

# Клинико-экономический анализ применения препарата дегареликс (Фирмагон) для лечения больных с распространённым гормонозависимым раком предстательной железы

**ПЛАВИНСКИЙ С. Л., ШАБАЛКИН П. И.**

Рак предстательной железы является распространённым онкологическим заболеванием среди мужского населения. Данное заболевание характеризуется достаточно длительным течением, и на начальных стадиях его диагностика затруднена. Ключевым маркером, который используется при диагностике рака предстательной железы является – простатоспецифический антиген. Хирургическое лечение рака предстательной железы является наиболее широко используемым и эффективным, однако оно не показано больным метастатическим раком предстательной железы. В настоящее время существует большой арсенал лекарственных препаратов для достижения медикаментозной кастрации. Наиболее перспективным лекарственным препаратом из группы антагонистов ГнРг является дегареликс. Его эффективность доказана в ходе крупных рандомизированных клинических исследований. Но учитывая высокую стоимость терапии дегареликсом, необходимо провести клинико-экономическую оценку его применения. Проведенный для дегареликса анализ влияния на бюджет, продемонстрировал, что его применение сопровождается экономией бюджетных средств.

**Ключевые слова:** дегареликс, рак предстательной железы, анализ влияния на бюджет.

Контактная информация:

**Плавинский Святослав Леонидович** — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, e-mail: [s.plavinskij@gmail.com](mailto:s.plavinskij@gmail.com)

**Шабалкин Павел Игоревич** — к.м.н, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, e-mail: [p.shabalkin@gmail.com](mailto:p.shabalkin@gmail.com)

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространённых онкологических заболеваний у мужчин, в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний у мужчин РПЖ уступает только раку легкого. Чаще всего, это заболевание обнаруживается у мужчин старше 50 лет. Вероятность развития рака предстательной железы увеличивается с возрастом: частота выявления заболевания у мужчин в возрасте 40–60 лет составляет от 1 до 2%, тогда как в возрасте от 60 до 80 лет — уже около 16% [1].

По данным специалистов НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова [2] социально-экономическое бремя рака предстательной железы с учетом общих затрат на лечение всех пациентов с этим заболеванием в России составляет около 3,7 млрд. рублей в год. В указанном исследовании оценка расходов государства (включая систему здравоохранения) выполнена в расчете на всех больных, страдающих РПЖ в РФ в 2009 г., включая впервые выявленных. Экономическое бремя болезни в 2009 г. составило 3.674.032.748 руб., затраты на 1 больного — 33.270 руб. в год. Более половины расхо-

дов (65,35%) связано с впервые выявленными в отчетном году случаями заболевания. Основную часть экономического бремени РПЖ в РФ (73,13%) составляют прямые медицинские затраты, меньшая доля приходится на прямые немедицинские затраты (19,70%) и косвенные потери государства (7,17%) [2].

На ранних стадиях РПЖ может не иметь клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на внедрение скрининга РПЖ. Диагностика РПЖ базируется на сочетанном использовании 4-х компонентов [3]:

- теста на простатоспецифический антиген (ПСА),
- пальпации простаты через прямую кишку,
- трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и
- трансректальной пункционной биопсии предстательной железы.

Простатоспецифический антиген продуцируется секреторным эпителием предстательной железы и является протеолитическим ферментом, участвующим в поддержании оптимальных реологических параметров семенной жидкости. В физиологических условиях концентрация ПСА в сыворотке крови не превышает 2,5–4 нг/мл. При раке простаты, доброкачественной гиперплазии, простатите и других патологических состояниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции базального слоя клеток и базальной мембраны простатических желез, уровень ПСА сыворотки крови существенно повышается [4]. Таким образом, тест на ПСА является важнейшим компонентом диагностики РПЖ, однако не может рассматриваться как высокоспецифический маркер злокачественной опухоли. В тоже время ПСА является важным прогностическим фактором и ключевым маркером для контроля эффективности проводимой гормональной терапии при РПЖ.

Лечебная тактика при РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. Согласно практическим рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов и Российского научного общества онкологов-химиотерапевтов по лечению рака предстательной железы, при локализованных формах РПЖ выполняется радикальная простатэктомия (РПЭ)

или проводится радикальная лучевая терапия [3,4]. В случае выявления гормоночувствительного местно-распространенного и метастатического РПЖ основным методом лечения является длительная гормональная терапия. Терапия осуществляется в форме андрогенной депривации — кастрации хирургической либо медикаментозной и/или посредством применения антиандрогенных препаратов, нарушающих взаимодействие дигидротестостерона с рецепторами андрогенов в опухолевых клетках. Хирургическая кастрация ограничивается выполнением двухсторонней орхиэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Медикаментозная кастрация достигается назначением агонистов или антагонистов гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) [3,4].

Другим подходом к блокаде андрогенной стимуляции опухоли является применение антиандрогенов. Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ — максимальной андрогенной блокадой (МАБ). Выделяют стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (бикалутамид, флутамид) антиандрогенные препараты. Существенных различий в эффективности лечения распространенного РПЖ между стероидными и нестероидными антиандрогенами не выявлено. Антиандрогенные препараты применяются длительно, иногда в течение нескольких лет, вплоть до развития вторичной гормонорезистентности опухоли. Результаты исследований, в которых оценивалась эффективность антиандрогенов, не являются настолько убедительными, как исследования эффективности агонистов ГнРГ [3].

В ходе многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) на начальных этапах лечения не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами гормональной терапии. Поэтому орхиэктомия, применение аналогов ГнРГ и МАБ являются сопоставимыми по эффективности методами лечения распространенного РПЖ. Переход на МАБ оправдан только в тех случаях, когда терапевтические возможности кастрации и антиандрогенов, используемых по отдельности, исчерпаны [3,4].

Перечисленные выше виды терапии РПЖ имеют доказанную эффективность и широко применяются в клинической практике, однако данные виды лечения существенно ухудшают качество жизни пациента. В последнее десятилетие велись активные исследования для поиска новых терапевтических опций для лечения РПЖ. Появление нового класса лекарственных препаратов для лечения РПЖ — антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) расширяет возможности для продления жизни большим РПЖ при сохранении ее качества.

К группе антагонистов ГнРГ относится препарат — дегареликс. Дегареликс является селективным антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона. Дегареликс способен конкурентно и обратимо связывать гипофизарные ГнРГ-рецепторы, резко снижая выход гонадотропинов, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Таким образом, понижается секреция тестостерона (Т) в семенниках. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонисты этого гормона не индуцируют выброс ЛГ с последующей активацией выброса тестостерона, развитием опухоли и возможным симптоматическим обострением после начала лечения. Дегареликс вводится подкожно в дозе 240 мг в начале терапии и затем 1 раз в месяц в поддерживающей дозе 80мг. Дегареликс зарегистрирован в России для лечения прогрессирующего гормонозависимого рака предстательной железы [5]. Его клиническая эффективность и безопасность подтверждена в ходе многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

В рандомизированном исследовании III фазы — CS-21 [6], эффективность и безопасность дегареликса оценивалась в сравнении со стандартной терапией РПЖ агонистом ГнРГ — лейпрорелином, наблюдение велось в течении 1 года, а затем продолжилось в рамках расширенного исследования CS — 21A в течении еще 5-ти лет, в настоящее время опубликованы данные за период 2-х летнего наблюдения в ходе указанного исследования [7].

Все пациенты, включенные в исследование CS — 21, имели гистологически подтвержденный РПЖ, и имели показания к назначению гормональной терапии. Всего было включено 610 пациентов, 207 пациентов получали дегареликс в стандартной дозе (240 мг в первый

месяц однократно, и затем 80мг ежемесячно), 202 пациента получали дегареликс в увеличенной дозе 160 мг ежемесячно и 201 пациент получали лейпрорелин в дозе 7,5 мг в месяц в течении 1 года. Допускалась терапия антиандрогенами в группе лейпрорелина по решению исследователя [6].

Оценивалось влияние различных доз дегареликса на снижение уровня тестостерона. Проводилась оценка вероятности появления пиков и микроволн тестостерона. Оценивался контроль уровня ПСА и показатели качества жизни пациентов, безопасность и переносимость терапии дегареликсом. У пациентов, получавших дегареликс, отмечалось быстрое снижение уровня тестостерона до кастрационного уровня ( $\leq 0.5$  нг/мл между 28–364 днями наблюдения). Этот эффект сохранялся на протяжении всего курса лечения во всех группах наблюдения. Дегареликс достоверно быстрее, чем лейпрорелин снижал уровень тестостерона и ПСА. На 3 день терапии 96.1% пациентов в группах дегареликса имели кастрационный уровень тестостерона, в группе лейпрорелина уровень тестостерона к 3 дню не изменился и достиг кастрационного уровня только у 18% пациентов к 14 дню от начала терапии [6]. Появление пиковых значений уровня тестостерона и микроволн было отмечено у 80% пациентов получавших лейпрорелин, против 0% в группах дегареликса. На 14 день от начала терапии уровень ПСА достоверно быстрее снижался в группах дегареликса. У 64% и 65% пациентов, получавших дегареликс отмечалось достоверное снижение уровня ПСА, в то время как в группе леупролида только у 18% больных была выявлена аналогичная динамика [6].

Анализ контроля уровня ПСА в исследовании CS-21 продемонстрировал достоверное снижение риска повышения уровня ПСА и риска смерти для пациентов получавших дегареликс. По результатам исследований CS-21 и CS-21A, спустя 3 года в группе дегареликса отмечено достоверное ( $p=0,05$ ) увеличение на 34% выживаемости без прогрессирования заболевания определяемого по уровню ПСА. Было показано достоверное ( $p=0,01$ ) увеличение выживаемости на 7 месяцев у 25% пациентов с исходным уровнем ПСА  $\geq 20$  нг/мл в течение 3-х летнего наблюдения. У пациентов переведенных спустя 1 год от начала тера-

пии из группы лейпрорелина на терапию дегареликсом, на фоне применения дегареликса частота событий (нарастание уровня ПСА или смерть) составляла 0,08 событий, в то время как на фоне предшествующей терапии лейпрорелином — она составляла 0,2 события в год ( $p=0,003$ ) [6,7].

Дегареликс не вызывал пикового повышения или возникновения микроволн тестостерона. В группе лейпрорелина 11% пациентов потребовали добавления антиандрогенной терапии, в группах дегареликса ни один пациент не нуждался в добавлении антиандрогенной терапии.

Дегареликс и лейпрорелин продемонстрировали сходный профиль безопасности и переносимости. Наиболее частые побочные эффекты были связаны с андрогенной депривацией, т.е. приливы, увеличение веса и др. Большинство из них были легкой и умеренной интенсивности и не требовали медикаментозной коррекции или отмены препарата. Дегареликс показал большую частоту развития местных реакций в месте инъекций, что вероятно связано с различным способом введения препаратов, дегареликс вводился подкожно, а лейпрорелин внутримышечно. Большинство местных реакций на дегареликс происходило при введении первой дозы — 240 мг. В группах получавших дегареликс отмечался достоверно более низкий уровень побочных эффектов таких, как инфекция мочевыводящих путей, боли в мышцах и суставах. При использовании дегареликса не отмечено дозозависимых системных аллергических реакций. При оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений в рамках данного исследования была выявлена тенденция к уменьшению кардиоваскулярных осложнений в группе Дегареликса. Кроме того, результаты мета-анализа с включением 2328 пациентов свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне годичной курсовой терапии дегареликсом на 56% в сравнении с агонистами ГнРГ. Агонисты ГнРГ успешно использовались в качестве антиандрогенной терапии в течение последних 25 лет, их применение у больных РПЖ оправдано с позиции доказательной медицины. Однако, их использование ограничено развитием пиков уровня тестостерона; внезапными обострениями симптомов заболевания; микроволнами и резкими колебаниями уровня тестостерона;

системными побочными эффектами и часто требует проведения сопроводительной антиандрогенной терапии. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонист ГнРГ дегареликс имеет прямой последовательный механизм действия, который обеспечивает: быстрое и полное снижение уровней ПСА и тестостерона до кастрационного уровня и обеспечивает их стабильный контроль на протяжении длительного времени [9]. При применении антагонистов ГнРГ отсутствует необходимость в сопроводительной антиандрогенной терапии для предотвращения внезапной «вспышки», что повышает уровень приверженности пациентов к лечению и сопровождается сохранением качества жизни у больных РПЖ [9].

Как показали рандомизированные клинические исследования, дегареликс обладает большей клинической эффективностью по сравнению с лейпрорелином, имеет сопоставимый профиль безопасности, простой и удобный режим дозирования, терапия дегареликсом не требует назначения сопроводительной антиандрогенной терапии.

## Материалы и методы.

Большинство пациентов с распространенным гормонозависимым раком предстательной железы нуждаются в постоянном длительном применении дорогостоящих лекарственных препаратов. Эти препараты различаются как по своему механизму действия, так и по стоимости. Применение аналогов ГнРГ и антагонистов ГнРГ позволяет значительно увеличить продолжительность жизни у больных РПЖ, сократить число рецидивов опухоли и снизить инвалидизацию больных РПЖ, что обуславливает высокую социальную значимость обеспечения этой категории пациентов современными высокоэффективными препаратами.

Этот аспект обуславливает важность проведения клинико-экономического анализа терапии больных гормонозависимым РПЖ с применением инновационного лекарственного препарата дегареликса (Фирмагон) в сравнении с наиболее широко применяемыми в России в настоящее время препаратами — аналогами ГнРГ, лейпрорелином, трипторелином, бусерелином, гозерелином.

Исследование было проведено методом моделирования с использованием методологии анализа «влияния на бюджет». При анализе влияния на бюджет были сделаны следующие предположения:

1. Распределение получающих аналоги ГнРГ соответствует таковому в третьем квартале 2012 года (IMS Health)
2. Препарат дегареликс назначается только пациентам с вновь выявленным раком предстательной железы. Схема назначения базируется на первоначальном введении дозы в 240 мг, с дальнейшим применением препарата в дозе 80 мг один раз в месяц (каждые 28 дней).
3. Количество новых случаев рака предстательной железы (III-IV стадий) соответствует таковому в 2011 году
4. 50% лиц, у которых выявляется РПЖ III стадии имеют стадию IIIВ
5. 90% лиц с III-IV стадиями РПЖ имеют гормонопозитивный рак
6. 70% лиц с гормонопозитивным раком будут получать аналоги ГнРГ
7. Горизонт оценки влияния на бюджет составляет 3 года (144 недели)
8. Заболеваемость в течение этого периода и стоимости терапии не меняются.
9. В отсутствие дегареликса препараты назначаются согласно их удельному весу в третьем квартале 2012 года
10. 11% пациентов на аналогах ГнРГ требуют назначения бикалутамида для предотвращения тестостероновых «вспышек». Была использована зарегистрированная в действующем перечне ЖНВЛП предельно допустимая оптовая цена с учетом НДС 10% для препарата бикалутамид «Каби», таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг N 28, составляющая 3383,77 руб.
11. Предполагается, что при назначении дегареликса у 35% возникнут осложнения в месте инъекции, что потребует дополнительного амбулаторного визита к врачу-онкологу (стоимость визита взята по данным генерального тарифного соглашения по городу Санкт-Петербургу за 2012 год). При назначении аналогов ГнРГ у 9%, а дегареликса — у 5% возникнут осложнения в виде артропатий, что также потребует визита к врачу.
12. Предполагается, что эффективность всех используемых аналогов ГнРГ в лечении рака предстательной железы одинаковая. Клинические данные о сравнительной эффективности дегареликса и аналога ГнРГ взяты из исследования CS-21 [7] и опубликованных данных его расширенной фазы CS-21A [8]. Данное исследование было выбрано исходя из того, что оно является одной из работ, в которой дегареликс напрямую в открытом исследовании сравнивается с аналогом ГнРГ.
13. Стоимость упаковки препарата взята из данных IMS Health по третьему кварталу 2012 года в системе ОНЛС и пересчитана в рубли по курсу 40 руб/евро.
14. Базовый сценарий предполагает, что дегареликс получают 50% лиц, с вновь выявленным раком предстательной железы IIIВ — IV стадий
15. Рассматриваются два ценовых сценария: стоимость дегареликса после включения в перечень ЖНВЛП и его присутствия в системе ОНЛС оказывается на 25% ниже нынешней цены и стоимость дегареликса на 29% ниже нынешней цены. Исходная стоимость препарата дегареликс (Фирмагон) 120 мг N 2 была принята равной 17630 руб., 80 мг N 1—8200 руб (информация компании-производителя).

## Результаты и обсуждение

В настоящий момент наиболее широко используемыми препаратами для лечения РПЖ являются препараты, которые вводятся пациенту один раз в месяц (табл. 1), исключением является только Золадекс 10,8 вводимый раз в три месяца. Лидирующими по объему рынка являются гозерелин и бусерелин, а трипторелин получают почти 18%.

Анализируемая модель предполагала, что в отсутствие в системе ОНЛС дегареликса нынешняя процентная структура назначения препаратов сохранится на протяжении ближайших трех лет. При этом ежегодно будет диагностироваться новых 5897 случаев РПЖ, требующих назначения препаратов этой группы.

Таблица 1.

**Процентное распределение препаратов, применяемых для лечения РПЖ (расчеты на основании количества упаковок в системе ОНЛС, 3 квартал 2012 года, IMS Health)**

Препарат	МНН	Доля
Декапептил депо	Трипторелин	0,84%
Диферелин 3,75	Трипторелин	9,54%
Диферелин 11,25	Трипторелин	7,37%
Бусерелин депо	Бусерелин	21,90%
Золадекс 10,8	Гозерелин	22,28%
Золадекс 3,6	Гозерелин	37,33%
Элигард	Лейпрорелин	0,73%

В случае сохранения нынешней структуры назначения аналогов ГнРГ расходы бюджета на гормонотерапию вновь выявленных случаев РПЖ составят 3,05 млрд. руб. за три года. В том случае, если дегареликс будет назначаться 50% лиц с вновь выявленным РПЖ расходы бюджета составят 2,9 млрд. руб. или на 158,9 млн. руб. меньше, чем в отсутствие данного препарата. Если стоимость препарата будет на 29% меньше нынешней цены, расходы бюджета составят 2,8 млрд. руб. или на 231,9 млн. руб. меньше (Таблица 2). Для того, чтобы расходы бюджета в базовом случае (50% получают дегареликс) не изменились, необходимо, чтобы цена препарата снизилась, как минимум, на 16,3%.

Таблица 2.

**Расходы на лечение новых случаев РПЖ на протяжении трех лет (млн. руб)**

Год	Сохранение нынешних условий, млн. руб.	Дегареликс (25% снижение цены) млн. руб.	Дегареликс (29% снижение цены) млн. руб.
1	509	493	480
2	1018	965	941
3	1527	1437	1401
За 3 года	3054	2895	2822
Экономия средств		159	232

Для оценки чувствительности полученного результата к изменениям доли пациентов, принимающих дегареликс, модель была перерасчитана с изменением этой доли от 10% до 80% пациентов, требующих терапии. Было установлено, что с ростом числа пациентов, принимающих дегареликс, линейно увеличивается экономия бюджета. Для модели, в которой стоимость препарата была на 25% ниже нынешней цены, прирост доли пациентов на 10% приводил к экономии бюджетных средств на 32 млн. руб, а для ситуации, в которой стоимость препарата была на 29% ниже существующей цены, прирост доли пациентов на 10% приводил к экономии бюджетных средств на 46 млн. руб. Соответственно, если на долю препаратов, используемых для лечения РПЖ приходится 70%, экономия средств бюджета составит 222 млн. руб. в случае снижения цены на 25%, а в случае снижения цены на 29% — 325 млн. руб.

В ходе данного анализа с применением метода моделирования было проведено сравнение двух тактик лечения наиболее тяжелых пациентов с распространенным гормонозависимым раком предстательной железы, включающих существующие препараты аналоги ГнРГ и антагонист ГнРГ — дегареликс (Фирмагон).

Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал, что применение препарата дегареликс (Фирмагон), обладающего высокой эффективностью, также сопряжено с экономией бюджетных средств. В этой связи применение дегареликса при лечении больных местно-распространенным или метастатическим РПЖ может быть признано оптимальной терапевтической опцией.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой, М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2012.
2. Е. В. Деркач, В. И. Игнатъева, В. И. Широкопад и соавт. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации, 2012 г.  
<http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/117-otsialno-ekonomicheskoe-bremya-raka-predstatelnoy-zhelezyi-v-ossiyskoy-ederatsii/>
3. Рекомендации по лечению рака предстательной железы Европейской Ассоциации урологов  
<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>
4. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком предстательной железы Российского научного общества онкологов химиотерапевтов, 2012 г.  
[http://www.rosoncoveb.ru/library/treatment/RUSSCO/2012/russco\\_advices\\_25.pdf](http://www.rosoncoveb.ru/library/treatment/RUSSCO/2012/russco_advices_25.pdf)
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дегареликс.  
[http://www.vidal.ru/drugs/firmagon\\_\\_28759](http://www.vidal.ru/drugs/firmagon__28759)
6. Klotz L., Boccon Gibod L., Shore N. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12 month, comparative, randomized, open-label, patients with prostatecancer BJU. Int. — 2008.— Vol.102.— P.1531–1538
7. Boccon-Gibod L, van der Meulen E, Persson BE: An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer.. Ther Adv Urol. 2011 Jun; 3 (3):127–40.
8. Smith M., Klotz L., van der Meulen E., Colli E., Tankó L. (2011) Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analyses of prospective clinical trials of degarelix. J Urol 186: 1835–1842.
9. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al: A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. J Urol 186 (3):889–897, 2011.