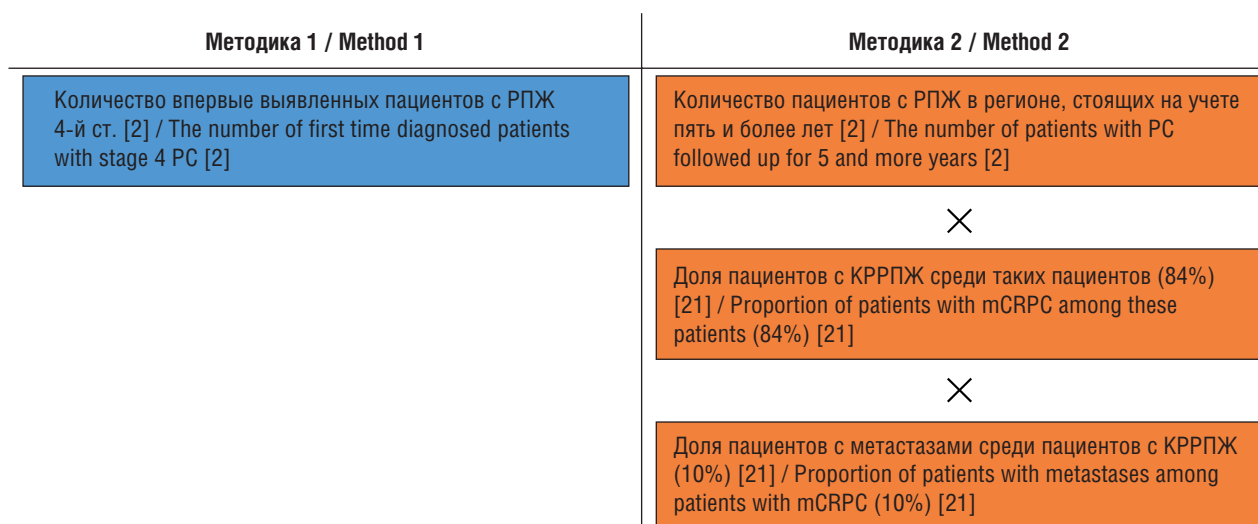


Рисунок 3. Методика расчета количества пациентов.

Figure 3. Method for calculating the number of patients.

2) Выбор учитываемых в модели затрат из закрытого списка, содержащего перечень возможных видов затрат;

3) Выбор длительности периода моделирования и ставки дисконтирования расходов;

4) Корректировка в ручном режиме параметров, заданных на шагах 1-2 по умолчанию.

Схематично работа калькулятора представлена на **рисунке 2**.

Выбор одного из 84 субъектов Российской Федерации (за исключением Ненецкого АО) позволяет автоматически учесть актуальные региональные цены на лекарственную терапию с использованием абиратерона или энзалутамида, а также данные о численности пациентов, которым может быть показана терапия энзалутамидом или абиратероном в субъекте РФ. С нашей точки зрения, это является существенным преимуществом разработанного калькулятора, так как основные межрегиональные различия в расходах на ведение пациентов с мКРРПЖ объясняются разницей в ценах на дорогостоящие лекарственные препараты и в числе пациентов, которым они показаны.

Цена на энзалутамид была предоставлена производителем и соответствует цене, планируемой к регистрации при включении в перечень ОНЛС: 155 740 руб. за упаковку 40 мг №112 (без НДС и торговых надбавок). Для расчета конечной цены на энзалутамид в субъекте РФ указанное значение было увеличено на НДС (10%), а также на среднее значение фактической торговой надбавки при осуществлении закупок энзалутамида в данном субъекте РФ в 2018 г.:

$$Premium = Cost / (Vol \cdot Price_{гнлс} \cdot VAT),$$

где *Premium* – средняя фактическая надбавка при осуществлении закупок энзалутамида в субъекте РФ в 2018 г.; *Cost* – общий объем закупок энзалутамида в субъекте РФ в 2018 г. (в руб.)⁵; *Vol* – общий объем закупок энзалутамида в субъекте РФ в 2018 г. (в упаковках); – зарегистрированная цена на энзалутамид в 2018 г. (188 000 руб. за упаковку 40 мг №112); *VAT* – коэффициент для учета НДС (1,1).

Для субъектов РФ, где закупки энзалутамида в 2018 г. не проводились, для определения торговой надбавки использовалось средневзвешенное значение по федеральному округу. При этом если такое значение оказывалось выше предельной оптовой надбавки в субъек-

те РФ (согласно информации ФАС России за 3-й квартал 2018 г. [20]), для расчетов использовалась предельная оптовая надбавка.

Цена на абиратерон для каждого субъекта РФ была рассчитана исходя из средневзвешенного по объему закупок значения цен по выбранному региону по данным государственных закупок за 2018 г., при этом учитывались закупки как оригинального, так и воспроизведенного лекарственных препаратов. Если данные по выбранному субъекту РФ отсутствовали, использовались усредненные данные по соответствующему федеральному округу.

Оценка количества пациентов для каждого субъекта РФ производилась с использованием двух методов (см. **рисунок 3**):

1) На основе количества впервые выявленных в субъекте РФ случаев РПЖ на 4-й стадии;

2) На основе оценки численности пациентов с КРРПЖ, скорректированной на долю пациентов с метастатическим процессом по данным эпидемиологических исследований.

В части учитываемых затрат в калькуляторе всегда проводится оценка расходов на терапию энзалутамидом или абиратероном в комбинации с преднизолоном. Дополнительно к этому пользователь на втором шаге работы с калькулятором может выбрать учет любых комбинаций следующих видов расходов:

- Терапия второй линии (доцетаксел);
- Терапия третьей линии (кабазитаксел), в случае если ранее был также выбран учет расходов на терапию второй линии;
- Амбулаторные посещения с целью мониторинга лечения;
- Лечение нежелательных явлений (НЯ) 3-4-й степени (нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитопения, фебрильная нейтропения);
- Лекарственная терапия метастазов в костях;
- Купирование болевого синдрома.

Для учета данных расходов в субъектах РФ по умолчанию используются цены и тарифы для всей Российской Федерации в целом. С одной стороны, это не позволяет полностью учесть специфику отдельных регионов, однако с другой стороны, за исключением расходов на кабазитаксел, указанные выше категории затрат вносят лишь незначительный вклад в общие расходы на лечение больных мКРРПЖ [17].

На третьем этапе работы с калькулятором пользователь осуществляет выбор периода моделирования и учета затрат (в диапазоне от 1 до 8 лет; значение по умолчанию – три года), а также ставки дисконтирования (значение по умолчанию составляет 5%).

Наконец, на последнем этапе работы с калькулятором пользователь имеет возможность внести изменения во все параметры,

⁵ Здесь и далее при анализе государственных закупок использовались данные ИАС «Закупки» за период январь – октябрь 2018 г., при этом при оценке торговой надбавки на энзалутамид учитывались только закупки, начальная максимальная цена контракта в которых была установлена с учетом цены на энзалутамид, зарегистрированной 12.12.2017 г. (188 000 руб. за упаковку 40 мг № 112).

Таблица 1. Цены на лекарственную терапию по Российской Федерации в целом.**Table 1.** Prices for the drug therapy in the Russian Federation as a whole.

Наименование / Drug name	Цена, руб. / Price, Rub	Единица / Unit	Источник, примечание / Source, Notes
Энзалутамид / Enzalutamide	179 708,39	40 мг/ mg № 112	Расчет на основе цены производителя с поправкой на НДС (10%) и среднюю фактическую надбавку (4,9%) / The calculation is based on the manufacturer's price adjusted for VAT (10%) and the average actual allowance (4.9%).
Абиратерон / Abiraterone	204 051,68	250 мг/mg № 120	Данные государственных закупок за 2018 г. (с учетом оригинального и воспроизведенного лекарственных препаратов) / Government procurement data for 2018 (including the original and reproduced drug)
Преднизолон / Prednisolone	5,17	5 мг/ mg № 10	ГРЛС + 10% НДС / Government Drug Registry + 10% VAT
Морфин / Morphine	1 271,0	60 мг/ mg № 20	
Трамадол / Tramadol	217,1	100 мг/ mg № 30	
Золедоновая кислота / Zoledronic acid	11 739,2	0,8 мг/мл 5 мл / 0.8 mg/ml 5 ml №1	

Таблица 2. Данные о тарифах и ценах на медицинские услуги для всей Российской Федерации в целом.**Table 2.** Data on tariffs and prices for medical services in the Russian Federation as a whole.

Параметр / Parameter	Значение / Value
Стоимость одного амбулаторного посещения, руб. / Cost of one outpatient visit, Rub	452,50 ⁶
Базовая ставка госпитализации в дневной стационар, руб. / Basic cost of hospitalization in a day inpatient facility, Rub	13 157,55*
Базовая ставка госпитализации в круглосуточный стационар, руб. / Basic cost of hospitalization in a hospital, Rub	26 919,63*
Коэффициент затратоемкости для учета расходов на применение доцетаксела, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the use of docetaxel (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility 5,05 (КСГ/DRG 58) ⁷
Коэффициент затратоемкости для учета расходов на применение кабацитаксела, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the use of cabazitaxel (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility 18,44 (КСГ/DRG 61) ⁷
Коэффициент затратоемкости при лечении анемии, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the treatment of anemia (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility 0,91 (КСГ/DRG 10) ⁷
	В круглосуточном стационаре / In a hospital 1,09 (КСГ/DRG 26) ⁷
Коэффициент затратоемкости при лечении нейтропении, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the treatment of neutropenia (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility 0,91 (КСГ/DRG 10) ⁷
	В круглосуточном стационаре / In a hospital 1,09 (КСГ/DRG 26) ⁷
Коэффициент затратоемкости при лечении фебрильной нейтропении, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the treatment of febrile neutropenia (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility –
	В круглосуточном стационаре / In a hospital 2,93 (КСГ/DRG 158) ⁷
Коэффициент затратоемкости при лечении тромбоцитопении, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the treatment of thrombocytopenia (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility 2,41 (КСГ/DRG 11) ⁷
	В круглосуточном стационаре / In a hospital 4,50 (КСГ/DRG 25) ⁷
Коэффициент затратоемкости при лечении лейкоцитопении, КЗ (№ КСГ) / The cost/benefit ratio to account for the treatment of leukocytopenia (DRG No)	В дневном стационаре / In a day inpatient facility 0,91 (КСГ/DRG 10) ⁷
	В круглосуточном стационаре / In a hospital 1,09 (КСГ/DRG 26) ⁷

Примечание. *Расчитано как 90 % от норматива соответствующих финансовых затрат, предусмотренных Программой государственных гарантий на 2018 год.

Note. * Calculated as 90% of the standard financial costs provided for by the Program of state guarantees for 2018.

описанные выше, что позволяет более точно учитывать специфику отдельных субъектов РФ.

⁶ Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

⁷ Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации N 11-7/10/2-8080 от 21 ноября 2017 года «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

Цены и тарифы для всей Российской Федерации в целом

Данные о ценах лекарственных препаратов для России в целом представлены в **таблице 1**. Для определения цены энзалутамида на федеральном уровне было использовано средневзвешенное значение фактической надбавки при осуществлении закупок энзалутамида в 2018 г. по всей Российской Федерации в целом, которое составило 4,9%.

Данные о тарифах на оказание медицинской помощи на уровне Российской Федерации в целом, которые в калькуляторе также используются в качестве значений по умолчанию для всех субъектов РФ, сведены в **таблице 2**.

Таблица 3. Используемые значения параметров, определяющих эффективность энзалутамида и абиратерона в первой линии терапии мКРРПЖ.

Table 3. Values of parameters used to determine the efficacy of enzalutamide and abiraterone in the first-line treatment of mCRPC.

Период моделирования, годы / Simulated period, years	Среднее число месяцев жизни за период моделирования / Life months gained during the simulated period		Среднее число месяцев жизни, скорректированных на качество, за период моделирования / Quality-adjusted life months during the simulated period	
	Энзалутамид / Enzalutamide	Абиратерон / Abiraterone	Энзалутамид / Enzalutamide	Абиратерон / Abiraterone
1	11,5	11,6	9,4	9,2
2	21,2	21,4	16,7	16,4
3	28,5	28,4	21,8	21,2
4	33,5	32,7	25,1	24,1
5	36,7	35,2	27,1	25,9
6	38,5	36,6	28,2	26,9
7	39,5	37,4	28,8	27,4
8	40,0	37,8	29,2	27,8

Содержание итогового отчета калькулятора

По итогам обработки введенных значений калькулятор готовит отчет, содержащий следующую информацию для выбранного субъекта РФ или всей Российской Федерации в целом:

- Стоимость месяца терапии с использованием энзалутамида и абиратерона в комбинации с преднизолоном;
- Прямые медицинские расходы на ведение одного больного мКРРПЖ, ранее не получавшего химиотерапию и приступающего к лечению с использованием абиратерона или энзалутамида;
- Результаты анализа влияния на бюджет, которое определяется как разница в прямых медицинских расходах на ведение проживающих на территории субъекта РФ пациентов с мКРРПЖ с использованием энзалутамида по сравнению со случаем использования абиратерона;
- Результаты анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» для энзалутамида и абиратерона. При этом эффективность обоих вариантов сравнения в модели зависит только от выбранного периода моделирования (табл. 3):
 - Соотношение «затраты/эффективность» (CER). Рассчитано как отношение прямых медицинских расходов на одного пациента за указанное пользователем количество лет к средней длительности жизни за этот период моделирования (в месяцах);
 - Соотношение «затраты/полезность» (CUR). Рассчитано как отношение прямых медицинских расходов за указанное пользователем количество лет к среднему числу месяцев жизни, скорректированных на качество, за этот период моделирования.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

В первую очередь для демонстрации возможностей калькулятора рассмотрим результаты проведенных с его использованием расчетов для всей территории Российской Федерации в целом.

Стоимость месяца терапии с использованием препаратов сравнения

В среднем по Российской Федерации стоимость месяца терапии энзалутамидом (с учетом НДС 10% и средней фактической торго-

вой надбавки 4,9%) составляет 192 545 руб., что на 11 538 руб. (6%) дешевле стоимости месяца терапии абиратероном и преднизолоном: 204 083 руб. (табл. 4).

Прямые медицинские расходы на ведение одного больного мКРРПЖ, ранее не получавшего химиотерапию

При использовании энзалутамида прямые медицинские расходы в расчете на одного пациента в среднем по всей территории Российской Федерации за трехлетний период составляют 4787 тыс. рублей, что на 81 тыс. рублей меньше по сравнению со случаем применения абиратерона – 4868 тыс. рублей (таблица 5).

Как и ожидалось, расходы на первую линию противоопухолевой терапии – энзалутамид и абиратерон – доминируют в структуре всех прямых медицинских расходов и составляют 73 и 70% итоговых затрат соответственно.

Анализ влияния на бюджет

В зависимости от используемого подхода к оценке количества пациентов, которым могут быть показаны энзалутамид или абиратерон в первой линии терапии мКРРПЖ, в целом по Российской Федерации их общее число составляет от 6 509 до 6 542 человек⁸. Учитывая крайне незначительные различия в оценке численности пациентов, результаты анализа влияния на бюджет для Российской Федерации в целом в данной статье представлены только для одного варианта оценки численности пациентов: с использованием данных о количестве впервые выявленных случаев РПЖ на IV стадии, то есть для 6 542 чел.

⁸ Несмотря на крайне близкие результаты, полученные при помощи разных методов для федерального уровня, для некоторых субъектов РФ различия оказываются более существенными: максимальное относительное различие наблюдается в Ямало-Ненецком Автономном округе и составляет 4 раза (РПЖ на IV ст. был выявлен у 5 чел., в то время как расчетное число больных с мКРРПЖ составило 20 чел.); максимальное абсолютное различие наблюдается в Москве и составляет 643 пациента (оценки численности пациентов составили 544 и 1 187 пациентов с использованием указанных выше методик соответственно).

Таблица 4. Стоимость месяца терапии с использованием препаратов сравнения, руб.

Table 4. Cost of therapy with the study drugs vs the reference drug, Rub per month.

№	МНН / INN	Потребность на цикл, мг / Required for one cycle, mg	Количество в упаковке, мг / Number per pack, mg	Стоимость упаковки, руб. / Price per pack, Rub	Количество упаковок в мес., шт. / Number of packs per month	Месячная стоимость курса, руб. Cost of one cycle, Rub/mo
1	Энзалутамид / Enzalutamide	4 800	4 480	179 708	1,07	192 545
2	Абиратерон / Abiraterone	30 000	30 000	204 052	1,00	204 083
	Преднизолон / Prednisone	300	50	5	6,00	

Таблица 5. Прямые дисконтированные медицинские затраты в расчете на одного пациента за три года, руб./чел.

Table 5. Direct discounted medical costs for one patient for three years, Rub/person.

Вид затрат / Type of spending	Энзалутамид / Enzalutamide	Абиратерон / Abiraterone	Разница / Difference
<i>Стабильная фаза / Stable phase</i>	3 524 315	3 414 642	109 673
Основная лекарственная терапия / Main pharmacotherapy	3 516 052	3 407 088	108 964
Амбулаторные посещения / Outpatient visits	8 263	7 554	709
<i>Терапия второй линии (Доцетаксел) / Second-line therapy (Docetaxel)</i>	421 144	435 861	-14 717
Основная лекарственная терапия / Main pharmacotherapy	345 227	357 292	-12 064
НЯ	6 828	7 067	-239
Амбулаторные посещения / Outpatient visits	4 937	5 110	-173
Терапия метастазов в костях / Bone metastases treatment	60 993	63 124	-2 131
Купирование болевого синдрома / Pain treatment	3 158	3 269	-110
<i>Терапия третьей линии (Кабазитаксел) / Third-line therapy (Cabazitaxel)</i>	710 500	843 030	-132 530
Основная лекарственная терапия / Main pharmacotherapy	615 775	730 636	-114 861
НЯ	21 720	25 772	-4 051
Амбулаторные посещения / Outpatient visits	2 412	2 862	-450
Терапия метастазов в костях / Bone metastases treatment	29 794	35 351	-5 557
Купирование болевого синдрома / Pain treatment	40 800	48 411	-7 610
<i>Паллиативная помощь / Palliative assistance</i>	131 068	174 967	-43 899
Амбулаторные посещения / Outpatient visits	4 086	5 454	-1 368
Терапия метастазов в костях / Bone metastases treatment	50 473	67 379	-16 905
Купирование болевого синдрома / Pain treatment	76 509	102 134	-25 625
<i>Итого / Total</i>	4 787 027	4 868 500	-81 473

За три года расходы бюджета государственной системы здравоохранения России на терапию указанного числа пациентов с использованием энзалутамида составят 31 315,3 млн руб., что на 533,0 млн руб., или на 2% меньше по сравнению с бюджетными расходами на терапию таких пациентов с использованием абиратерона в комбинации с преднизолоном: 31 848,3 млн руб. (таблица 6). Таким образом, различия в бюджетных расходах на терапию больных мКРРПЖ с использованием энзалутамида и абиратерона на федеральном уровне в целом следует признать незначительными.

Анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность»

Как указано в таблице 3, за период трех лет энзалутамид характеризуется несколькими лучшими показателями эффективности терапии как с точки зрения среднего числа месяцев жизни за период

моделирования, так и с точки зрения среднего числа месяцев жизни с поправкой на качество. При этом из таблицы 5 видно, что за период трех лет применение энзалутамида сопряжено с несколько меньшими расходами, по сравнению с абиратероном в комбинации с преднизолоном.

Из этого следует, что на уровне Российской Федерации энзалутамид может быть признан более затратно-эффективным вариантом лечения больных мКРРПЖ, ранее не получавших доцетаксел, по сравнению с абиратероном, так как соотношения «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» для энзалутамида меньше, по сравнению с аналогичными соотношениями для абиратерона (таблица 7). Вместе с тем абсолютные и относительные различия в данных показателях между лекарственными препаратами являются крайне незначительными и составляют 3 643 руб./мес.

Таблица 6. Расходы государственной системы здравоохранения Российской Федерации на терапию мКРРПЖ, млн руб.

Table 6. Healthcare expenditures by the government of the Russian Federation for therapy of mCRPC, million rubles.

Период моделирования / Simulated period	Энзалутамид / Enzalutamide	Абиратерон / Abiraterone	Влияние на бюджет: Энзалутамид – Абиратерон / Impact on the budget: Enzalutamide – Abiraterone
1 год / 1 year	13 886,1	14 579,9	-693,8
2 года / 2 years	24 579,6	25 533,2	-953,6
3 года / 3 years	31 315,3	31 848,3	-533,0

Таблица 7. Анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» для периода наблюдения три года.

Table 7. Cost-effectiveness and cost-utility analyses for a three-year observation period.

Показатель / Parameter	Энзалутамид / Enzalutamide	Абиратерон / Abiraterone	Разница Энзалутамид – Абиратерон / Enzalutamide – Abiraterone Difference
Затраты, руб. / Expenditures, Rub	4 787 027	4 868 500	–81 473
Средняя длительность жизни за период моделирования, мес. / Life months gained during the simulated period, months	28,5	28,4	0,1
Среднее число месяцев жизни, скорректированных на качество, за период моделирования, мес. / Quality-adjusted life months during the simulated period, months	21,8	21,2	0,6
Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб./мес. // Cost/effectiveness ratio (CER), Rub/month	167 894	171 537	–3 643
Соотношение «затраты/полезность» (CUR), руб./мес. // Cost/utility (CUR) ratio, Rub/month	220 007	229 726	–9 719

жизни, или 2% для показателей «затраты/эффективность» и 9719 руб./мес. жизни, или 4% с поправкой на ее качество для показателей «затраты/полезность».

Результаты расчетов для уровня субъектов РФ

Как было показано выше, расходы на энзалутамид и абиратерон доминируют в структуре затрат на терапию мКРРПЖ у пациентов, ранее не получавших химиотерапию. В свою очередь, основным фактором, определяющим величину расходов на терапию энзалутамидом или абиратероном, являются цены на данные лекарственные препараты. Таким образом, реализованный нами автоматический алгоритм учета актуальных цен на энзалутамид и абиратерон в субъектах РФ позволяет учесть большую часть межрегиональных различий в расходах на ведение пациентов с мКРРПЖ.

При использовании базовых значений параметров, определяющих цены на лекарственные препараты и тарифы на оказание медицинской помощи в субъектах РФ, и при учете всех расходов, которые могут быть оценены при помощи разработанного нами калькулятора за период трех лет, применение энзалутамида оказалось ресурсосберегающим вариантом лечения больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, в 58 субъектах РФ. В свою очередь, терапия таких больных с использованием абиратерона в 26 субъектах РФ оказалась менее дорогостоящей, по сравнению с энзалутамидом.

Максимальная разница в расходах наблюдалась в республиках Чечня (применение энзалутамида сопряжено с меньшими расходами по сравнению с абиратероном на 21%), Саха (абиратерон дешевле энзалутамида на 20%), Дагестан (энзалутамид дешевле абиратерона на 17%), Хакасия (энзалутамид дешевле

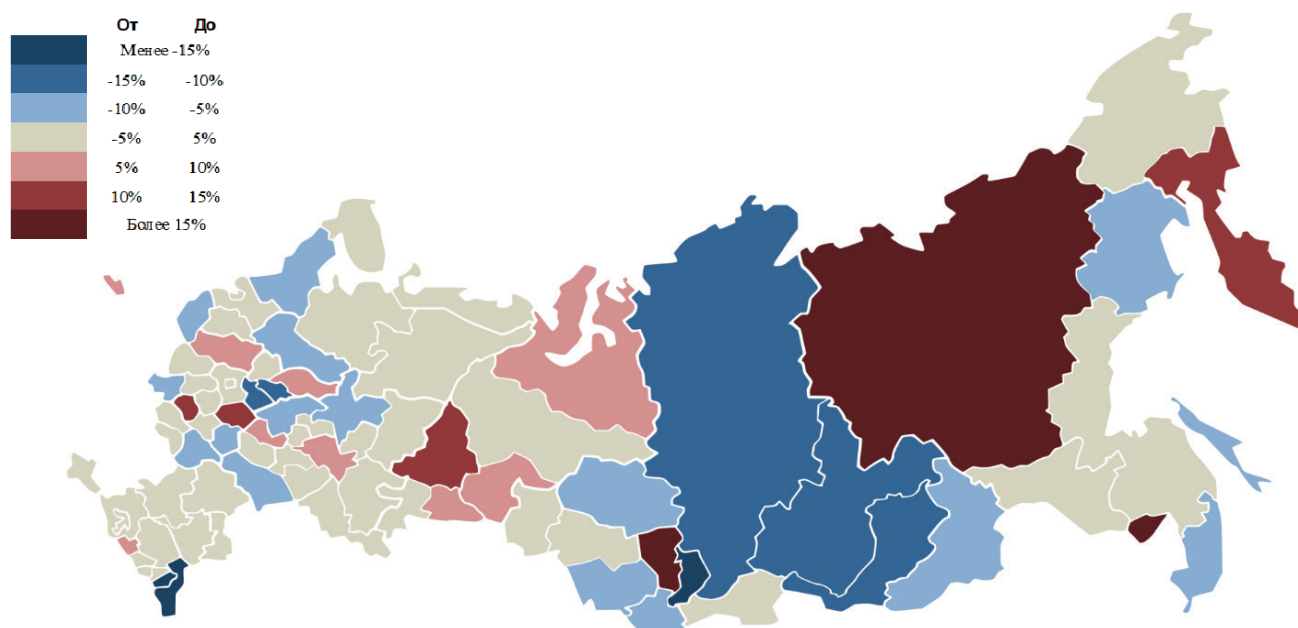


Рисунок 4. Разница в расходах на лечение больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с использованием энзалутамида по сравнению с абиратероном, %.

Примечание. Оттенки синего – энзалутамид дешевле абиратерона более чем на 5%, оттенки красного – абиратерон дешевле энзалутамида более чем на 5%, бежевый – разница в расходах между энзалутамидом и абиратероном составляет менее 5%.

Figure 4. Difference in the treatment costs in chemotherapy-naïve patients with mCRPC when using enzalutamide vs abiraterone, %.

Note. Shades of blue – enzalutamide is less costly than abiraterone by >5%, shades of red – abiraterone is less costly than enzalutamide by >5%, beige – the difference in the costs is <5%.

абиратерона на 16%), Еврейской автономной области (абиратерон дешевле энзалутамида на 18%) и Кемеровской области (абиратерон дешевле энзалутамида на 15%). Еще в 34 субъектах РФ разница в расходах находилась в диапазоне 5-15%. Однако, как и на уровне всей Российской Федерации в целом, в большинстве субъектов РФ (44) различия в расходах между рассматриваемыми вариантами терапии оказались незначительными (в пределах $\pm 5\%$, рисунок 4).

Ограничения калькулятора

В завершение отметим, что при использовании разработанного нами калькулятора следует учитывать ограничения, унаследованные от лежащей в его основе математической модели. Во-первых, данная модель построена с использованием результатов «наивного» сравнения абиратерона и энзалутамида, что может приводить к искажениям вследствие наличия различий в характеристиках пациентов между исследованиями COU-AA-302 [7-9] и PREVAIL [13,14].

Во-вторых, даже в случае отсутствия учета затрат на терапию второй и третьей линии (доцетаксел и кабазитаксел, соответственно), моделирование общей выживаемости пациентов на энзалутамиде и абиратероне осуществляется в предположении использования данных лекарственных препаратов, так как в исследованиях COU-AA-302 [7-9] и PREVAIL [13,14], которые положены в основу модели, пациенты получали вторую и последующую линию терапии.

В-третьих, калькулятор в полной мере возможно использовать только в тех субъектах Российской Федерации, где оплата стацио-

нарной медицинской помощи осуществляется на основе модели КСГ; во всех остальных субъектах РФ учесть расходы на применение доцетаксела, кабазитаксела, а также на лечение НЯ, возникающих на их фоне, с использованием данного калькулятора невозможно.

Заключение / Conclusion

1. С учетом актуальных на момент проведения исследования (декабрь 2018 г.) цен на лекарственные препараты, стоимость месяца терапии с использованием энзалутамида в среднем по России составляет 192 545 руб., что на 11 538 руб. (6%) дешевле месяца терапии абиратероном: 204 083 руб.

2. Прямые медицинские расходы в расчете на одного больного МКРПЖ, ранее не получавшего доцетаксел и приступающего к терапии энзалутамидом, в среднем по России составляют 4 787 тыс. руб. за три года, что на 81 тыс. руб. (2%) меньше, по сравнению со случаем использования абиратерона.

3. В отдельных субъектах РФ наблюдаются существенные различия в прямых медицинских расходах на ведение пациентов с использованием энзалутамида и абиратерона, которые в основном объясняются различиями в ценах данных лекарственных препаратов. При учете актуальных региональных цен применение энзалутамида оказалось дешевле применения абиратерона в 58 субъектах РФ, а применение абиратерона оказалось дешевле применения энзалутамида в 26 субъектах РФ. Однако в большинстве субъектов РФ (44) разница в расходах на ведение пациентов с использованием данных лекарственных препаратов оказалась незначительной и составила менее 5%.

Литература:

1. Смертность населения по причинам смерти в 2017 году. Росстат. [Электронный ресурс] URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls Дата обращения: 05.10.2018.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. 2018; 250 с.
3. Клинические рекомендации: рак предстательной железы. Ассоциация онкологов России. [Электронный ресурс] URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_predstatelnoy_zhelezy.pdf. Дата обращения: 05.10.2018.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата КСО-ФИГО. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ca833164-d533-4dae-8b94-d6fdee7465d9&t=. Дата обращения: 05.10.2018.
5. Tannock I. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (15): 1502-1512.
6. De Bono J. S. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010; 376 (9747): 1147-1154.
7. Ryan C. J. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (2): 138-148.
8. Rathkopf D. E. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior 34 chemotherapy (COU-AA-302). *European urology*. 2014; 66 (5): 815- 825.
9. Ryan C. J. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA- 302): final overall

survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015; 16 (2): 152-160.

10. De Bono J. S. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364 (21): 1995-2005.

11. Fizazi K. 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. *The lancet oncology*. 2012; 13 (10): 983-992.

12. Scher H. I. et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (13): 1187-1197.

13. Beer T. M. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371 (5): 424-433.

14. Beer T. M. et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European Urology*. 2017; 71 (2): 151-154.

15. Колбин А. С., Курылев А. А., Павлыш А. В. Сравнительная клинко-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при раке предстательной железы по результатам клинических исследований и данных реальной практики. *Качественная клиническая практика*. 2015; 1: 18-31.

16. 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.

17. 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. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86>.

18. 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): 11-20.

19. 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; 3 (33): 62-74.

References:

1. Mortality by causes of death in 2017. Rosstat (in Russian). [Electronic resource] URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls. Accessed: 05.10.2018.

2. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow. 2018; 250 s. (in Russian).

3. Clinical recommendations: prostate cancer. Association of Oncologists of Russia (in Russian). [Electronic resource] URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_predstatelnoy_zhelezy.pdf. Accessed: 05.10.2018.

4. Instructions for the medical use of the drug KSOFIGO. State register of medicines (in Russian). [Electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ca833164-d533-4dae-8b94-d6fdee7465d9&t=. Accessed: 05.10.2018.

5. Tannock I. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (15): 1502-1512.

6. De Bono J. S. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010; 376 (9747): 1147-1154.

7. Ryan C. J. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (2): 138-148.

8. Rathkopf D. E. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior 34 chemotherapy (COU-AA-302). *European urology*. 2014; 66 (5): 815- 825.

9. Ryan C. J. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015; 16 (2): 152-160.

10. De Bono J. S. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364 (21): 1995-2005.

11. Fizazi K. 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. *The lancet oncology*. 2012; 13 (10): 983-992.

20. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 3 квартал 2017 г.). ФАС России. [Электронный ресурс] URL: <https://fas.gov.ru/documents/665519>. Дата обращения: 06.10.2018.

21. Kirby M., Hirst C., Crawford E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2011; 65 (11): 1180-1192.

12. Scher H. I. et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (13): 1187-1197.

13. Beer T. M. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371 (5): 424-433.

14. Beer T. M. et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European Urology*. 2017; 71 (2): 151-154.

15. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Pavlysh A. V. Comparison of clinical-economic evaluation of cabazitaxel and abiraterone for prostate cancer based on the results of clinical trials and real world data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2015; (1): 18-31 (In Russian).

16. Avksentyev N. A., Derkach E. V. Pharmacoeconomic analysis of abiraterone for treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2016; 25 (3): 54-67 (In Russian).

17. Avksentyev N. A., Frolov M. Y., Makarov A. S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017; 13 (3): 76-86. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86>.

18. Mazina N. K., Mazin P. V. Comparative pharmaco-economic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer patients. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / Farmakoekonomika. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2017; 10 (3): 12-21. (In Russian). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.3.012-021>.

19. Avksentyev 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. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2018; 3 (33): 62-74.

20. Data on the limits of wholesale mark-ups and the limits of retail mark-ups on the prices of vital and essential drugs established in the constituent entities of the Russian Federation (data for the 3rd quarter of 2017) (in Russian). FAS Russia. [Electronic resource] URL: <https://fas.gov.ru/documents/665519>. Accessed: 06.10.2018.

21. Kirby M., Hirst C., Crawford E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2011; 65 (11): 1180-1192.

Информация об авторах:

Авксентьев Николай Александрович – советник Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. E-mail: na@nifi.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-989X>; Researcher ID: O-5364-2018; Scopus Author ID: 57197865322.

Макаров Александр Сергеевич – научный сотрудник МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: alex@makarov.su.

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, исполнительный директор МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: mufrolov66@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-989X>; Researcher ID: O-5364-2018; Scopus Author ID: 57197865322.

About the authors:

Nikolay A. Avxentyev – Adviser at the Research Financial Institution of the Ministry of Finance; Research Fellow at the Institute of Social Analysis and Forecast of the Russian Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: na@nifi.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-989X>; Researcher ID: O-5364-2018; Scopus Author ID: 57197865322.

Alexander S. Makarov – Research Fellow at the Interregional Association of Clinical Pharmacologists; E-mail: alex@makarov.su.

Maxim Yu. Frolov – MD, PhD, Assistant Professor at the Department of Clinical Pharmacology, Volgograd National Medical University; Executive Director at the Interregional Association of Clinical Pharmacologists; E-mail: mufrolov66@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-989X>; Researcher ID: O-5364-2018; Scopus Author ID: 57197865322.