

На сегодняшний день лейпрорелин является хорошо изученным и широко применяющимся аналогом лютеинизирующего релизинг-гормона для лечения рака предстательной железы. Несмотря на относительно одинаковую эффективность различных препаратов, современные требования к кастрационной терапии подразумевают максимально низкое и стойкое снижение уровня свороточного тестостерона. Ряд исследований продемонстрировал зависимость выживаемости пациентов от уровня снижения тестостерона в процессе лечения и отсутствия спонтанных подъемов тестостерона.

С учетом этих требований наиболее эффективным представляется использование депо-формы лейпрорелина — Элигарда, показавшего свою безопасность и эффективность при использовании как 1-месячной, так и 3- и 6-месячной формы. В статье J. Wex и соавт. подчеркивается существенный экономический эффект от применения 6-месячной формы Элигарда с учетом более низкой стоимости и меньшего числа необходимых визитов пациентов к врачу. Несомненное достоинство также заключается в достижении лучшего качества жизни больных, для которых с психологической точки зрения легче переносить более редкие инъекции препарата. Таким образом, применение 6-месячной формы Элигарда является предпочтительным подходом в лечении распространенного рака предстательной железы с учетом индивидуальных характеристик каждого отдельного пациента.

В.Б. Матвеев

## Применение 1-, 3- и 6-месячных лекарственных депо-форм лейпрорелина ацетата в гормональной терапии рака предстательной железы в 9 европейских странах: обзор доказательств и экономическая оценка

Jaro Wex<sup>1</sup>, Manpreet Sidhu<sup>2</sup>, Isaac Odeyemi<sup>2</sup>, Ahmed M Abou-Setta<sup>1</sup>, Peny Retsa<sup>2</sup>, Bertrand Tombal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PharmArchitecture Limited, Лондон, Великобритания;

<sup>2</sup>Астеллас Фарма Юроп Лтд., Чертси, Великобритания;

<sup>3</sup>Cliniques Universitaires Saint-Luc, Брюссель, Бельгия

**Контакты:** [jaro.wex@pharmarchitecture.com](mailto:jaro.wex@pharmarchitecture.com)

**Введение.** Лейпрорелин — хорошо известный агонист лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, используемый в терапии рака предстательной железы (РПЖ) первой линии. В связи с тем, что использование различных лекарственных форм и режимов дозирования влечет определенные материальные расходы, целью нашего исследования являлась оценка эффективности, безопасности и стоимости применения различных лекарственных форм и режимов дозирования в 9 европейских странах: Австрии, Бельгии, Чешской Республике, Венгрии, Италии, Латвии, Нидерландах, Польше, Португалии.

**Материалы и методы.** В результате поиска в базах данных было выявлено 13 клинических исследований с применением лейпрорелина, применяемого в формах для введения 1 раз в месяц (1 М), 1 раз в 3 мес (3 М) и 1 раз в 6 мес (6 М). По всем 3 формам сравнивали только те данные о применении лейпрорелина с системой доставки Атригель, которые характеризовались одинаковой эффективностью, безопасностью и соблюдением предписанного режима терапии. Был проведен анализ минимизации затрат с учетом расходов на лечение препаратом Элигард, консультации специалистов, а также диагностику сроком до 12 мес последующего наблюдения. Анализ был проведен для органов государственного здравоохранения.

**Результаты.** В выборке пациентов «все пациенты, начавшие получать лечение», уровень тестостерона которых составил  $\leq 50$  нг/дл после лечения препаратом Элигард в формах 1 М (93,3 %), 3 М (98,3 %) и 6 М (97,3 %), существенного различия не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Также сопоставимыми были профили нежелательных явлений этих 3 форм. В целом форма 6 М была наименее дорогостоящей; средние общие годовые затраты составили от 788 евро (Бельгия) до 1839 евро (Португалия). Вариант использования формы 3 М был более дорогостоящим, затраты на него превышали таковые при применении формы 6 М на 2,5 % (Венгрия) — 37,6 % (Бельгия); использование формы 1 М было наиболее дорогостоящим при увеличении расходов на 15,5 и 151,6 % в сравнении с формой 6 М для этих стран соответственно. Форма 3 М была дешевле в сравнении с формой 1 М на 11,2–45,3 %. Общая сумма затрат была связана с частотой визитов для введения препарата и проведения мониторинга. Для лечения с применением формы 1 М потребовалось 12 визитов, формы 3 М — от 4,4 до 4,8 визита и формы 6 М — от 2,1 до 2,3 визита. До 50 % дополнительных визитов может финансироваться из сэкономленных средств, полученных в результате перевода соответствующих пациентов с форм 1 М и 3 М на форму 6 М. Полученные результаты одномерных и вероятностных анализов чувствительности были стабильными.

**Вывод.** Формы препарата Элигард обеспечивают сопоставимую эффективность и безопасность, однако различные режимы дозирования препарата требуют различной частоты посещения лечебного учреждения пациентами. Лекарственная форма 6 М обеспечивает наибольшую экономию средств и должна рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения соответствующих пациентов в Европе.

**Ключевые слова:** предстательная железа, рак, андроген, лейпрорелин, Элигард, экономическая эффективность

**Введение**

Рак предстательной железы (РПЖ), являющийся наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием среди взрослого мужского населения большинства европейских стран, составил в 2012 г. 29,8 % всех новых случаев онкологических заболеваний у мужчин при ежегодном выявлении 417 тыс. новых случаев. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 96,0 на 100 тыс. мужчин [1, 2], 5-летняя распространенность заболевания в совокупности составила 1 млн 525 тыс. 795 случаев [3]. РПЖ остается 3-й ведущей причиной смерти мужчин от онкологического заболевания (9,1 %) после рака легких и рака прямой и ободочной кишки [4]. Благодаря более раннему выявлению заболевания и доступности инновационных методов лечения заболеваемость метастатическим РПЖ составила менее 2 % пациентов [5, 6]. Тем не менее снижается эффективность лечения, и имеются сведения о том, что даже среди тех пациентов, которые первоначально ответили на лечение, у 40 % наблюдается рецидив заболевания [7, 8].

Проводимое в настоящее время лечение лютеинизирующего гормона рилизинг-гормоном (ЛГРГ), применяемое в течение более 15 лет, является преобладающей формой гормональной терапии (ГТ) и стало стандартом лечения метастатического РПЖ [9, 10]. Исторически ГТ завершалась хирургической двусторонней орхиэктомией. Этот метод считается «золотым стандартом», с которым сравниваются все другие методы снижения уровня тестостерона [9]. Однако последствия данного лечения необратимы и могут нести непреднамеренную эмоциональную и психологическую нагрузку для пациентов [11]. Важно отметить, что, влияя на качество жизни пациентов, орхиэктомия не имеет никакого преимущества перед агонистами ЛГРГ [12]. Действительно, в ходе экономического исследования, проведенного в Японии, были получены данные о качестве жизни пациентов с поправкой на неблагоприятные последствия орхиэктомии [13]. ГТ получила развитие в качестве стандартного варианта лечения пациентов с распространенным РПЖ, особенно в качестве адъювантной терапии для пациентов, впервые получающих лучевую терапию (ЛТ) [14], а также для пациентов с местно-распространенным заболеванием [15] в виде монотерапии или адъювантного и неoadъювантного лечения. В настоящее время ГТ также используется для лечения РПЖ на ранних стадиях и в случае биохимического рецидива после радикального лечения [16]. Благодаря обратимости связанных с лечением изменений после прекращения лечения агонисты ЛГРГ все чаще используются для более коротких периодов лечения пациентов с биохимическим рецидивом независимо от распространения и в качестве неoadъювантной или адъювантной терапии наряду с радиотерапией или простатэктомией

[17]. Кроме того, имеются данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – РКИ (1b), свидетельствующие о том, что немедленное начало подавления тестостерона снижает риск прогрессирования заболевания и улучшает общую выживаемость [9, 18].

Европейская ассоциация урологов рекомендует применение ГТ с использованием агонистов ЛГРГ в качестве терапии 1-й линии пациентов как с клиническими проявлениями заболевания, так и не имеющих симптомы на поздних стадиях заболевания, а также пациентов с местно-распространенным заболеванием наряду с ЛТ, и в тех случаях, когда радикальное лечение не рекомендуется или когда проведение такого лечения не представляется возможным [9, 19]. В отношении локализованного заболевания рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность 3 методов лечения – радикальной простатэктомии (РПЭ), ЛТ и гормональной терапии (ГТ), – не проводились, и по имеющимся данным не было подтверждено превосходство одного метода над другим [20]. По этой причине учет предпочтений пациентов относительно метода лечения и клинических данных, касающихся возраста пациентов и прогнозируемых/биологических характеристик, очень важны в определении терапии выбора у пациентов с локализованным РПЖ [21, 22].

Для удовлетворения клинических потребностей и предпочтений пациента были разработаны инновационные депонированные лекарственные формы ЛГРГ, что привело к заметному уменьшению необходимого объема препарата по сравнению с лекарственными формами для ежедневного введения [23]. Недавно на европейском рынке появились более современные депонированные лекарственные формы лейпрорелина ацетата более длительного действия с устойчивым эффектом до 6 мес. Лейпрорелин также доступен в полимерной системе доставки в виде препарата Элигард (лейпрорелин) с системой доставки Атригель®. Система доставки Атригель® состоит из биodeградирующего полимера, растворенного в биологически совместимом растворителе с получением жидкого геля. Перед инъекцией систему доставки смешивают с лейпрорелином, его вводят подкожно, и при этом образуется твердый круглый имплантат в месте введения [24, 25]. Со временем этот депонированный лейпрорелин распадается, высвобождая лекарственное средство, что обеспечивает непрерывное поступление лейпрорелина ацетата. В предшествующих депонированных лекарственных формах лейпрорелина лиофилизированные микросферы (10–30 мм) лейпрорелина использовались в качестве системы доставки лекарств [26]. Микросферы лейпрорелина содержат действующее вещество в биodeградирующих, высоколипофильных синтетических полимерных микросфе-

рах [27, 28]. Однако одна относительно крупная сфера, образуемая системой Атригель, имеет меньшую по площади поверхность, которая защищает лейпрорелина ацетат от распада на поверхности.

Преимущество препарата Элигард по сравнению с обычными депонированными препаратами более короткого действия сделало его потенциальным стандартом лечения пациентов, подходящих для ГТ. В настоящее время в Европе препарат Элигард, который содержит в 2 раза больше лейпрорелина, чем другие препараты на основе лейпрорелина, доступен на рынке в 3 депонированных лекарственных формах с дозировками 7,5; 22,5 и 45 мг с интервалами для введения 1 раз в месяц (1 М), 1 раз в 3 мес (3 М) и 1 раз в 6 мес (6 М) соответственно. В ходе опроса 77 % урологов заявили, что они предпочитают использовать лекарственную форму пролонгированного действия 6 М, а не лекарственную форму более короткого действия [29]. Предпочтения пациентов в выборе лекарственных форм с различными режимами дозирования также имеют значение. В проведенном во Франции исследовании местно-распространенного и метастатического РПЖ все пациенты, получившие лечение препаратом Элигард в формах 3 М и 6 М, показали улучшение после применения формы 6 М по сравнению с формой 3 М [30]. Даже если преимущество формы 3 М агониста ЛГРГ, по сообщению пациента, заключалось в высоком, удовлетворяющем требованиям качестве медицинского наблюдения, преимущество формы 6 М состояло в гибкости графика и отсутствии беспокойства по поводу состояния болезни сроком до 6 мес. Преимущества депонированной лекарственной формы 6 М, сообщенные пациентами, включали уменьшение беспокойства, снижение эмоциональной нагрузки, улучшенную гибкость графика, снижение частоты введения препарата, повышение комфортности, более редкие посещения врача, уменьшение реакции в области введения, снижение стоимости, меньшее число пропущенных визитов к врачу и, теоретически, снижение риска обострения [31]. Продолжительный период между введениями лейпрорелина в форме 6 М стал главной причиной, по которой урологи Германии приняли решение о назначении формы 6 М для ГТ [32]. По словам врачей, принимавших участие в исследовании, пользу из менее частого введения препарата могут извлечь пациенты со стабильным заболеванием, пациенты, которые вынуждены совершать поездки, или те, кто испытывает трудности, добираясь в лечебное учреждение.

Наличие 3 различных форм препарата Элигард позволяет добиться большей гибкости в удовлетворении клинических потребностей и предпочтений пациентов. Также предлагается оценить относительную

эффективность и экономическую эффективность лекарственных форм для помощи врачам в принятии клинических решений и для информирования о распределении ресурсов на уровне системы здравоохранения [33]. Ожидалось, что менее частое введение лейпрорелина, аналогичное форме 6 М, могло быть более эффективным с экономической точки зрения. Наличие новых депонированных лекарственных форм лейпрорелина, а также использование других фармацевтических препаратов (в различной дозировке) в клинической практике подчеркивает важность оценки относительной эффективности и относительных расходов при различных методах лечения лейпрорелином. Последние нормативные документы, принятые в США, в корне изменили растущую тенденцию назначения урологами лечения агонистами ЛГРГ, повлияв на финансирование этого метода лечения [34], указывая, что выбор медицинской или хирургической кастрации у пациентов с РПЖ, по-видимому, непосредственно связан со схемами возмещения. Поэтому очень важно, чтобы относительное соотношение цены и качества различных методов лечения стало основой для выбора рекомендаций.

В европейских странах нет доступного плана единовременных платежей и каждая система здравоохранения функционирует как отдельное юридическое лицо, правила которого часто заметно отличаются от других юридических лиц. Также пациенты получают лечение в различных условиях (стационар, амбулаторная клиника, первичная медицинская помощь), которые неотъемлемо связаны с различными затратами. Кроме того, расходы на медицинские услуги и лекарства могут значительно отличаться. На основании результатов недавнего анализа экономической эффективности было показано, что, несмотря на высокую стоимость 1 инъекции, использование препарата Элигард 45 мг в форме 6 М экономически выгодно для системы здравоохранения Германии [35]. На основании результатов анализа было выявлено, что форма 6 М является наиболее экономичным вариантом лечения при условии учета 2 основных статей расходов: стоимости используемых препаратов и стоимости посещения клиники. Так как применение ГТ в значительной степени влияет на бюджет здравоохранения, мы стремились установить относительную эффективность и стоимость лечения этих 3 форм в 9 европейских странах: Австрии, Бельгии, Чешской Республике, Венгрии, Италии, Латвии, Нидерландах, Польше, Португалии. В целях улучшения обобщаемости результатов страны были выбраны с учетом географических различий (Восток и Запад), размера (малые и большие страны), систем финансирования (обязательное медицинское страхование и финансирование за счет налогов) и дохода на душу населения.

**Методы****Клиническое подтверждение**

С целью поиска исследований с применением депонированных лекарственных форм лейпрорелина ацетата 1 М, 3 М и 6 М для лечения РПЖ в сентябре 2012 г. был проведен систематический поиск по основным базам данных (MEDLINE, EMBASE и Cochrane). Принимались во внимание все дозировки препарата (т. е. дозировки 3,75; 7,5; 11,25; 22,5 и 45 мг). Поиск по терминам [(предстательная железа ИЛИ простата) И (рак ИЛИ карцинома) И (лейпролид ИЛИ лейпрорелин ИЛИ Элигард)] без применения каких-либо фильтров дал 754 результата; двое авторов (J. Weh и A. Abou-Setta) данной статьи изучили опубликованные резюме на соответствие критериям поиска. Исключали отдельные описания клинических случаев и исследования, в которых не определяли уровни тестостерона на 28-й день/1 мес и по завершении лечения с использованием пороговых величин 20 и 50 нг/дл. Полные тексты обнаруженных в результате поиска 49 статей были изучены по крайней мере одним из авторов данной статьи. В результате проведенного анализа было выявлено 12 исследований, в которых описано проведение 13 сравнительных анализов: 1 рандомизированное исследование по сравнению лейпрорелина с другим агонистом ЛГРГ [36], 9 проспективных исследований серии случаев [16, 24, 37–43] и 3 ретроспективных исследования серии случаев (табл. 1) [44, 45]. Обзор справочной литературы не дал информации о наличии других отчетов по данной тематике. Форма 1 М использовалась в 5 исследованиях, форма 3 М — в 6 исследованиях и 6 М — в 2 исследованиях. Только в 4 из всех найденных исследований были сведения об уровне тестостерона, измеренном на 28-й день и по завершении лечения, и в обоих случаях он составил 20 и 50 нг/дл. Так как в остальных исследованиях была неполная отчетность, сравнение эффективности не проводили. Кроме того, при сравнении частоты кастрации на 28-й день лечения при одних и тех же режимах дозирования, но с применением различных препаратов лейпрорелина препарат Элигард продемонстрировал значительно более высокий показатель успешного лечения по сравнению с другим препаратом лейпрорелина Лорелином (96,5 % по сравнению с 83,7 %, хи-квадрат,  $p < 0,0001$ ) [16]. На основании этого результата, несмотря на то, что он был получен на основании исследований, обладавших различным дизайном и изучавших разные популяции пациентов, предположили, что в сопоставительный анализ должны включаться только идентичные препараты. Таким образом, были проанализированы 3 проспективных исследования препарата Элигард, в которых изучали лекарственную форму лейпрорелина в виде геля и в которых указывались в отчетах уровни тестостерона 50 и 20 нг/дл. Дозировка форм препарата Элигард

составила 7,5 мг в форме 1 М, 22,5 мг в форме 3 М и 45 мг в форме 6 М. О случаях смертельного исхода, связанных с лечением, и серьезных нежелательных явлениях в данных исследованиях не сообщалось. Во всех исследованиях частота серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, была незначительной (0–2 %) и сопоставимой между включенными и исключенными исследованиями ( $p > 0,1$ ), в которых были зарегистрированы соответствующие данные.

Кроме того, отсутствовали существенные различия между профилями безопасности и процентами отсева форм 1 М, 3 М и 6 М. Наиболее распространенным побочным эффектом, относящимся к агонистам ЛГРГ в целом, были приливы.

**Экономическая модель**

Поскольку различия в эффективности и безопасности 3 лекарственных форм не были обнаружены, мы провели анализ минимизации затрат, объединив параметры, относящиеся к использованию ресурсов и удельным издержкам сравниваемых вариантов лечения. С целью улучшения обобщения результатов были выбраны 9 европейских стран с различными системами здравоохранения. В частности, в разных странах обязанности, выполняемые врачами-специалистами первичного звена, отличаются от функций, выполняемых врачами специализированной медицинской помощи и связанных с назначением и проведением ГТ. Также значительно различались удельные издержки используемых ресурсов в разных странах. Экономическая модель здравоохранения была выполнена в MS Excel, что позволяет соотносить затраты на проведение всех лечебных процедур в течение 12-месячного периода. Так как процент отсева существенно не различался и не было никаких доказательств смертельных исходов, во внимание принимались только дифференциальные затраты (т. е. связанные с различными формами препарата Элигард, консультациями специалистов и диагностическими тестами). В данной модели пациенты начали получать лечение лейпрорелином в 1 из 3 различных учреждений: в клинике (урологическое амбулаторное отделение); в региональном лечебном учреждении (урологическое амбулаторное отделение) или по месту получения первичной врачебной помощи (врач общей практики). Незначительное число пациентов получали инъекции лейпрорелина в условиях стационара, однако в анализе их не учитывали; из-за относительно высокой стоимости госпитализации это было расценено как консервативное допущение. В частности, не рассматривались получающие лейпрорелин пациенты, госпитализированные на время получения неoadьювантной или адьювантной ГТ. Смоделированные когорты пациентов продолжали получать лечение во время моделирования до 12 мес с учетом исследований, базирующихся на проценте



Таблица 1. Выявленные исследования, содержащие информацию об использовании лейпрорелина для лечения распространенного РПЖ

Исследование	Лекарственная форма, доза, максимальная длительность исследования	Клинические случаи	Среднее значение [медиана] T стадии	% подавления [в соответствии с подающимся оценке показателем Pt] (в конце исследования) при уровне 50 нг/мл	% подавления [в соответствии с подающимся оценке показателем Pt] (в конце исследования) при уровне 20 нг/мл	Тип исследования и стадия РПЖ
Perez-Marreno [37]*	1 М Элигард, 7,5 мг, 6 М	120	6,3	93,3 [94,1] (99,3 на 6 М)	95,8 [97,5] на 42 Д (95,8 на 6 М)	Проспективное; ПСА С1 или выше, Т3 или выше
Heyns [36]	1 М Элигард, 7,5 мг, 9 М	140	НС	99,3	(97,3 на 2–9 М)	Проспективное когортное (ответвление РКИ); распространенный РПЖ
Fujii [44]	1 М Энантон, 3,75 мг, до 10 Л	40	11,0	95,0		Ретроспективное; метастатический и неметастатический
Marberger [38]	1 М Лутрат, 3,75 мг, 24 Н	160	4,12	95,0 [96,8] (95,0 на 24 Н)	71,3 [73,1] (88,1 на 24 Н)	Проспективное; все стадии
You [16]	1 М Лорелин, 3,75 мг, 12 Н	104	НС	83,7 [93,8] (82,7 на 3 М)		Проспективное; все стадии
Chu [24]*	3 М Элигард, 22,5 мг, 6 М	117	10,0	98,3 [99,1] (94,9 на 6 М)	83,8 [84,5] (88,9 на 6 М)	Проспективное; РПЖ > А2 > Т1
Oefelein [39]	3 М Элигард, 22,5 мг, 18 М (однократное введение)	13	[10]		92	Проспективное; локализованный РПЖ
Oefelein [40]	3 М Элигард, 22,5 мг, 12+ М, 1–2 дозы	32	[20]		97	Проспективное; Т3N±M± или выше
Oefelein and Cornum [41]	3 М Элигард, 22,5 мг, 15 М (однократное введение)	38	НС	94,7	86,8	Проспективное; распространенный РПЖ
Yri [45]	3 М Энантон, 11,25 мг, 12 Н	40	17,3			Ретроспективный анализ; местно-распространенный
Fujii [44]	3 М Энантон, 11,25 мг, до 10 Л	68	12,0	98,5		Ретроспективный анализ; метастатический и неметастатический
Crawford [42]*	6 М Элигард, 45 мг, 12 М	103	12,3	97,3 [99,1] (94,9 на 12 М)	82,9 [84,4] (82,0 на 12 М)	Проспективное; РПЖ > Т1, А2 > А4
Spitz [43]	6 М Люпрон, 45 мг, 48 Н	151	15	93,4 [93,6] (93,4 на 48 Н)		Проспективное; стадия II–IV, также рецидив биохимических показателей

**Примечание.** \* Включен в анализ. Зарегистрированные торговые знаки: Элигард®; Энантон®, Такеда (Осака, Япония); Лутрат®, GP Pharm S.A. (Дж. П. Фарм С.А.) (Барселона, Испания); Лорелин®, Dongkook (Сеул, Южная Корея); Люпрон®, Abbott Laboratories (Северный пригород Чикаго, штат Иллинойс, США). Д – дни, Н – нед, М – мес, Л – лет, НС – не сообщалось.

отсева пациентов, однако средний процент отсева предположительно составил 4,93 %, тогда как небольшие расхождения не были статистически значимыми. Некоторые пациенты, получавшие лечение с использованием лекарственной формы 3 М, совершали диагностические/мониторинговые визиты в дополнение к визитам, во время которых им были сделаны инъекции. Кроме того, некоторые пациенты, получавшие форму 6 М и выполнявшие диагностические/мониторинговые визиты, были более привержены лечению,

что было определено на основании индивидуального ответа. Для совершения дополнительных визитов в каждой стране было получено необходимое заключение практикующих урологов. В тех случаях, когда стандартный тариф на амбулаторные процедуры не включал затраты на диагностику (определение уровня ПСА, УЗ-обследование), они учитывались отдельно. Затраты основывались на последних имеющихся с 2010 г. данных, указанных в местной денежной единице и конвертированных в евро по межбанковскому кур-

су, где это применимо. Затраты обновлялись с учетом 3 % инфляции. Вследствие короткого промежутка времени дисконтирование в моделировании не использовалось.

Одномерный (односторонний) анализ чувствительности проводили посредством внесения в индивидуальном порядке изменений во все параметры модели. При помощи вероятностного анализа чувствительности, использующего когорту из 10 тыс. индивидуально моделируемых алгоритмов поведения пациентов (симуляция Монте-Карло), была изучена совместная неопределенность во всех входных переменных; параметры изменялись в пределах 95 % интервала неопределенности или в соответствии с  $\pm 25$  % от средней оценки; корреляция между параметрами не проводилась. Основной анализ проводили с учетом позиции официальных структур. Кроме того, мы запустили модель с альтернативным сценарием, включая понесенные пациентами немедицинские (транспортные) расходы, а также социальные затраты за счет потери рабочей продуктивности с учетом незначительной пенсионной ставки пациентов. Удельные затраты, используемые в анализе, показаны в табл. 2.

### Результаты

На основании 3 исследований, включенных в экономический анализ, в выборке пациентов, начавших получать лечение, у которых уровень тестостерона составил  $\leq 50$  нг/дл после лечения препаратом Элигард в формах 1 М (93,3 %), 3 М (98,3 %) и 6 М (97,3 %), существенного различия не наблюдалось ( $p < 0,05$ ). В табл. 1 приведены показатели по каждому пациенту, получающему лечение, а также на момент завершения исследования с учетом пороговых величин, равных 50 и 20 нг/дл.

Профили безопасности 3 лекарственных форм были сопоставимы. Случаев смерти или серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, зафиксировано не было. Во всех исследованиях наиболее распространенными связанными с лечением побочными эффектами были приливы легкой и умеренной степени. Приливы легкой и умеренной степени отмечались у 44 и 12 % реципиентов формы 1 М препарата Элигард, у 49 и 10 % реципиентов формы 3 М и у 33 и 24 % реципиентов формы 6 М соответственно.

На основании результатов экономического анализа, проведенного нами, было выявлено, что во всех 9 странах Европы лекарственная форма 6 М лейпрорелина была наиболее экономичным вариантом лечения с учетом среднегодовой итоговой суммы расходов на 1 пациента, которая колебалась от 788 евро в Бельгии до 1839 евро в Португалии.

Вариант 3 М в сравнении с формой 6 М был дороже на 2,5 % в Венгрии и на 43 % в Латвии, тогда как

форма 1 М была наиболее дорогой и превышала стоимость формы 6 М на 15,5 и 151,6 % для этих стран соответственно. Вариант 3 М в сравнении с формой 1 М был дешевле на 11,2–45,3 %. Годовые расходы на лечение во всех 9 странах показаны на рис. 1. Относительная экономия наглядно представлена на рис. 2. После того как были одобрены социальные затраты, а также были учтены дополнительные немедицинские и косвенные затраты, экономический эффект от использования лейпрорелина в форме 6 М несколько увеличился. Подробная информация о затратах приведена в табл. 3.

Стоимость лечения лекарственной формой 1 М была также самой высокой и варьировалась от 981 до 1797 евро, тогда как стоимость формы 3 М составила от 778 до 1598 евро и формы 6 М – от 640 до 1559 евро (рис. 3, табл. 3). Общие затраты были обусловлены в первую очередь частотой визитов, необходимых для введения препарата и проведения мониторинга. При этом для лечения формой 1 М лейпрорелина необходимо сделать 12 визитов в год, формой 3 М – в среднем 4,4–4,8 визита и формой 6 М – 2,1–2,3 визита с учетом совершения дополнительных визитов с целью мониторинга. Верхний предел процентного соотношения дополнительных визитов, которые могут финансироваться за счет сэкономленных средств в результате перевода соответствующих пациентов с форм 1 М и 3 М на 6 М, в разных странах оценивали в пределах от 3,2 до 50,0 % (рис. 4).

Во всех односторонних анализах чувствительности полученные результаты были стабильными, за исключением расходов на медицинские консультации (визиты), связанные с введением препарата, и ежемесячных расходов на лейпрорелин, что в значительной степени повлияло на результаты. Чувствительность к стоимости посещения проявляется в изменении результатов по 9 анализируемым странам. На рис. 5 показана итоговая годовая стоимость лечения лекарственной формой 6 М лейпрорелина в Бельгии в зависимости от кратной месячной стоимости формы 1 М лейпрорелина (пунктирная линия серого цвета) и формы 3 М (пунктирная линия черного цвета). Сплошные линии отображают итоговые ежегодные затраты на лечение формой 1 М (серый цвет) и формой 3 М (черный цвет). Ежемесячная стоимость формы 6 М лейпрорелина может быть увеличена на 187 % (почти в 3 раза), в результате чего совокупные годовые затраты на лечение формами 1 М и 6 М будут такими же. Эквивалентность ежемесячных затрат для форм 3 М и 6 М достигается в том случае, если ежемесячная стоимость формы 6 М лейпрорелина на 46 % выше таковой формы 3 М. Соответствующие точки эквивалентности по другим странам были следующими: Австрия – 3,08 и 1,51; Чешская Республика – 1,16 и 1,06; Венгрия – 1,16 и 1,03; Италия – 1,68 и 1,13; Латвия –

**Таблица 2.** Затраты, использование ресурсов и сведения о доле рынка 9 европейских стран, используемые для составления экономической модели

	Австрия	Бельгия	Чешская Республика	Венгрия	Италия	Латвия	Нидерланды	Польша	Португалия
<b>Затраты (евро)</b>									
Элигард 1 М (7,5 мг)	106,80	95,70	121,60	100,39	149,77	111,66	106,80*	81,78	148,20
Элигард 3 М (22,5 мг)	320,40	194,52	314,95	280,55	387,49	319,03	320,40	240,57	399,41
Элигард 6 М (45 мг)	619,22	320,06	629,93**	558,11	774,98	466,87	619,22	481,14	779,66
Консультация уролога <sup>§</sup>	29,42	28,56	4,23	2,42	20,70	38,96	86,00	8,65	35,43
Тест ПСА	11,10	10,78	14,46	4,75	19,10	7,14	27,65	7,21	8,14
Ультразвуковое исследование	27,66	37,37	12,10	1,80	43,40	12,99	85,00	7,21	43,16
Нежелательные явления <sup>#</sup>	21,80	18,24	4,23	1,79	20,70	16,88	86,00	3,85	35,43
Немедицинские затраты на совершение визита <sup>‡</sup>	5,70	4,40	3,57	5,22	4,00	10,39	7,00	2,16	4,20
Косвенные затраты на визит <sup>  </sup>	23,81	33,70	6,80	6,25	28,57	6,18	33,91	7,93	11,55
<b>Использование ресурсов (%) – визиты с целью диагностики</b>									
1 раз в месяц	0,24	0,24	0,90	0,88	0,90	0,90	0,24	0,90	0,90
1 раз в 3 мес	4,75	4,75	9,00	8,77	9,00	9,00	4,75	9,00	9,00
<b>Предполагаемый удельный вес в обороте рынка (%)</b>									
Элигард 1 М	20,0	30,0	10,4	32,0	10,0	15,0	0	2,2	8,0
Элигард 3 М	60,0	70,0	90,6	68,0	87,0	80,0	20,2	65,8	90,0

**Примечание.** \*Лекарственная форма 1 М на рынке не реализовывалась, и за единицу стоимости была принята 1/3 стоимости формы 3 М; \*\* месячная стоимость оценивали как эквивалентную таковой формы 3 М и она варьировалась в анализе чувствительности; § расходы на врача, медсестру и инъекции; # консультация лечащего врача/уролога; ‡ общественный транспорт; || снижение рабочей продуктивности из расчета минимальной заработной платы и пенсионной ставки пациентов.

1,84 и 1,47; Нидерланды – 2,62 и 1,40; Польша – 1,25 и 1,06; Португалия – 1,90 и 1,22. При проведении вероятностного анализа чувствительности 95 % интервалы неопределенности (95 % моделируемой когорты) по общим затратам и процентного соотношения дополнительных визитов не перекрывались (табл. 3), что подтверждает надежность средних показателей.

**Обсуждение**

На основе данных из включенных в анализ клинических исследований [24, 37, 42] мы установили, что разница в эффективности подавления уровня тестостерона и безопасности между 3 пролонгированными формами лейпрорелина отсутствует. Анализ минимизации затрат показали, что терапия препаратом Элигард

1 М является наиболее дорогостоящим вариантом лечения во всех 9 европейских странах, тогда как лечение препаратом Элигард 6 М дает возможность экономии средств по сравнению с 2 другими формами.

Экономия была достигнута в первую очередь за счет сокращения использования ресурсов (например, сокращение числа необходимых визитов в силу менее частого введения препарата). Наибольшей была экономия в странах с наиболее высокими расходами, связанными с посещениями клиники (Бельгия и Португалия), но даже в стране с самым низким уровнем возмещения, Польше, экономия может быть достигнута. Наши выводы приобретают значимость в связи с высокой распространенностью РПЖ и в контексте финансовых затруднений, с которыми сталкиваются

**Таблица 3.** Обобщающие результаты и результаты по затратам с разбивкой по 3 лекарственным формам препарата Элигард в 9 европейских странах за 12 мес

	Австрия	Бельгия	Чешская Республика	Венгрия	Италия	Латвия	Нидерланды	Польша	Португалия
<b>Прямые затраты* (95 % доверительный интервал)</b>									
1 М	4361 (3698–5107)	1982 (1887–2078)	1987 (1937–2036)	1364 (1351–1376)	2796 (2664–2919)	1961 (1882–2023)	3665 (3421–3905)	1255 (1232–1284)	3236 (3073–3407)
3 М	2411 (2167–2705)	1084 (1049–1121)	1529 (1507–1551)	1211 (1206–1218)	1949 (1895–2000)	1587 (1558–1616)	2156 (2065–2254)	1072 (1060–1083)	2181 (2112–2255)
6 М	1784 (1663–1920)	788 (771–805)	1446 (1435–1455)	1182 (1179–1184)	1741 (1716–1765)	1110 (1093–1122)	1661 (1617–1704)	1014 (1010–1020)	1839 (1806–1871)
<b>Совокупные затраты† (95 % доверительный интервал)</b>									
1 М	4502 (3893–5157)	2136 (2030–2242)	2042 (1992–2093)	1437 (1418–1456)	2929 (2817–3054)	2116 (2038–2174)	3851 (3586–4070)	1305 (1280–1334)	3321 (3179–3533)
3 М	2462 (2259–2711)	1140 (1098–1179)	1551 (1530–1572)	1240 (1233–1249)	2003 (1952–2060)	1649 (1615–1675)	2224 (2128–2306)	1091 (1079–1108)	2214 (2161–2305)
6 М	1809 (1698–1932)	815 (796–834)	1456 (1447–1466)	1196 (1192–1199)	1767 (1745–1790)	1140 (1125–1152)	1694 (1648–1734)	1024 (1019–1030)	1855 (1824–1896)
<b>Затраты на препарат Элигард</b>									
1 М	1282	1148	1585	1252	1797	1454	1282	981	1778
3 М	1282	778	1369	1167	1550	1384	1282	962	1598
6 М	1238	640	1369	1160	1550	1013	1238	962	1559
<b>Затраты на выполнение визитов (число визитов)</b>									
1 М	3080 (12,0)	834 (12,0)	1094 (12,0)	112 (12,0)	998 (12,0)	507 (12,0)	2384 (12,0)	274 (12,0)	1457 (12,0)
3 М	1129 (4,4)	306 (4,4)	438 (4,8)	45 (4,8)	399 (4,4)	203 (4,8)	874 (4,4)	110 (4,8)	583 (4,8)
6 М	545 (2,1)	148 (2,1)	210 (2,3)	21 (2,3)	191 (2,1)	97 (2,3)	422 (2,1)	53 (2,3)	279 (2,3)
<b>Немедицинские затраты§</b>									
1 М	68,40	52,80	46,56	65,10	48,00	135,24	84,00	25,95	50,40
3 М	25,08	19,36	18,62	26,04	19,20	54,10	30,80	10,38	20,16
6 М	12,11	9,35	8,92	12,48	9,20	25,92	14,88	4,97	9,66
<b>Косвенные затраты#</b>									
1 М	71,43	101,09	8,87	7,80	85,71	20,13	101,74	23,79	34,64
3 М	26,19	37,07	3,55	3,12	34,29	8,05	37,31	9,52	13,86
6 М	12,65	17,90	1,70	1,50	16,43	3,86	18,02	4,56	6,64

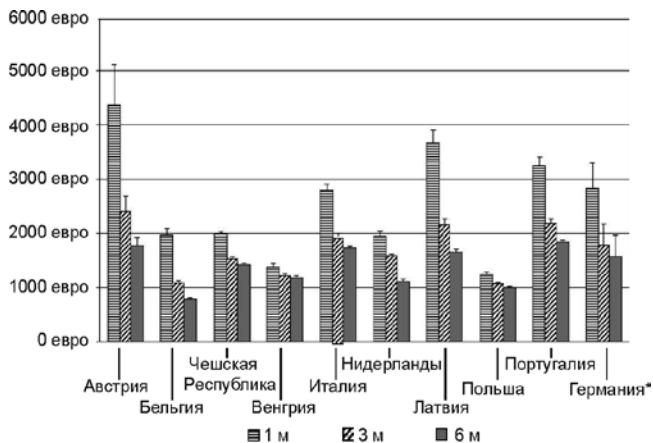
**Примечание.** Интервалы неопределенности относятся к результатам, полученным при проведении вероятностного анализа чувствительности. \* Медицинские расходы, понесенные пациентом; † прямые плюс косвенные и немедицинские расходы; § общественный транспорт; # снижение рабочей продуктивности из расчета минимальной заработной платы и пенсионной ставки пациентов. Так как расходы, связанные с лечением нежелательных явлений, в большинстве случаев равнялись 0 и не превышали 0,70 евро по любой лекарственной форме препарата в любой стране, они не были включены в таблицу.

все системы здравоохранения; когда расходы на здравоохранение не могут быть увеличены, экономия финансирования мероприятий может сделать другие процедуры более доступными.

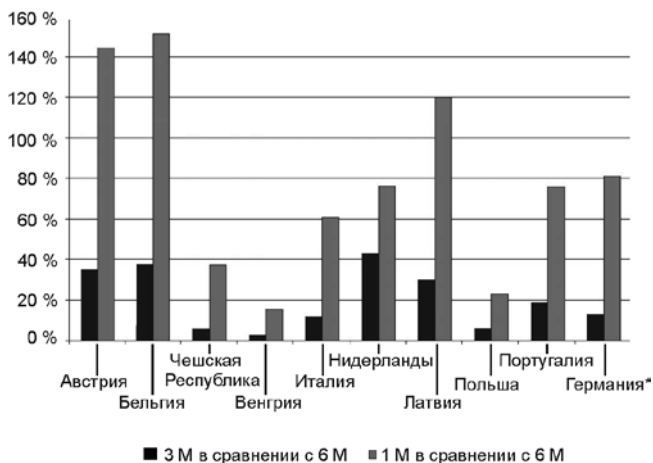
Наши результаты были сопоставимыми в 9 европейских странах, хотя потенциальная экономия от

перехода на форму 6 М лейпрорелина была относительно небольшой в странах Центральной/Восточной Европы (Чешская Республика, Венгрия и Польша). Размер экономии был напрямую связан с затратами на совершение визитов. Важно отметить, что мы выбрали страны с различными систе-

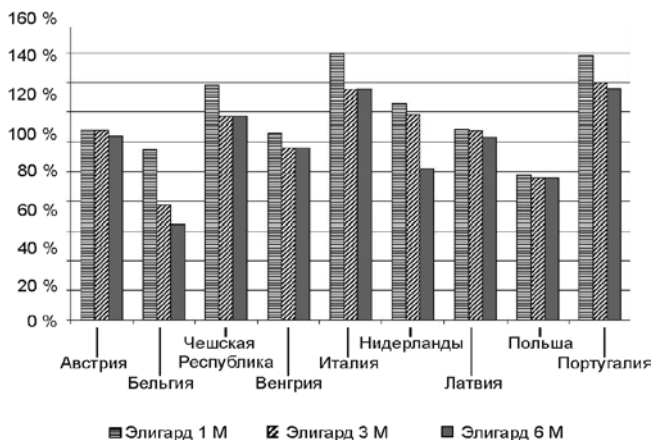




**Рис. 1.** Ежегодные затраты на лечение препаратом Элигард в формах 1 М, 3 М и 6 М в 9 анализируемых странах и в Германии. \*Показатели по Германии были взяты из исследования *Odeyemi et al.* [35] (анализ 2007 г.) и распространены на показатели, включая 2011 г. Планки погрешностей соответствуют 95 % интервалам неопределенности



**Рис. 2.** Процентное увеличение стоимости лечения препаратом Элигард в формах 1 М и 3 М в сравнении с формой 6 М. \*Показатели по Германии были взяты из исследования *Odeyemi et al.* [35] (исследование 2007 г.) и распространены на показатели, включая 2011 г.

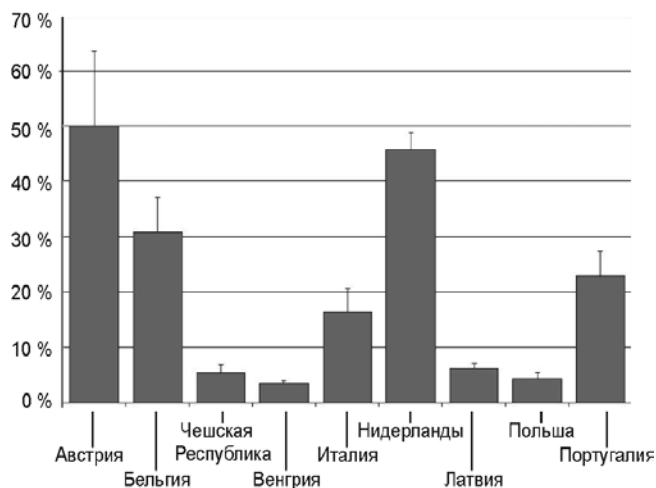


**Рис. 3.** Ежегодные затраты, связанные с производством леупроида ацетата, для лекарственных форм 1 М, 3 М и 6 М препарата Элигард

мами возмещения и с разными схемами взаимодействия общей практики и урологической помощи в процессе лечения. В частности, в Бельгии значительное число пациентов лечатся на первичном этапе общей практики, в то время как в Португалии ведение таких пациентов осуществляется преимущественно урологами. В конечном счете дело скорее не в условиях лечения, а в расходах на совершение визита, проведение диагностики и введение препарата, которые определяют экономические аспекты различных вариантов лечения.

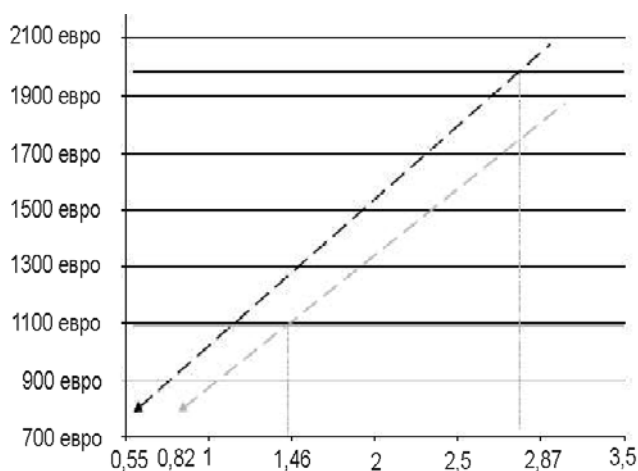
В подобном экономическом исследовании, проведенном в Германии, оценивали различные лекарственные формы препарата Элигард [35]. Среднегодовые затраты на лечение с использованием форм 1 М, 3 М и 6 М составили 2839 евро (стандартное отклонение (СО) 233 евро), 1777 евро (СО 195 евро) и 1567 евро (СО 205 евро) соответственно. Таким образом, среднегодовая стоимость использования форм 1 М и 3 М была на 81 и 13 % соответственно выше, чем расходы на лечение с использованием формы 6 М. Эти показатели в целом соответствуют экономии на лечении препаратом Элигард, определенной в нашем анализе для Португалии, и были меньше, чем в Бельгии, и больше, чем в Чешской Республике, Венгрии и Польше. Как в немецком [35], так и в нашем исследовании экономическое преимущество формы 6 М определялось уменьшением частоты инъекций. Меньшее количество визитов в клинику также означает уменьшение эмоциональных потерь и улучшение качества жизни. Кроме того, меньшее количество инъекций приводит к уменьшению количества возможных нежелательных явлений вследствие вмешательства; реакция в месте инъекции является одним из наиболее часто встречающихся связанных с лечением побочных эффектов. Наконец, введение лекарственной формы 6 М с меньшей вероятностью приводит к терапевтическим задержкам или потерям, связанным с выбросом тестостерона.

Большинство экономических исследований РПЖ были сосредоточены на экономической эффективности скрининга [46], профилактике [47], определении стоимости болезни [48, 49], оценке ГТ, как неоадьювантной и адьювантной ЛТ [50, 51], или сравнении с радикальным лечением [52]. В недавно проведенном анализе «Оценка технологий здравоохранения» (Health Technology Assessment), изучавшем эффективность орхиэктомии в сравнении с лечением агонистами ЛГРГ, были также проанализированы экономические данные. Несмотря на продемонстрированное исследованием снижение затрат, которое достигается путем хирургической кастрации, авторы пришли к выводу, что орхиэктомия не может быть рекомендована с учетом расширенных показаний для временной гормональной депривации [53].



**Рис. 4.** Процентное соотношение совершения дополнительных визитов с целью лечения, которое может финансироваться из сэкономленных средств посредством перевода всех пациентов с форм 3 М и 1 М препарата Элигард на форму 6 М

Вдобавок к этому преимущество стоимости орхиэктомии по сравнению с гормональным лечением не может быть очевидным у всех пациентов при рассмотрении продолжительности пребывания в стационаре после операции и продолжительности ГТ, что часто бывает критическим в контексте экономической оценки [54]. В Швеции орхиэктомия и гормональные препараты оказались эквивалентными (8 дней госпитализации и 18 мес гормонального лечения) [55]. На основании другого экономического анализа было по-



**Рис. 5.** Общая годовая стоимость лечения в Бельгии с применением препарата Элигард в форме 6 М в зависимости от многократной месячной стоимости формы 1 М (пунктирная линия черного цвета) и формы 3 М (пунктирная линия серого цвета) препарата Элигард. Сплошные линии отображают совокупные годовые затраты на лечение с использованием форм 1 М (черная линия) и 3 М (серая линия). На графике также показано, что ежегодные расходы на лечение с использованием формы 6 М (787,97 евро) включают исходные ежемесячные затраты на лечение с использованием формы 6 М препарата Элигард (320,06 евро), что составляет 0,82, а также затрат в размере 0,55 на лечение с использованием форм 3 М и 6 М соответственно

казано, что в США орхиэктомия, вероятно, наиболее экономически эффективна, в то время как комбинированная андрогенная блокада была наименее экономически эффективным вариантом лечения, хотя лейпрорелина не было среди препаратов сравнения [56].

Хотя это исследование было всесторонним, экономическая модель базировалась на метаанализе, который не включал результаты более новых исследований, особенно исследований более усовершенствованных депонированных лекарственных форм препаратов [12]. Первая депонированная лекарственная форма 1 М лейпрорелина была утверждена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 1999 г. Экономические исследования, проведенные в Италии, базируясь на данных, полученных из наблюдений, показали, что ципротерон ацетат был наилучшим по соотношению цена—качество в сравнении со всеми другими вариантами гормонального лечения, хотя никаких статистических различий в качестве и количестве лет жизни не было найдено, и различия между агонистами ЛГРГ не анализировали [57].

При лечении хронических заболеваний и ситуациях, требующих повторного введения препарата через определенный период времени, все большее распространение получают варианты лечения препаратами длительного действия. Это отражает большую приверженность пациента к лечению, снижение частоты прекращения лечения и предпочтения пациента, связанные с менее частым введением препарата, что особенно верно, когда способ введения препарата является неприятной, болезненной процедурой или вызывает побочные эффекты. В гинекологической практике обратимые контрацептивные препараты длительного действия и аналоги ЛГРГ обеспечивают использование адекватных вариантов лечения с меньшим количеством вмешательств. В последнее время обратимые методы контрацепции длительного действия в Великобритании продемонстрировали экономическую эффективность по сравнению с ежедневным приемом пероральных контрацептивов [58]. Кроме того, препараты длительного действия при хронической обструктивной болезни легких позволили сэкономить средства за счет уменьшения скорости обострения болезни и частоты госпитализации. По аналогии с хронической обструктивной болезнью легких, теоретически возможно, что режим с менее частым введением препарата Элигард будет способствовать соблюдению пациентом режима лечения и, соответственно, уменьшению риска дополнительных госпитализаций, что в конечном счете приводит к снижению затрат.

Контроль уровня тестостерона является основной целью ГТ. Сообщалось, что уровень тестостерона в течение 6 мес с начала проведения ГТ служит значимым

прогностическим фактором выживания, сопровождающимся лучшим контролем уровня тестостерона, что связано с улучшением выживаемости [59]. Поэтому возможно, что дифференциальный контроль уровня тестостерона при проведении терапии различными агонистами ЛГРГ отвечает за изменения, наблюдаемые при проведении метаанализа, в сравнении с орхиэктомией [60]. После хирургической орхиэктомии каstrationный уровень тестостерона достигается в течение 4 нед у всех пациентов [61, 62]. Однако на основании результатов клинических исследований, в которых рассматривали различные агонисты ЛГРГ, было выявлено, что не у всех пациентов, получающих лечение агонистами ЛГРГ, концентрация тестостерона достигает требуемого порогового каstrationного уровня: у 5–17 % пациентов – выше 50 нг/дл и у 13–34 % пациентов – выше 20 нг/дл [41, 63–66].

Кроме того, так как подавление выработки тестостерона достигается применением агонистов ЛГРГ, уровень тестостерона не должен подниматься выше 50 нг/дл, в соответствии с пиковым значением [41, 67]. Эти выбросы гормонов могут указывать на недостаточную эффективность терапии и при отсутствии контроля могут привести к росту злокачественного новообразования. Такое случается, как было продемонстрировано, у 2–24 % пациентов, получавших лечение агонистами ЛГРГ, но не препаратом Элигард [66, 68–73]. В дополнение к выбросам тестостерона приблизительно у 10 % пациентов, получавших лечение агонистами ЛГРГ, повторное введение препарата вызывает кратковременное повышение уровня тестостерона, что приводит к так называемым мини-вспышкам [69, 70] в виде повышения уровня тестостерона  $\geq 50$  нг/дл в течение 12 ч после 2-го или последующего введения агониста ЛГРГ [74]. Доставка лекарственного средства имеет огромное значение в биологической доступности лейпрорелина [75]. В РКИ, в котором 2 группы пациентов получали различные лекарственные формы лейпрорелина и 1 группа пациентов получала гозерелин, у 40 пациентов, получавших лейпрорелин в дозах 3,75 и 7,5 мг (26,3 и 25 % соответственно), концентрация тестостерона не достигла каstrationного уровня при пороговой величине  $\leq 50$  нг/дл. Кроме того, у 68,4 и 30 % пациентов соответственно концентрация тестостерона не достигла каstrationного уровня при пороговой величине  $\leq 20$  нг/дл; разница в этой пороговой величине была статистически значимой [76].

Тот факт, что в результате ГТ концентрация тестостерона достигает каstrationного уровня не у всех пациентов, а также возникновение выбросов гормона и мини-вспышек дополнительно подчеркивают необходимость выбора эффективных лекарственных форм. Недавно проведенный систематический обзор подтвердил эффективность контроля уровня тестостерона

посредством использования препарата Элигард, а доля пациентов, у которых концентрация тестостерона не достигла каstrationного уровня посредством использования классических лекарственных форм лейпрорелина, составила 1,2–5 % при пороговой величине, равной 50 нг/мл, и 8–13 % при пороговой величине, равной 20 нг/мл [77]. Сообщений о подъемах тестостерона, вызванных введением препарата (мини-вспышках), не было, и процент пациентов, испытавших выброс тестостерона, составил 1 % при использовании форм 3 М и 6 М препарата Элигард и 0 % при использовании формы 1 М препарата Элигард [78]. Напротив, у 10 % пациентов, получавших лечение обычными агонистами ЛГРГ, отмечались мини-вспышки, и у 4–12,5 % были отмечены выбросы. Возникновение мини-вспышек может быть связано с частотой введения лекарственного средства (т. е. форма 1 М в сравнении с формой 3 М и в сравнении с формой 6 М), в то время как эффективность достижения каstrationного уровня может быть частично связана со способностью к длительному лечению (и приверженностью к лечению). В соответствии с недавно проведенным регистрационным исследованием РПЖ у 1521 пациента было установлено, что способность к длительному лечению изменяется с возрастом и зависит от времени начала лечения. Было установлено, что более 1/3 пациентов прекратили лечение в течение первых 6 мес терапии. Реестр содержал данные, полученные до появления лекарственной формы 6 М лейпрорелина. Авторы предположили, что повышенная способность к длительному лечению в течение первых 6 мес терапии может привести к лучшим исходам лечения [78]. Процент отсева в клинических исследованиях был очень низким, но регистрационные исследования, отражающие повседневную клиническую практику, могут дать более полное представление о сравнительной эффективности различной частоты введения лейпрорелина.

Кроме того, не только тип депонированной лекарственной формы препарата или частоты применения, но и дозировка агониста ЛГРГ, используемого в ГТ, может повлиять на эффективность лечения и связанные с этим расходы. Недавно проведенный байесовский метаанализ 4 РКИ выявил относительное преимущество дозы лейпрорелина 7,5 мг перед дозой 3,75 мг на 11 % (относительная польза = 1,11, 95 % ДИ 0,60–1,86), которая равна средней абсолютной пользе 9,1 %; вероятность того, что доза 7,5 мг была более эффективной, чем более низкая доза, составляет 68,1 % [79]. Экономическая экспертиза включила данные метаанализа по минимальным значениям тестостерона и смоделированному улучшению выживаемости пациентов, основываясь на сопоставлении доз 22,5 и 11,25 мг лекарственной формы 3 М лейпрорелина [80]. Авторы

использовали большинство исследований, обнаруженных в процессе поиска, но они не сравнивали различную периодичность введения препарата и, следовательно, не могли собрать информацию о потенциальной дополнительной экономии, получаемой при использовании формы 6 М. Тем не менее авторы отметили значимость дозы лейпрорелина с учетом нижней границы частоты ответа на дозу 22,5 мг формы 6 М. По этой причине данная лекарственная форма не была представлена для европейской регистрации [81], тогда как эффективный контроль уровня тестостерона был достигнут применением дозы, равной 45 мг [42].

Наши результаты базируются на стоимости геля лейпрорелина. С учетом других препаратов лейпрорелина, более дорогих с учетом месячных затрат [80], экономическое преимущество формы 6 М препарата Элигард было бы еще более выраженным. Вместе с тем при наличии более дорогостоящих лекарств преимущество схемы лечения формой 3 М перед формой 1 М может быть менее значительным, так как стоимость препаратов, расходы на лечение будут составлять большую долю в общем объеме затрат; в результате сэкономленных средств, поступающих из других ресурсов, расходование средств будет менее очевидным. Если любая из альтернативных — существующих или будущих — лекарственных форм лейпрорелина будет дешевле на месячной основе, величина экономии на расходах в связи с переводом пациентов на форму 6 М препарата Элигард укажет необходимое снижение цен на этот альтернативный вариант.

Наша экономическая оценка основана на выявлении сопоставимой эффективности и безопасности 3 лекарственных форм препарата Элигард. Следует подчеркнуть, что были обнаружены только наблюдательные исследования, и, следовательно, доказательная база является относительно слабой. Результаты этой оценки должны также рассматриваться в свете 12-месячного временного интервала, ограниченного существующими клиническими доказательствами. В буду-

щем для сравнения долгосрочной эффективности и безопасности различных доз препарата Элигард и других лекарственных форм лейпрорелина необходимо проведение исследований, в частности рандомизированных исследований и крупных проспективных регистрационных исследований.

### **Заключение**

В заключение можно сказать, что при использовании всех трех форм препарата Элигард наблюдаются сопоставимая эффективность в отношении подавления уровня тестостерона, одинаковый профиль безопасности и число пациентов, прервавших лечение. Различные режимы дозирования связаны с различной частотой консультаций со специалистами, что имеет значительные экономические последствия. Хотя предпочтения пациента и клинические соображения являются наиболее важными при выборе лекарственной формы лейпрорелина, форма 6 М обеспечивает максимальную экономию средств, и ее следует рассмотреть в качестве лечения для соответствующих пациентов в Европе.

### **Благодарность**

Публикация данного анализа осуществлена при поддержке компании Астеллас Фарма Юроп Лтд.

### **Раскрытие информации**

Jaro Wex является директором Pharmarchitecture, независимой консалтинговой компании, предоставляющей консультационные услуги по исходам, связанным со здоровьем. Ahmed Abou-Setta работал в компании Pharmarchitecture в ходе исследования. На момент завершения исследования Manpreet Sidhu, Isaac Odeyemi и Peny Retsa являлись сотрудниками компании Астеллас Фарма Юроп Лтд. Bertrand Tombal является урологом и не получил никакой финансовой выгоды в результате участия в данном исследовании. Авторы статьи не сообщают о каком-либо конфликте интересов в данной работе.

## **Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403.
2. Cancer Research UK. Prostate cancer statistics [homepage on the Internet]. London, UK: Cancer Research UK. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate>. Accessed April 3, 2013.
3. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133–45.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008, WHO Europe Region. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed April 3, 2013.
5. Ryan C.J., Elkin E.P., Small E.J., Duchane J., Carroll P. Reduced incidence of bony metastasis at initial prostate cancer diagnosis: data from CaPSURE. *Urol Oncol* 2006;24(5):396–402.
6. Schroder F.H., Hugosson J., Carlsson S. et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012;62(5):745–52.
7. Ward J.F., Moul J.W. Biochemical recurrence after definitive prostate cancer therapy. Part I: defining and localizing



- biochemical recurrence of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005;15(3):181–6.
8. Klotz L.H. PSA recurrence: definitions, PSA kinetics, and identifying patients at risk. *Can J Urol* 2006;13 (Suppl 2):43–7.
9. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2012. Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf). Accessed April 3, 2013.
10. McLeod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):3–7.
11. Wassersug R.J., Johnson T.W. Modern-day eunuchs: motivations for and consequences of contemporary castration. *Perspect Biol Med* 2007;50(4):544–56.
12. Seidenfeld J., Samson D.J., Aronson N. et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999;(4):i–x, 1–246, 11–136, passim.
13. Fujikawa K., Awakura Y., Okabe T. et al. Cost-utility analysis of androgen ablation therapy in metastatic prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2003;94(4):503–11.
14. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103–6.
15. Miyamoto H., Messing E.M., Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate* 2004;61(4):332–53.
16. You D., Jeong I.G., Kim S.W. et al. Impacts of leuprolide acetate on quality of life in patients with prostate cancer: a prospective multicenter study. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(6):399–405.
17. Berges R. New trends in managing the prostate cancer patient. *Eur Urol Suppl* 2008;7(13):758–64.
18. Nair B., Wilt T., MacDonald R., Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
19. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572–83.
20. Wilt T.J., MacDonald R., Rutks I. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435–48.
21. Tanaka N., Fujimoto K., Hirayama A. et al. The primary therapy chosen for patients with localized prostate cancer between the university hospital and its affiliated hospitals in Nara Uro-Oncological research group registration. *BMC Urol* 2011;11:6.
22. Utomo N.B., Mochtar C.A., Umbas R. Primary hormonal treatment in localized and locally advanced prostate cancer: effectiveness and survival predictive factors. *Acta Med Indones* 2012;44(1):10–5.
23. Toguchi H. Formulation study of leuprolin acetate to improve clinical performance. *Clin Ther* 1992;14 (Suppl A):121–30.
24. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1199–203.
25. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57.
26. Sharifi R., Soloway M. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *J Urol* 1990;143(1):68–71.
27. Lee M., Browneller R., Wu Z. et al. Therapeutic effects of leuporelin microspheres in prostate cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28(1):121–38.
28. Periti P., Mazzei T., Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuporelin. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(7):485–504.
29. Abouelfadel Z., Crawford E.D. Leuporelin depot injection: patient considerations in the management of prostatic cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):513–26.
30. Ouzaid I., Roupert M. The role of a 6-month depot form of hormone therapy in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer: Results from the 'ELIRE' observational study. *Prog Urol* 2011;21(12):866–74.
31. Crawford E.D., Phillips J.M. Six-month gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist depots provide efficacy, safety, convenience, and comfort. *Cancer Manag Res* 2011;3:201–9.
32. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urol* 2011;11:15.
33. Alloul K., Sauriol L., Lafortune L. Meta-analysis and economic evaluation of LHRH agonists' depot formulations in advanced prostatic carcinoma. *Can J Urol* 1998;5(3):585–94.
34. Weight C.J., Klein E.A., Jones J.S. Androgen deprivation falls as orchiectomy rates rise after changes in reimbursement in the US Medicare population. *Cancer* 2008;112(10):2195–201.
35. Odeyemi I.A.O., Berges R., Bolodeoku J. Economic impact of different preparations of leuprolide acetate in the management of advanced prostate cancer. *J Med Econ* 2007;10(2):135–46.
36. Heyns C.F., Simonin M.P., Groscurin P. et al.; for South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226–31.
37. Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24(11):1902–14.
38. Marberger M., Kaisary A.V., Shore N.D. et al. Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a new sustained-release leuprolide acetate 3.75-mg depot formulation for testosterone suppression in patients with prostate cancer: a Phase III, open-label, international multicenter study. *Clin Ther* 2010;32(4):744–57.
39. Oefelein M.G. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol* 1998;160(5):1685–8.
40. Oefelein M.G. Serum testosterone-based luteinizing hormone-releasing hormone agonist redosing schedule for chronic androgen ablation: a phase I assessment. *Urology* 1999;54(4):694–9.
41. Oefelein M.G., Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):726–9.
42. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175(2):533–6.
43. Spitz A., Young J.M., Larsen L. et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(1):93–9.
44. Fujii Y., Yonese J., Kawakami S. et al. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(9):1096–100.
45. Yri O.E., Bjoro T., Fossa S.D. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49(1):54–8; discussion 58.
46. Imamura T., Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer scree-ning with prostate-specific antigen. *Int J Urol* 2008;15(4):285–8.
47. Hunt T.L., Luce B.R., Page M.J., Pokrzywinski R. Willingness to pay for cancer



- prevention. *Pharmacoeconomics* 2009;27(4):299–312.
48. Molinier L., Bauvin E., Combescure C. et al. Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: a systematic review. *Value Health* 2008;11(5):878–85.
49. Roehrborn C.G., Albertsen P., Stokes M.E. et al. First-year costs of treating prostate cancer: estimates from SEER-Medicare data. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(4):355–60.
50. Kanski A., Sherman E., Krahn M. et al. Economic analysis of a phase III clinical trial evaluating the addition of total androgen suppression to radiation versus radiation alone for locally advanced prostate cancer (Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):788–94.
51. Neymark N., Adriaenssen I., Gorlia T. et al. Cost-effectiveness of the addition of early hormonal therapy in locally advanced prostate cancer: results decisively determined by the cut-off time-point chosen for the analysis. *Eur J Cancer* 2001;37(14):1768–74.
52. Buron C., Le Vu B., Cosset J.M. et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):812–22.
53. Rohde V., Grabein K., Weidner W. et al. The German HTA report: orchiectomy versus LH-RH analogues in the treatment of advanced prostate carcinoma: are there any consequences for the daily health service? *Aktuelle Urol* 2008;39(6):448–55.
54. Turini M., Redaelli A., Gramegna P., Radice D. Quality of life and economic considerations in the management of prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):527–41.
55. Rutqvist L.E., Wilking N. Analogues of LHRH versus orchidectomy: comparison of economic costs for castration in advanced prostate cancer. *Br J Cancer* 1992;65(6):927–9.
56. Bayoumi A.M., Brown A.D., Garber A.M. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(21):1731–9.
57. Lazzaro C., Bartoletti R., Guazzoni G. et al; for QuABIOS Study Group. Economic evaluation of different hormonal therapies for prostate cancer. Final results from the Quality of Life Antiandrogen Blockade Italian Observational Study (QuABIOS). *Arch Ital Urol Androl* 2007;79(3):104–7.
58. Mavranzeouli I.; for LARC Guideline Development Group. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod* 2008;23(6):1338–45.
59. Perachino M., Monferrato C., Ferraris V. Androgen deprivation therapy (ADT) and testosterone (T) in prostate cancer patients: The lower is really the better. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):204.
60. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77.
61. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B., Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502–8.
62. Rohl H.F., Beuke H.P. Effect of orchidectomy on serum concentrations of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(1):11–4.
63. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al; for Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756–61.
64. Kawakami J., Morales A. A comprehensive evaluation in patients with cancer of the prostate on androgen suppression with LHRH agonists [abstract]. *J Urol* 2002;176:288.
65. Esquena S., Abascal J.M., Trilla E., Morote J. Failure of luteinising hormone releasing hormone agonist therapy to achieve castration. Does it exist [abstract]? *Eur Urol Suppl* 2004;3(2):57.
66. Tombal B., Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard? *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):30–6.
67. Tombal B. Appropriate castration with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? *Eur Urol Suppl* 2005;4(5):14–9.
68. Khan M.S., O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998;60(1):33–40.
69. Sarosdy M.F., Schellhammer P.F., Soloway M.S. et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;83(7):801–6.
70. Sharifi R., Browneller R.; for Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1001–4.
71. Morote J., Esquena S., Abascal J.M. et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135–8.
72. Morote J., Planas J., Raventos C.X. et al. The serum testosterone castration level with clinical relevance [abstract]. *Eur Urol Suppl* 2007;6:29.
73. Zlotta A., Debruyne F.M.J. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):37–41.
74. Tombal B. The importance of testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6(15):834–9.
75. Teutonico D., Montanari S., Ponchel G. Leuprolide acetate: pharmaceutical use and delivery potentials. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(3):343–54.
76. Dias Silva E., Ferreira U., Matheus W. et al. Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2012;44(4):1039–44.
77. Novara G., Galfano A., Secco S. et al. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int* 2009;82(3):249–55.
78. Fuldeore M.J., Brook R.A., Smeeding J., Dabbous O.H. Leuprolide acetate persistence varies by age in patients with prostate cancer [abstract]. *Value Health* 2008;11(3):A73.
79. Payne H.A., Edwards S.J. Efficacy of leuprorelin 3.75 mg compared to 7.5 mg in the treatment of prostate cancer: systematic review and meta-analysis [abstract]. *Value Health* 2008;11(6):A459.
80. Iannazzo S., Pradelli L., Carsi M., Perachino M. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. *Value Health* 2011;14(1):80–9.
81. Sethi R., Sanfilippo N. Six-month depot formulation of leuprorelin acetate in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging* 2009;4:259–67.