



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.015>



Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Семёнов А.В.², Семёнов С.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая позиция даролутамида в лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, редактирование статьи; Семёнов А.В. – написание текста статьи, редактирование статьи; Семёнов С.А. – редактирование статьи.

Подана: 12.02.2024

Принята: 20.03.2024

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы у мужчин. РПЖ зависит от наличия андрогенов и реагирует на подавление активности андрогенных рецепторов. Подходами к ведению пациентов с неметастатическим РПЖ (нмРПЖ), рекомендованными в клинической практике, являются активное наблюдение, радикальная простатэктомия, лучевая терапия (дистанционная, брахитерапия), андроген-депривационная терапия и выжидательная тактика. Выбор метода осуществляется индивидуально, в соответствии с группой риска, наличием сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительностью жизни, расчетным риском поражения регионарных лимфоузлов, объемом предстательной железы и наличием симптомов. До недавнего времени основным методом лечения неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмКРРПЖ) являлось продолжение начатой ранее гормональной терапии. Применение перорального ингибитора андрогеновых рецепторов (ИАР) 2-го поколения даролутамида значительно улучшило показатель выживаемости без метастазирования и общей выживаемости у мужчин с нмКРРПЖ. Проведено фармакоэкономическое исследование экономической целесообразности применения даролутамида в лечении пациентов с нмКРРПЖ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, Нубека® (даролутамид), рандомизированные контролируемые клинические исследования, анализ минимизации затрат, анализ «затраты – полезность», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Semenov A.², Semenov S.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies,
Informatization, Management and Health Economics, Minsk, Belarus

³ N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Position of Darolutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, editing of the article; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, editing of the article; Semenov A. – writing the text of the article, editing the article; Semenov S. – editing the article.

Submitted: 12.02.2024

Accepted: 20.03.2024

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most common genitourinary tumour in men. RPJ is androgen-dependent and responds to suppression of androgen receptor activity. The approaches to the management of patients with non-metastatic RPF (nmRF) recommended in clinical practice are active surveillance, radical prostatectomy, radiotherapy (remote, brachytherapy), androgen-deprivation therapy and a wait-and-see approach. The choice of method is individualised according to risk group, presence of comorbidities, life expectancy, estimated risk of regional lymph node involvement, prostate volume and symptoms. Until recently, the mainstay of treatment for non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) was continuation of previously initiated hormonal therapy. The use of the 2nd generation oral androgen receptor inhibitor (ARI) darolutamide significantly improved metastasis-free survival and overall survival in men with nmCRPC. A pharmacoeconomic study of the economic feasibility of darolutamide in the treatment of patients with nmCRPC in the health care system of the Republic of Belarus was conducted.

Keywords: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, Nubeca® (darolutamide), randomised controlled clinical trials, cost-minimisation analysis, cost-benefit analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко, наибольшее число заболевших приходится на возраст 50–70 лет [1]. За период 2011–2020 гг. показатели заболеваемости РПЖ в Республике Беларусь увеличились с 71,3 на 100 тыс. мужского населения в 2011 г. до 111,0 в 2019 г., в 2020 г. отмечено некоторое снижение показателей заболеваемости РПЖ,

что связано с пандемией COVID-19 (80,2 на 100 тыс. мужского населения). Увеличение заболеваемости обусловлено широким внедрением в практику ПСА-теста, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. Таким образом, РПЖ является актуальной проблемой современной онкоурологии в Республике Беларусь.

Выбор тактики лечения РПЖ зависит от стадии заболевания, риска прогрессирования и ожидаемой продолжительности жизни пациента. Наиболее распространенным методом лечения на ранних стадиях заболевания является радикальная простатэктомия или лучевая терапия [2]. Однако радикальное лечение пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ, включающее хирургическое и лучевое, зачастую не приводит к излечению ряда пациентов от данной патологии, особенно в когорте с высоким риском прогрессирования заболевания, при этом риск развития биохимического рецидива в этой группе пациентов может достигать 40–60% [2]. В случае возникновения биохимического рецидива заболевания большинство пациентов будут нуждаться в проведении длительной андроген-депривационной терапии (АДТ), направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Несмотря на то, что почти все пациенты первоначально имеют ответ на АДТ, у большинства из них в конечном итоге развивается кастрационно-рефрактерный (или резистентный) РПЖ (КРРПЖ), определяемый как повышение уровня ПСА, несмотря на постоянную АДТ [3]. У части этих пациентов при отсутствии признаков радиологического прогрессирования заболевания при длительной кастрационной терапии со временем развивается нмКРРПЖ при отсутствии метастазов. Необходимо отметить, что существует небольшая субпопуляция пациентов, которые не получают радикального лечения по поводу первичного нмРПЖ – им сразу назначается кастрационная терапия, и заболевание постепенно переходит в нмКРРПЖ. нмКРРПЖ – проблема, с которой онкоурологи все чаще встречаются в клинической практике.

В большинстве случаев нмКРРПЖ прогрессирует в мКРРПЖ, что ассоциировано со значительным снижением общей выживаемости. Медиана выживаемости пациентов на этой стадии развития болезни в различных прогностических подгруппах составляет 20–35 мес. (несмотря на значительные успехи в лечении мКРРПЖ) [4–6].

Диагностические критерии нмКРРПЖ: кастрационный уровень тестостерона (менее 20 нг/дл, или менее 0,7 нмоль/л); биохимическое прогрессирование по определению Рабочей группы по раку простаты (PCWG) или Американской урологической ассоциации (AUA) – время удвоения ПСА в течение 10 мес. и менее; отсутствие метастазов при скинтиграфии костей и КТ [7–9].

Очень важно выделить пациентов, у которых отмечается время удвоения ПСА в течение 10 мес. и менее – именно этот показатель является порогом, после которого риск метастазирования и смерти при РПЖ увеличивается [10]. Алексеев Б.Я. и др. (2022) в многоцентровом неинтервенционном эпидемиологическом исследовании (191 пациент с нмКРРПЖ, средний возраст 74,3 (55–91) года) изучили клинический и демографический профиль пациентов в России с оценкой времени прогрессирования до стадии М1 в условиях повседневной медицинской практики. Медиана времени от диагностики РПЖ до развития кастрационной резистентности (постановки диагноза нмКРРПЖ) составила 75 мес. Надир ПСА (в среднем 0,37 нг/мл) достигался через 15 мес. терапии РПЖ (медиана времени). Время удвоения ПСА в большинстве случаев (47,6%; 91/191) было менее 6 мес., у 18,8% (36/191) пациентов зарегистрировано время удвоения ПСА более 10 мес. [11].

У пациентов со временем удвоения ПСА менее 6 мес. отмечался наиболее высокий риск развития костных метастазов [12]. Время удвоения ПСА более 8 мес. ассоциировано с меньшей выживаемостью без костных метастазов [13], а при времени удвоения ПСА менее 10 мес. требуется внедрение новых лекарственных опций для повышения общей выживаемости и срока жизни без прогрессирования [14, 15].

Увеличение периода до появления отдаленных метастазов является основной задачей лечения пациентов с нмКРРПЖ, что транслируется в увеличение общей выживаемости и продление периода до возникновения костных осложнений, а значит, и более длительное сохранение качества жизни. Кроме того, по мере перехода пациентов с нмКРРПЖ на мКРРПЖ отмечается увеличение финансовых затрат [16].

До недавнего времени пациентам с нмКРРПЖ рекомендовали продолжение АДТ или активное наблюдение (мониторинг уровня ПСА) с целью выявления биохимического прогрессирования заболевания [17]. Современные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с нмКРРПЖ, рассматривают это заболевание как повод к назначению максимальной андрогенной блокады нового формата – кастрации в сочетании с антиандрогенами 2-го поколения [18]. Такая тактика ведения пациентов связана с тем, что, помимо привычных механизмов развития рефрактерности к проводимому противоопухолевому лечению, андрогенная депривация стимулирует приобретение опухолевой клеткой способности к эндокринному синтезу андрогенов. Кроме того, в данном случае происходит амплификация андрогенных рецепторов и их мутации, позволяющая рецепторам возбуждаться при соединении со следовыми количествами андрогенов, а также другими веществами, которые даже по строению не имеют ничего общего со стероидами. Это так называемый кос-сигналинг. Также следует учитывать возможность появления так называемых сплайс-вариантов андрогенных рецепторов, которые, теряя акцептирующую верхушку, постоянно находятся в возбужденном состоянии. Все эти события, связанные с андрогенной осью передачи сигнала, приводят к развитию рефрактерности к АДТ.

У мужчин с КРРПЖ синтез андрогенов происходит не только в яичках и надпочечниках, но и в клетках опухоли. При этом андрогенная депривация блокирует синтез андрогенов только в яичках. Антиандрогены 2-го поколения подавляют связывание избытка андрогенов с рецепторами, и эффективность андрогенной депривации в сочетании с антиандрогенами 2-го поколения доказана в рандомизированных исследованиях. К классу нестероидных антиандрогенов 2-го поколения относятся 3 препарата – энзалутамид, апалутамид и даролутамид. Все 3 препарата показали увеличение медианы выживаемости без метастазов по сравнению с контрольной группой [19–21]. Финальный анализ исследования ARAMIS также показал, что применение даролутамида у пациентов с нмКРРПЖ приводит к снижению риска прогрессирования боли на 35% по сравнению с плацебо, а также риска развития симптоматических скелетных поражений на 52% [22]. В исследованиях SPARTAN и PROSPER снижение риска симптоматических скелетных поражений под влиянием соответственно апалутамида и энзалутамида не изучалось [20, 21].

На основании обзора научной литературы, определяющей анализ и эффективность затрат, было установлено, что апалутамид, даролутамид и энзалутамид продемонстрировали аналогичные результаты по сравнению с одной только АДТ и были признаны экономически эффективными методами лечения нмКРРПЖ [16].

Даролутамид – это новый нестероидный антиандроген 2-го поколения, показавший в рамках клинических исследований крайне высокую аффинность не только к андрогенным рецепторам дикого типа, но и к мутантным рецепторам, в том числе при мутациях, ассоциированных с резистентностью к энзалутамиду и апалутамиду [23].

В последних публикациях по оценке клинической эффективности нестероидных антагонистов андрогеновых рецепторов (энзалутамида, апалутамида и даролутамида) обсуждаются вопросы перекрестной резистентности к терапии, нацеленной на андрогенные рецепторы [24]. Поскольку даролутамид имеет химическую структуру, отличную от других нестероидных антиандрогенов, он может быть эффективен у пациентов с нмКРРПЖ, резистентных к энзалутамиду или апалутамиду. Fujimoto S. et al. (2022) оценили эффективность перехода на даролутамид у пациентов с нмКРРПЖ: 9 пациентов с нмКРРПЖ, у которых наблюдалось биохимическое прогрессирование на фоне приема энзалутамида или апалутамида, перешли на даролутамид. Пять пациентов (55,5%) имели снижение уровня ПСА >50% после начала применения даролутамида при среднем снижении уровня ПСА на 73%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес. Переход с энзалутамида или апалутамида на даролутамид может быть эффективным при нмКРРПЖ (хотя необходима валидация в крупномасштабной когорте пациентов для подтверждения полученных данных) [24].

Даролутамид был изучен в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ARAMIS (РККИ ARAMIS). Даролутамид в комбинации с АДТ сравнивался с АДТ и плацебо в РККИ 3-й фазы, включившем 1509 пациентов с нмКРРПЖ с временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. Пациентов стратифицировали по времени удвоения ПСА (≤ 6 vs >6 мес.) и применению остеомодифицирующих агентов, после чего рандомизировали в соотношении 2:1 на терапию даролутамидом (1200 мг/сут) или плацебо на фоне продолжающейся андрогенной депривации. Введение в схему лечения даролутамида обеспечивало значимое преимущество MFS по сравнению с плацебо (медиана 40,4 и 18,4 мес. соответственно (HR 0,41; 95% CI 0,34–0,50); $p < 0,001$), при этом увеличение данного показателя отмечалось во всех подгруппах пациентов, независимо от ПСА и времени удвоения ПСА, суммы Глисона и наличия регионарных метастазов [22]. Даролутамид достоверно увеличивал общую выживаемость (ОВ) пациентов с нмКРРПЖ группы высокого риска по сравнению с АДТ и плацебо (медианы в группах исследования не достигнуты, 3-летняя ОВ 83 и 77% соответственно (HR 0,69; 95% CI 0,53–0,88); $p = 0,003$). Также в исследовании было продемонстрировано преимущество даролутамида перед плацебо в отношении ряда других вторичных конечных точек, включая время до прогрессирования (медиана 36,8 и 14,8 мес. (HR 0,38; 95% CI 0,32–0,45); $p < 0,001$), время до прогрессирования ПСА (медиана 33,2 и 7,3 мес. (HR 0,13; 95% CI 0,11–0,16); $p < 0,001$), время до прогрессирования боли (медиана 40,3 и 25,4 мес. (HR 0,65; 95% CI 0,53–0,79); $p < 0,001$), время до первого скелетного осложнения (медиана в группах не достигнута (HR 0,43; 95% CI 0,22–0,84); $p < 0,005$), время до химиотерапии (медиана не достигнута и 38,2 мес. (HR 0,43; 95% CI 0,31–0,60); $p < 0,001$), время до последующей противоопухолевой терапии (медиана не достигнута и 44 мес. (HR 0,36; 95% CI 0,27–0,48) и время до 1-й инвазивной процедуры по поводу РПЖ (медиана не достигнута и 34 мес. (HR 0,42; 95% CI 0,28–0,62) [22]. Профиль безопасности даролутамида в регистрационном исследовании оказался

благоприятным: частота любых нежелательных явлений составила 85,7% (по сравнению с 79,2% в группе плацебо), включая токсичность 3–4-й степени тяжести у 26,3% пациентов (по сравнению с 21,8% в группе плацебо). Отмена терапии в связи с непереносимой токсичностью потребовалась 8,9% пациентов в экспериментальной и 8,7% – в контрольной группе. При этом профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы в группах исследования [22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе результатов фармакоэкономического исследования оценить целесообразность применения лекарственного препарата Нубека* (даролутамид) для лечения пациентов с нмКРППЖ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ минимизации затрат, анализ «затраты – полезность», анализ влияния на бюджет с учетом данных систематического обзора о применении лекарственного препарата Нубека* (даролутамид) для лечения пациентов с нмКРППЖ.

Анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что 2 или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства.

При проведении анализа используются формулы (1) или (2):

$$CMA=DC1-DC2, \quad (1)$$

$$CMA=(DC1+IC1)-(DC2+IC2), \quad (2)$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 и IC1 – прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода;

DC2 и IC2 – прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода.

При проведении анализа «затраты – полезность» используется формула

$$CUR=DC/U_t,$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (т. е. стоимость единицы полезности; в качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество QALYs);

DC – прямые затраты;

U_t – утилитарность (полезность) метода лечения.

В анализе «затраты – полезность» в качестве критерия полезности использован показатель года сохраненной качественной жизни QALY.

Использование анализа влияния на бюджет позволяет предположить, каким образом изменение применяемых ЛП повлияет на затраты на лечение данного заболевания.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ минимизации затрат

Для проведения анализа минимизации затрат изучен действующий на момент фармакоэкономического исследования РФЛС Республики Беларусь на предмет наличия препаратов, имеющих сопоставимые с даролутамидом показания к медицинскому применению [25]. Установлено, что в фармакологическую подгруппу L02BB – антиандрогены – включен энзалутамид, который показан в том числе пациентам с нмКРРПЖ с высоким риском прогрессирования [26].

Анализ минимизации затрат показал, что стоимость сопоставимого по времени курса лечения (1 мес.) даролутамидом меньше, чем энзалутамидом. Так, стоимость сопоставимого по времени курса лечения (месяц) даролутамидом на 431,31 бел. руб. дешевле стоимости курса лечения энзалутамидом при включении в анализ стоимости энзалутамида по данным «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2022 г.» и на 1991,86 бел. руб. дешевле стоимости энзалутамида при включении в анализ стоимости энзалутамида по данным РФЛС на 2022 г. (<http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza>).

Анализ «затраты – полезность»

На основании результатов РККИ ARAMIS построена базовая модель ведения пациента с нмКРРПЖ: на протяжении 40,4 мес. (время без метастазов) пациент получает таблетки даролутамид в дозе 600 мг 2 раза в сутки в сочетании с АДТ [27] (лейпрорелин (лиофилизат для приготовления п/к введения 45 мг 1 раз в 6 мес.); трипторелин (лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения) 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели; дегареликс (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), начальная доза 240 мг п/к, затем 80 мг через месяц после начальной дозы ежемесячно.

Первая технология сравнения подразумевала прием пациентом АДТ на протяжении 18,4 мес. (время без метастазов, по результатам РККИ ARAMIS, ветвь АДТ+плацебо) [27], после чего пациент переходил в стадию мКРРПЖ и получал 1-ю линию терапии на протяжении еще 22 мес. – периода, сопоставимого с терапией даролутамидом, до времени прогрессирования метастазов (полное время наблюдения за пациентом 40,4 мес.).

АДТ включала: лейпрорелин (лиофилизат для приготовления п/к введения 45 мг 1 раз в 6 мес.); трипторелин (лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения) 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели; дегареликс (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), начальная доза 240 мг п/к, затем 80 мг через месяц после начальной дозы ежемесячно.

Лечение мКРРПЖ включало только 1-ю линию терапии: абиратерона ацетат (таблетки 250 мг) по 4 таблетки вместе с низкими дозами преднизолона 5 мг в сутки ежедневно; энзалутамид (капсулы 40 мг) по 4 капсулы ежедневно; доцетаксел (концентрат для приготовления раствора для инъекций) в/в 1 раз в 3 недели: 75 мг/м² одновременно с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки.

Вторая технология сравнения подразумевала прием пациентом капсулы энзалутамида в дозе 160 мг в сутки в сочетании с АДТ на протяжении 36,6 мес. (время без метастазов по результатам РККИ PROSPER) [20], в дальнейшем пациент переходит на 2-ю линию терапии мКРРПЖ на протяжении 3,8 мес. – периода, сопоставимого с терапией даролутамидом, до времени прогрессирования метастазов (полное время наблюдения за пациентом 40,4 мес.).

АДТ включала: лейпрорелин (лиофилизат для приготовления п/к введения 45 мг 1 раз в 6 мес.); трипторелин (лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения) 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели; дегареликс (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), начальная доза – 240 мг п/к, затем 80 мг через месяц после начальной дозы ежемесячно.

Лечение мКРРПЖ включало 2-ю линию терапии: кабазитаксел (концентрат для инфузий) в/в 25 мг/м² каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг ежедневно или олапариб (таблетки 150 мг) в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки.

В базовой модели и в технологиях сравнения учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на ЛП) и антиандрогенная терапия рассматривалась как непрерывная.

Значения полезности состояния здоровья у пациентов с нмКРРПЖ и мКРРПЖ были оценены по ответам опросника EQ-5D-3L, собранным в РККИ ARAMIS [19]. Для пациентов с нмКРРПЖ показатель качества жизни принят 0,815 при любой схеме лечения нмКРРПЖ (АДТ+даролутамид, АДТ+энзалутамид, АДТ); для пациентов с мКРРПЖ показатель качества жизни принят 0,751 (при любой схеме 1-й или 2-й линии терапии) [28]. Принято допущение – показатель полезности не изменялся на всем протяжении терапии нмКРРПЖ или мКРРПЖ. Изменение полезности вследствие нежелательных явлений не учитывалось.

Результаты расчета показателя затраты/полезность (cost/utility ratio – CUR) для базовой модели показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни в базовой модели – в случае комбинации даролутамида с трипторелином (АДТ) (в среднем 105 407 бел. руб.).

Результаты расчета показателя CUR для 1-й модели технологии сравнения показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни в 1-й модели технологии сравнения – в случае включения дегареликса в АДТ, а энзалутамида в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 76 568 бел. руб.), наименьшая – в случае включения лейпрорелина в АДТ, а доцетаксела в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 2 468 бел. руб.).

Результаты расчета показателя CUR для 2-й модели технологии сравнения показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни во 2-й модели технологии сравнения – в случае включения трипторелина (АДТ) с энзалутамидом в схему лечения нмКРРПЖ, а олапариба для лечения мКРРПЖ (в среднем 147 795 бел. руб.), наименьшая – в случае комбинации лейпрорелина (АДТ) с энзалутамидом в схему лечения нмКРРПЖ, а кабазитаксела в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 130 062 бел. руб.).

Средние показатели стоимости года сохраненной качественной жизни для разных моделей, включенных в фармакоэкономическое исследование, выявили, что стоимость года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с даролутамидом на 34 450 бел. руб.

дешевле стоимости года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с энзалутамидом.

В связи с тем, что энзалутамид входит только в 1-ю и 2-ю модель технологии сравнения, анализ чувствительности проведен только для этих технологий. Результаты расчета показателя CUR для 1-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни в 1-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида будет в случае включения дегареликса в АДТ, а энзалутамида в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 63 300 бел. руб.), наименьшая – в случае включения лейпрорелина в АДТ, а доцетаксела в схему лечения мКРРПЖ (в среднем 24 68 бел. руб.).

Результаты расчета показателя CUR для 2-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида показали, что наибольшая стоимость года сохраненной жизни во 2-й модели технологии сравнения при изменении стоимости энзалутамида будет в случае включения трипторелина (АДТ) с энзалутамидом в схему лечения нмКРРПЖ, а олапариба для лечения мКРРПЖ (в среднем 126 485 бел. руб.), наименьшая – в случае комбинации лейпрорелина (АДТ) с энзалутамидом в схеме лечения нмКРРПЖ, а кабазитаксела в схеме лечения мКРРПЖ (в среднем 108 752 бел. руб.).

Средние значения рассчитанных показателей стоимости года сохраненной качественной жизни для разных моделей, включенных в фармакоэкономическое исследование, при изменении стоимости энзалутамида показали, что стоимость года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с даролутамидом на 13 140 бел. руб. дешевле стоимости года сохраненной качественной жизни в случае лечения пациента с нмКРРПЖ комбинированной терапией АДТ с энзалутамидом.

Расчет целевой популяции и анализ влияния на бюджет

В 2020 г., по данным Белорусского канцер-регистра, число зарегистрированных случаев РПЖ составило 3 477 человек. Совершенствование методов диагностики и внедрение в широкую клиническую практику оценки уровня ПСА привели к постепенной миграции стадии первичного РПЖ в сторону неметастатических форм заболевания, составляющих до 80% всех впервые диагностированных случаев данной опухоли [29]. Приблизительно у трети пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, гормонотерапии или брахитерапии, в процессе дальнейшего наблюдения развивается прогрессирование опухолевого процесса, в том числе местный рецидив РПЖ [30]. Пациентам с местным рецидивом опухоли возможно проведение спасительного локального лечения, после завершения которого в течение 5 лет дальнейшее прогрессирование диагностируется в 15% случаев [9]. Именно эта категория лиц составляет большую часть пациентов с нмКРРПЖ, являющихся кандидатами для системной противоопухолевой терапии. По результатам РКИ ARAMIS, доля пациентов, которые прекратили прием даролутамида из-за тяжелых нежелательных явлений, составила 8,9% [22]. Таким образом, из 3 477 зарегистрированных пациентов с РПЖ количество пациентов, нуждающихся в назначении даролутамида, составит 76 человек.

В случае назначения ингибиторов андрогеновых рецепторов 2-го поколения (даролутамида или энзалутамида) целевой популяции пациентов с нмКРПЖ (76 человек) рассчитана стоимость 1 месяца лечения. Стоимость лечения даролутамидом на 32 779 бел. руб. дешевле лечения энзалутамидом с учетом стоимости энзалутамида по данным «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2022 г.» и на 151 382 бел. руб. дешевле лечения энзалутамидом с учетом стоимости энзалутамида по данным РФЛС на 2022 г.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте современной эффективной и безопасной терапии нмКРРПЖ интерес представляют нестероидные антиандрогены нового поколения. Комбинация АДТ с антиандрогенами нового поколения – апалутамидом, энзалутамидом и даролутамидом – изучалась в 3 сходных по дизайну крупных РКИИ 3-й фазы SPARTAN (n=1207), PROSPER (n=1401) и ARAMIS (n=1509) соответственно. Результаты всех РКИИ продемонстрировали клиническую эффективность антиандрогенных препаратов в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессии у пациентов с нмКРРПЖ. Проведенный комплексный фармакоэкономический анализ установил, что применение ЛП Нубека® (даролутамид) для лечения пациентов с нмКРРПЖ экономически более целесообразно в сравнении с терапией энзалутамидом.

На момент публикации оба препарата из линейки ингибиторов андрогеновых рецепторов нового поколения даролутамид и энзалутамид внесены в Республиканский формуляр Республики Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- The All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia", the All-Russian public organization "Russian Society of Oncurologists", the All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", etc. Prostate cancer. Clinical recommendations. Available at: https://oncologysociation.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_predstatelnoj_gelezi.pdf (accessed 06.02.2023). (in Russian)
- Alekseev B.YA., Krashennnikov A.A., Nyushko K.M., et al. Surgical treatment of prostate cancer patients with a high risk of progression: long-term oncological results and prognostic factors. *Oncourology*. 2020;16(4):99–111. (in Russian)
- Gillissen S., Attard G., Beer T.M., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur. Urol.* 2020;77(4):508–547.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The N. Engl. J. of Med.* 2014;371(5):424–433.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The N. Engl. J. of Med.* 2013;368(2):138–148.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2004;351(15):1502–1512.
- AUA 2022: AUA Guidelines: Localized prostate cancer. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/2022-annual-meeting/aua-2022-prostate-cancer/> 137154-2022-aia-guidelines-localized-prostate-cancer.html (accessed 06.02.2023).
- Italiano A., Ortolano C., Oudard S., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2009;55(6):1368–1375.
- Henríquez I., Spratt D., Gómez-Iruriaga A., et al. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: novel agents to treat a lethal disease. *World J. of Clin. Oncol.* 2021;12(1):6–12.
- Smith M.R., Saad F., Oudard S., et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J. of Clin. Oncol.* 2013;31(30):3800–3806.
- Alekseev B.YA., Nyushko K.M., Gafanov R.A., et al. Epidemiology and natural course of metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian population. *Oncourology*. 2022;18(2):111–122. (in Russian)
- Smith M.R., Cook R., Lee K.A., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077–2085.
- Liede A., Arellano J., Hechmati G., et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2013 ASCO Annual meeting 1: Abstr. *J. of Clin. Oncol.* 2013;31(15, suppl.). doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
- Howard L.E., Moreira D.M., Hoedt A. De, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5B):E80–E86.

15. Milecki P, Antczak A., Martenka P., et al. What is the possible role of PSA doubling time (PSADT) and PSA velocity (PSAV) in the decision-making process to initiate salvage radiotherapy following radical prostatectomy in patients with prostate cancer? *Cent. European J. of Urol.* 2011;64(2):67–70.
16. Yanev I., Gatete J. Jr., Aprikian A.G., et al. The health economics of metastatic hormone-sensitive and non-metastatic castration-resistant prostate cancer – a systematic literature review with application to the Canadian context. *Curr. Oncol.* 2022;29(5):3393–3424.
17. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K., et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline amendment 2018. *The J. of Urol.* 2018;200(6):1264–1272.
18. Clinical recommendations of the European Association of Urologists 2020. Moscow: Buki Vedi. Available at: https://img-cdn.tinkoffjournal.ru/-/kr-eau_2020_razblokirovan-1.pdf (accessed 06.02.2023). (in Russian)
19. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2019;380(13):1235–1246.
20. Hussain M., Fizazi K., Saad F., et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (MO CRPC). 2018 Genitourinary cancers symposium: Meeting Abstr. *J. of Clin. Oncol.* 2018;36(6, suppl. 3):3.
21. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2018;378(15):1408–1418.
22. Evans C.P., Higano C.S., Keane T., et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2016;70(4):675–683.
23. Kaprin A.D., Ivanov S.A., Karyakin O.B., et al. Life-saving high-power brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Oncourology.* 2020;16(4):112–119.
24. Fujimoto S., Fujita K., Nishimoto M., et al. Sequential therapy with darolutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer resistant to enzalutamide or apalutamide. *Cancer Med.* 2022. doi: 10.1002/cam4.5189
25. General characteristics of the drug. Nubuck, 300 mg, film-coated tablets: Approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus, March 25, 2022, No. 397. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10887_20_s.pdf (accessed 06.02.2023). (in Russian)
26. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Practical recommendations for the drug treatment of prostate cancer. *Malignant tumors.* 2020;10(3, Special issue. 2–1):556–572. (in Russian)
27. Hussain M., Fizazi K., Saad F., et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *The N. Engl. J. of Med.* 2018;378(26):2465–2474.
28. Ming J., Wu Y., Han R., et al. Cost-utility analysis of darolutamide combined with androgen deprivation therapy for patients with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer in China. *Adv. in Ther.* 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02389-7
29. Hugosson J., Roobol M.J., Månsson M., et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2019;76(1):43–51.
30. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur. Urol.* 2007;51(5):1175–1184.