

Эффективность затрат на лечение абиратероном пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом

А.В. Рудакова¹, Д.О. Мешков², С.В. Мишугин³

¹Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия;
²ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья» РАМН, Москва;
³ГКБ № 57, Москва

Контакты: Алла Всеволодовна Рудакова rudakova_a@mail.ru

Введение. Терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) является серьезной проблемой, требующей существенных затрат системы здравоохранения.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на лечение абиратероном пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее получавших химиотерапию (ХТ) доцетакселом, в условиях бюджетного здравоохранения Российской Федерации.

Материалы и методы. Использовано марковское моделирование на основе рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы COU-AA-301. Анализ проводился на период дожития 70-летних пациентов. Цена абиратерона соответствовала результатам аукционов за 2013 г.

Результаты. Терапия абиратероном пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни в среднем на 4,6 мес, а продолжительности жизни без прогрессирования — на 2,0 мес. При этом затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни составят около 3,60 млн руб., а в расчете на добавленный 1 год качественной жизни (QALY — quality adjusted life year) — около 5,45 млн руб.

Выводы. Экономическая эффективность терапии абиратероном метастатического КРРПЖ у пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, сопоставима с таковой другими препаратами, применяемыми в онкологической практике в условиях бюджетного здравоохранения РФ. В связи с этим в данной клинической ситуации абиратерон можно рассматривать в качестве экономически приемлемого медицинского вмешательства.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, доцетаксел, абиратерон, продолжительность жизни, эффективность затрат

Cost-effectiveness of abiraterone treatment in patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel therapy

A.V. Rudakova¹, D.O. Meshkov², S.V. Mishugin³

¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
²National Research Institute of Public Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
³City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow

Background. Therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) is a serious problem that requires significant public health care expenditures.

Objective: to evaluate the cost-effectiveness of abiraterone treatment in patients with metastatic CRPC who previously received docetaxel under the conditions of the budgetary public health system of the Russian Federation.

Material and methods. Markovian simulation based on the COU-AA-301 randomized placebo-controlled Phase III study was used. Survival analysis was made in 70-year-old patients. The cost of abiraterone therapy corresponded to that of the 2013 auctions.

Results. Abiraterone therapy in patients who have previously received docetaxel therapy causes an increase in average life expectancy by an average of 4.6 months and progression-free survival by 2.0 months. Moreover, the cost calculated with reference to one year of additional life will account for about 3.6 million rubles and that to one additional quality-adjusted life year will be about 5.45 million rubles.

Conclusion. The cost-effectiveness of abiraterone therapy for metastatic CRPC in patients who have previously received docetaxel therapy is similar to that of other medicaments used in oncological practice under the conditions of the budgetary public health system of the Russian Federation. In this connection, abiraterone may be considered as an economically acceptable medical intervention in this clinical situation.

Key words: castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, docetaxel, abiraterone, survival, cost effectiveness

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции по онкозаболеваемости среди мужчин в мире и в РФ. Прогрессирование РПЖ на фоне проводимой андрогендепривационной терапии трансформирует заболевание в так называемую кастрационно-резистентную форму.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Национальной онкологической сети США (NCCN) в настоящее время в клинической практике для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) у больных, ранее получавших химиотерапию (ХТ) доцетакселом, целесообразно назначение абиратерона ацетата (Зитига®), обеспечивающего ингибирование фермента СУР17 и вследствие этого подавляющего синтез тестостерона [1, 2].

Клиническая эффективность и безопасность абиратерона изучалась по данным клиническим показаниям в исследовании III фазы COU-AA-301 [3]. Исследование включало 1195 пациентов и показало, что средняя продолжительность жизни при терапии абиратероном и преднизолоном статистически значимо увеличивается по сравнению с монотерапией преднизолоном (15,8 и 11,2 мес соответственно, отношение рисков (ОР) 0,74; $p < 0,0001$) [3]. Медиана времени до увеличения уровня простатспецифического антигена (ПСА) при терапии абиратероном также статистически значимо увеличилась в группе абиратерона (8,5 мес по сравнению с 6,6 мес; ОР 0,63; $p < 0,0001$), медиана времени до прогрессирования по радиологическим критериям — 5,6 мес при терапии абиратероном и 3,6 мес в группе плацебо (ОР 0,66; $p < 0,0001$), доля пациентов с ответом по ПСА — 29,5 и 5,5 % в группах абиратерона и плацебо соответственно; $p < 0,0001$).

Наиболее характерными побочными явлениями, развивающимися на фоне терапии абиратероном, были реакции, связанные с минералокортикоидной активностью препарата: задержка жидкости или отеки, гипокалиемия, нарушение функции сердца, гипертензия. Однако в основном данные побочные явления были легкой и умеренной степени тяжести и в подавляющем большинстве случаев не требовали отмены препарата или редукции дозы. Весь спектр побочных явлений, зарегистрированных в ходе данного исследования, более всего отражал характерные проявления для основного заболевания, а частота встречаемости была сопоставима в обеих лечебных группах. Таким образом, при существенно более высокой эффективности комбинации абиратерон + преднизон по сравнению с преднизолоном применение комбинации не оказывало негативного действия на переносимость терапии.

Поскольку наряду с клинической эффективностью, безопасностью и переносимостью к числу ос-

новных характеристик медицинской технологии относится экономическая эффективность, целью работы являлась оценка эффективности затрат на абиратерон у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших ХТ доцетакселом, в условиях бюджетного здравоохранения РФ.

Материалы и методы

Анализ осуществляли на основе результатов исследования COU-AA-301 [3]. Проводили оценку на период дожития 70-летних пациентов с помощью марковского моделирования с использованием программы TreeAge Pro. Предполагали, что при начале прогрессирования пациенты получали только поддерживающую терапию.

Качество жизни пациентов при отсутствии прогрессирования было принято равным 0,8. Предполагали, что при прогрессировании заболевания качество жизни снижается до 0,4 [4]. Смертность от других причин соответствовала данным по России для мужчин соответствующего возраста [5].

Поскольку анализ проведен для пациентов нетрудоспособного возраста, учитывали только прямые медицинские затраты.

Цена абиратерона соответствовала результатам аукционов за 2013 г. (238 392,07 руб. за упаковку 250 мг № 120). Затраты на поддерживающую терапию соответствовали результатам ранее проведенного исследования (12 115 руб. за 3 нед) [6].

Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты и обсуждение

В соответствии с проведенным анализом затраты на абиратерон в расчете на 1 дополнительный год жизни составят 3,60 млн руб., в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year — QALY) — 5,45 млн руб. (см. таблицу).

Если говорить о приемлемых границах коэффициента «затраты / эффективность», в США они составляют 50–100 тыс. долларов / QALY [7], в Великобритании — 20–30 тыс. фунтов стерлингов / QALY [8], в Австрии — 30 тыс. евро / QALY [9].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в РФ, как и в других странах, в общем случае затраты в расчете на 1 QALY не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [10]. По данным за 2013 г., величина ВВП на душу населения в РФ составляет около 465 тыс. руб. (www.gks.ru), а следовательно, допустимый верхний предел коэффициента «затраты / эффективность» — около 1,4 млн руб. / QALY. Однако эти границы не являются жесткими, и их нельзя использовать без учета особенностей клинической ситуации [11].

Эффективность затрат на абиратерон у пациентов с мКРПЖ, ранее получавших ХТ доцетакселом (дисконтирование – 3,5 % в год)

Параметр	Плацебо + преднизолон	Абиратерон + преднизолон
Затраты, тыс. руб.	131,5	1511,7
В том числе затраты на абиратерон, тыс. руб.	0	1335,0
Дополнительные затраты в группе абиратерона, тыс. руб.	–	1380,2
Продолжительность жизни, лет	0,9333	1,3167
В том числе продолжительность жизни до прогрессирования, лет	0,30	0,4667
Дополнительная продолжительность жизни в группе абиратерона, лет	–	0,3834
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	0,4933	0,7467
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества в группе абиратерона, QALY	–	0,2534
Эффективность дополнительных затрат на абиратерон, тыс. руб./дополнительный год жизни	–	3599,9
Эффективность дополнительных затрат на абиратерон, тыс. руб./QALY	–	5446,7

Так, американские онкологи считают приемлемым значительно более высокий уровень – до 300 тыс. долларов / QALY, что превышает утроенную величину ВВП на душу населения в США [12]. Анализ, проведенный в Канаде, также показал, что предельный коэффициент «затраты / эффективность» для препаратов, расходы на которые возмещаются из бюджета, в онкологии выше, чем в других областях медицины [13].

В РФ ряд препаратов, активно используемых в реальной практике и входящих в перечень ЖНВ-ЛП, также характеризуются достаточно высоким объемом затрат в расчете на 1 QALY. Например, при немелкоклеточном раке легкого 1 дополнительный QALY при терапии пеметрекседом во 2-й линии терапии потребует затраты 6,533 млн руб. дополнительно [14].

Таким образом, коэффициент эффективности затрат на абиратерон при мКРПЖ у пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, сопоставим с эффективностью затрат на другие лекарственные препараты, применяемые в онкологии. В связи с этим использование абиратерона может рассматриваться как экономически приемлемое для бюджетного здравоохранения РФ, особенно с учетом относительно небольшого числа нуждающихся в данном вмешательстве пациентов.

Фармакоэкономические исследования, проведенные за рубежом, показали достаточно близкие к полученным нами результаты. В частности, было показано, что назначение абиратерона пациентам, ранее получавшим доцетаксел, в США характеризуется коэффициентом «затраты / эффективность», равным 102 600 долларов / дополнительный год

жизни и 129 000 долларов / QALY, что приемлемо для системы здравоохранения данной страны [15].

В настоящее время в РФ опубликованы результаты ряда других фармакоэкономических исследований в области терапии КРПЖ.

Еще один препарат, применяемый в данной клинической ситуации, – кабазитаксел. Его клиническая эффективность оценивалась в ходе исследования III фазы TROPIC [16]. Анализ показал, что общая выживаемость статистически значимо увеличивается при применении кабазитаксела по сравнению с митоксантроном (15,1 мес против 12,7 мес; ОР – 0,70; $p < 0,0001$), время до увеличения уровня ПСА также увеличивается статистически значимо (6,4 мес против 3,1 мес; ОР 0,75; $p < 0,0001$). Доля пациентов с ответом по ПСА составила 39,2 % в группе кабазитаксела и 17,8 % в группе митоксантрона.

В то же время терапия кабазитакселом характеризуется достаточно высокой частотой побочных эффектов: лейкопения III–IV степени тяжести отмечалась у 68 % пациентов (в группе митоксантрона – 42 %), нейтропения III–IV степени тяжести – у 82 % пациентов (в группе митоксантрона – у 58 %), фебрильная нейтропения III–IV степени тяжести – у 8 % пациентов (в группе митоксантрона – у 1 %), тромбоцитопения III–IV степени тяжести – у 4 % пациентов (в группе митоксантрона – у 2 %), диарея III–IV степени тяжести – у 6 % пациентов (в группе митоксантрона – у менее 1 %).

В исследовании, проведенном А. С. Колбиным и др. [17], осуществлена сравнительная оценка эффективности затрат на кабазитаксел и абиратерон во 2-й линии терапии РПЖ. Обращают на себя внимание особенности дизайна данного исследования, которые

могли повлиять на фармакоэкономические показатели сравниваемых стратегий. Так, при предположении о равной эффективности сравниваемых препаратов в процессе моделирования использована различная продолжительность терапии (6 циклов кабазитаксела — 126 дней и 8 циклов абиратерона — 169 дней). С учетом того, что препараты назначаются до начала прогрессирования, при равной эффективности представляется логичным использовать равную продолжительность лечения. При этом необходимо учитывать, что в исследовании TROPIC количество циклов ХТ кабазитакселом варьировало в пределах 6–10, причем у 15,9 % пациентов медиана количества циклов составила 10, у 84,1 % — 6 [18]. Таким образом, медиана количества циклов кабазитаксела в данном исследовании — 6,64. Использованное авторами исследования [17] увеличение продолжительности терапии абиратероном при моделировании, естественно, увеличивает затраты на терапию.

Предположение о более высокой клинической эффективности кабазитаксела по сравнению с абиратероном, использованное при альтернативном сценарии моделирования в исследовании [17], также весьма спорно. В исследованиях TROPIC и COU-AA-301 первичной конечной точкой являлась общая выживаемость. При этом результаты ее оценки демонстрируют отсутствие существенных различий в эффективности сравниваемых препаратов (ОР 0,74; доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,86 для абиратерона и ОР 0,70; ДИ 0,59–0,83 для кабазитаксела). Более того, абсолютное увеличение средней продолжительности жизни составило 4,6 мес для абиратерона и 2,4 мес для кабазитаксела [19].

Впрочем, авторы исследования [17] подчеркивают, что различий в клинико-экономической эффективности кабазитаксела и абиратерона не выявлено и препараты не имеют экономических преимуществ друг перед другом.

В другом исследовании, проведенном на основе клинического испытания TROPIC Л. А. Когоном [6], показано, что коэффициент эффективности дополнительных затрат для кабазитаксела составил 4737,1 тыс. руб. / QALY, что весьма близко к полученной нами величине данного коэффициента для абиратерона.

При этом в исследовании [6] стоимость кабазитаксела была на 35,9 % ниже, чем в другом исследовании [17] (157 025 руб. и 245 000 руб. за 1 цикл соответственно).

Перспективы абиратерона при КРРПЖ не ограничиваются назначением препарата после ХТ доцетакселом. В ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы COU-AA-302, включавшего 1088 пациентов, оценивали эффективность абиратерона у пациентов с бессимптомным или малосимптомным мКРРПЖ, ранее не получавших ХТ доцетакселом. Показано, что риск прогрессирования снижается при терапии абиратероном на 47 %, а общая смертность — на 21 % [20]. Коррекция результатов с учетом возраста, оценки по шкале ECOG, исходному уровню ПСА, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гемоглобина, наличия только костных метастазов в начале лечения показала, что общая смертность при терапии абиратероном снижается на 26 % (ОР 0,74; ДИ 0,609–0,891; $p = 0,0017$). При этом абиратерон характеризовался достаточно хорошей переносимостью, и частота отмены терапии из-за токсических эффектов в группах абиратерон + преднизон и преднизон + плацебо была одинаковой (11 и 10 % соответственно). Таким образом, в настоящее время имеются определенные предпосылки для назначения абиратерона пациентам с мКРРПЖ не только во 2-й, но и в 1-й линии терапии.

Выводы

- Терапия абиратероном пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни в среднем на 4,6 мес, а продолжительности жизни без прогрессирования — на 2,0 мес.

- При использовании абиратерона у пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни составят около 3,60 млн руб., а в расчете на 1 QALY — около 5,45 млн руб., что сопоставимо с эффективностью затрат на ряд других препаратов для ХТ по поводу онкологических заболеваний в условиях бюджетного здравоохранения в РФ и позволяет считать применение абиратерона для лечения мКРРПЖ во 2-й линии терапии экономически приемлемым.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1081–7.
2. Horwich A., Hugosson J., de Reijke T. et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24:1141–62.

3. Fizazi K., Scher H., Molina A. 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(10): 983–92.

4. Bayoumi A., Brown A., Garber A. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Canc Institute* 2000;92(21): 1731–9.
5. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2011. (www.who.int)

6. Когон Л.А. Обоснование методических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения больных раком предстательной железы на основе результатов фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ. Курск, 2013. 24 с.
7. Hlatky M., Owens D., Sanders G. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. *Clin Trials* 2006;3:543.
8. Rawlins M., Culyer A. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004;329:224–7.
9. Resch B., Gusenleitnerl W., Nuijten M. et al. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Therapeutics* 2008;30(4):749–60.
10. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2001.
11. Chabot I., Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Value Health* 2010;13(6):837–45.
12. Nadler E.S., Eckert B., Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *ASCO Meeting Abstracts* 2005;23:6011.
13. Rocchi A., Menon D., Verma S., Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. *Value Health* 2008; 11(4):771–83.
14. Куликов А.Ю. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и гефитиниб в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2012;3: 8–12.
15. Chopra A., Gluck S., Montero A. et al. Cost-effectiveness evaluation of abiraterone in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel. *J Clin Oncol* 2012 *ASCO Annual Meeting Abstracts*;30(15 suppl): e15107.
16. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. 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. Колбин А.С., Курьлев А.А., Прасолов А.В., Павлыш А.В. Кабазитаксел во второй линии химиотерапии рака предстательной железы – клинико-экономическая оценка. *Качественная клин практ* 2013;1:2–14.
18. Bahl A., Oudard S., Tombal B. et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013;24:2402–8.
19. El-Amm J., Aragon-Ching J. The changing landscape in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:25.
20. Rathkopf D., Smith M., De Bono J. et al. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *ASCO Meeting Abstracts*, Feb 2013;31:5.