

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

Шабалкин Павел Игоревич — к.м.н, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, e-mail: 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 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 больным 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 (≤ 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 ≥ 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 IIIB
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 IIIB — 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
Декапентил 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 пересчитана 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. Игнатьева, 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.rosoncweb.ru/library/treatment/RUSSCO/2012/russco_advices_25.pdf
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дегареликс.
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 prostate cancer 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.