

Сравнительная клинико-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при раке предстательной железы по результатам клинических исследований и данных реальной практики

Колбин А.С.¹, Курылев А.А.², Павлыш А.В.¹

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Выполнен сравнительный клинико-экономический анализ фармакотерапевтических схем лечения гормонрезистентного рака предстательной железы с использованием кабазитаксела и абиратерона во второй линии лечения после доцетаксела. По результатам рандомизированных клинических исследований различий в эффекте обеих схем не выявлено. Вместе с тем, данные реальной практики назначений указывают на большую эффективность кабазитаксела по критерию беспрогрессивной выживаемости. Различий в клинико-экономической эффективности кабазитаксела и абиратерона по данным рандомизированных клинических исследований не получено. Однако, экономический анализ моделирования реальной клинической практики назначений показал возможности экономии бюджета с использованием кабазитаксела в сравнении с абиратероном. При расчёте прямых медицинских затрат на один месяц беспрогрессивной выживаемости установлено, что терапия с использованием кабазитаксела по стоимости ниже таковой с абиратероном. На сэкономленные средства можно дополнительно пролечить 17 больных кабазитакселом на каждые 100 больных.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, рак предстательной железы, кабазитаксел, абиратерон

Comparison of clinical-economic evaluation of cabazitaxel and abiraterone for prostate cancer based on the results of clinical trials and real world data

Kolbin A.S.¹, Kurylev A.A.², Pavlysh A.V.¹

¹ — The first St. Petersburg State Medical University. Acad. IP Pavlova

² — Saint Petersburg State University

Abstract. Comparative health technology assessment has been performed for evaluation of hormone resistant prostate cancer 2-d line chemotherapy schemes with cabazitaxel or abiraterone after docetaxel treatment. There were no found the difference between effects of both variations of treatment based on randomized clinical trials results. In the same time, the real world data shown more efficacy of cabazitaxel vs abiraterone based on non-progressive survival rate. Clinical-economic impact of both schemes was equal in relations with clinical trials data. Modelling economic analysis of real world data describes budget saving in case of using cabazitaxel vs abiraterone. Cost of cabazitaxel usage is less vs abiraterone in relations with non-progressive survival rate. Cost saving can use for the treatment of additional 17 patients with cabazitaxel (on each 100 pts.).

Keywords: health technology assessment, prostate cancer, cabazitaxel, abiraterone

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел.: +7 (921) 759-04-49

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет существенную медицинскую проблему вследствие поздней диагностики и, как следствие, затруднения радикального лечения. В Российской Федерации (РФ) по статистическим данным в 2010 г. было зарегистрировано 26,3 тыс. больных, в то время как 15 лет назад их было 7,8 тыс. человек [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году — уже 10,7% [2]. В 2000 г. состояло на учёте у онкологов 37 442 больных РПЖ, а в 2010 году — 107 942 пациента, что даёт прирост в 155% [3]. Возможно, такой рост объясняется улучшением диагностики этого заболевания, внедрением в лабораторно-диагностическую практику доступного анализа на простат-специфический антиген (ПСА) и ультразвуковых методов исследования. Вместе с тем, не может не беспокоить, что постановка диагноза всё ещё запаздывает, и осуществляется, как правило, на поздних стадиях процесса. Эксперты отмечают, что в настоящее время в РФ ещё не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания медицинской помощи больным РПЖ. Кумулятивный риск умереть от РПЖ составляет не менее 1,23, причём с возрастом показатели смертности неуклонно возрастают. Исследователи предполагают, что в РФ наблюдается более 50 тыс. мужчин с распространённым и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует определённых медицинских ресурсов и экономических затрат [4]. Последнее обстоятельство тем более важно, что расходы несёт государство. По приблизительным оценкам (моделирование) на лечение требуется не менее 33 тыс. руб./пациент/год, причём основная часть расходов приходится на прямые медицинские затраты (73,13%) [5].

Если исходить из опубликованных данных о том, что $\frac{2}{3}$ всех финансовых затрат на медицинские технологии приходится на лекарственное обеспечение, то вопрос о покрытии расходов на лекарственные средства (ЛС) становится ключевым в условиях оптимизации расходов на лечение, возмещаемых государством [6]. Экономические данные постоянно требуют уточнения, тем более, что приведённая выше цифра расходов на одного больного основана на данных среднего финансирования льготного лекарственного обеспечения и экстраполяции на всю популяцию больных в РФ. Тем не менее, авторы признают, что вопрос о достаточности этих средств для обеспечения потребности в оказании качественной медицинской помощи требует дальнейшего обсуждения и изучения.

Особенно важно понимание обоснованности дополнительных затрат на инновационные химиотерапевтические ЛС для лечения метастатического РПЖ в случае рефрактерности к назначенной фармако-

рапии первой линии, предусматривающую лечение антиандрогенами. Вовремя и правильно назначенная терапия в сочетании с лучевыми методами лечения позволяет продлить жизнь пациентам более чем в половине случаев [7, 8]. Видимо, поэтому рынок этих ЛС растёт год от года — увеличение объёма их реализации достигало 14,4% в 2009 г. [9]. Вместе с тем, у значительной части больных уже первые циклы подобной фармакотерапии не оказывают необходимого воздействия, в таких случаях ставится диагноз гормонрезистентного метастатического РПЖ (ГРМРПЖ), а средняя общая выживаемость при таком состоянии существенно снижается. Так, в случае эффективного антиандрогенного действия ЛС, зависящего от многих факторов, в том числе и от состояния рецепторов [10], общая выживаемость может достигать 25,7 мес. [11]. В случае ГРМРПЖ наблюдаются сокращение этих сроков в 2,5 и более раз [12].

Как известно любая медицинская технология может применяться с момента её одобрения национальным регулятором. В подавляющем большинстве случаев для этого достаточно, чтобы такая технология демонстрировала свою эффективность у пациентов с соответствующим заболеванием. Однако, если речь идёт о том, что затраты на применение медицинской технологии ложатся на бюджет здравоохранения, доказательств одной лишь клинической эффективности недостаточно, и требуется, чтобы такая технология доказала бы свою экономическую целесообразность в сравнении с другими медицинскими технологиями, применяемыми для лечения этой же популяции пациентов.

В первую линию лечения ГРМРПЖ входит доцетаксел, существенно увеличивающий общую выживаемость [13, 14]. Однако, и после этой химиотерапии возможно прогрессирование заболевания. В клинических рекомендациях до настоящего времени нет определённости в отношении единственной медицинской технологии, которую следовало бы применить в этом случае. Так согласно рекомендации European Association of Urology (EAU) во второй линии химиотерапии препаратами выбора являются кабазитаксел и абиратерона ацетат [15]. До появления инноваций — кабазитаксела и абиратерона — большинство специалистов в мире использовали митоксантрон [16, 17].

Кабазитаксел (Джевтана, Авентис Фарма (группа Санофи), Великобритания) — полусинтетическое ЛС группы таксанов, дериват доцетаксела с дополнительной метиловой группой, обеспечивающей два преимущества по сравнению с доцетакселом. Первое: дополнительная метиловая группа уменьшает аффинность Р-гликопротеина — мембранного белка-переносчика, который участвует в работе помпы, выкачивающей доцетаксел из опухолевой клетки. Вслед за этим выход таксана из клетки уменьшается, а его основная активность — разрушение ми-

Методология

кротрубочек опухоли — повышается [18]. Второе преимущество: кабазитаксел лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и потенциально может действовать на метастазы в головном мозге [19]. Кабазитаксел *in vitro* проявляет активность не только в отношении доцетаксел-чувствительных, но и в отношении доцетаксел- и паклитаксел-резистентных опухолевых клеток [20]. К числу наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) следует отнести нейтропению, фебрильную нейтропению, диарею и астению.

Абиратерона ацетат (Зитига, Янссен-Силаг С.п.А., Италия) действует иначе — он селективно и необратимо ингибирует малые молекулы цитохрома Р семейства 17А1, принимающего участие в синтезе тестостерона в Лейдинговых клетках и клетках коры надпочечников [21]. В результате действия абиратерона уменьшается масса предстательной железы, тестикул и канальцев. Противоопухолевый эффект достигается при приёме препарата внутрь. Среди НЯ наиболее выраженными считают минералокортикоидные — значимое повышение артериального давления, гипокалиемию и отёки конечностей [22].

Несмотря на абсолютное различие в механизмах действия, кабазитаксел и абиратерон применяют при ГРМРПЖ во 2-й линии после доцетаксела. Исследований, в которых было бы проведено прямое клиническое сравнение этих ЛС на репрезентативных группах больных пока нет. Есть отдельные сообщения, касающиеся вторичных точек, как-то уровня ПСА. Так, на небольшой группе пациентов уровень ПСА у больных, у которых без эффекта применялся доцетаксел, при назначении им абиратерона не менялся [23]. Однако, собственно клинических данных при этом не предоставлено, поэтому судить об исходах выявленных лабораторных феноменов не представляется возможным.

Понятно, что любая инновационная технология в медицине должна быть подвергнута фармакоэкономической экспертизе для решения вопроса о возмещении со стороны государства, что достаточно давно практикуют за рубежом [24]. Однако механически переносить результаты западных экономических исследований в РФ не представляется возможным вследствие разницы в ценах на лекарственные препараты, медицинское обслуживание и пр.

Цель исследования

Целью анализа была клинико-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при ГРМРПЖ после неэффективности доцетаксела в первой линии химиотерапии для российских условий. При этом внимание уделялось не только данным рандомизированных клинических исследований, но и реальной практике назначений.

Для клинико-экономического анализа использована следующая методологическая схема: определение цели исследования; выбор альтернатив и методов анализа; определение критериев эффективности и исходов химиотерапии, а также затрат (издержек) на её осуществление; анализ основного и альтернативного сценариев; анализ чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [25, 26]. Фармакоэкономическая экспертиза включала в себя анализ минимизации затрат (СМА — cost minimization analysis) и анализ эффективности затрат (СЕА — cost effectiveness analysis), с расчётом коэффициента эффективности затрат (СЕР — cost-effectiveness ratio).

Прямые затраты (ПЗ) складывали из:

- стоимости фармакотерапии ГРМРПЖ — затраты на ЛС второй линии химиотерапии, на премедикацию, затраты на ЛС третьей линии терапии (при прогрессировании заболевания);
- стоимости фармакотерапии коррекции НЯ при применении кабазитаксела и абиратерона;
- стоимости фармакотерапии профилактики развития НЯ;
- стоимости лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализаций и амбулаторного лечения.

Ввиду того, что больные при ГРМРПЖ получают практически одинаковую паллиативную помощь, ПЗ на её осуществление не подсчитывали, поскольку результат не влияет на комплексную сравнительную оценку экономичности рассматриваемых медицинских технологий.

Затраты на кабазитаксел и абиратерона ацетат основаны на предложении в аптеках г. Москвы по состоянию на декабрь 2014 г. [27] (оба препарата в настоящее время не входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов — ЖНВЛП). На препараты, входящие в Перечень ЖНВЛП, взяты цены на основании Государственного реестра цен с добавлением максимальной оптовой наценки (по г. Москве) и НДС [28].

Моделирование процессов и исходов лечения или профилактики любых заболеваний сопряжено с рядом трудностей в интерпретации данных о позитивных и негативных эффектах ЛС. Чаще всего применяют понятие т.н. действенности (efficacy), т.е. эффективности ЛС, полученной в результате рандомизированных клинических исследований (РКИ) [29]. В тоже время в онкологии есть существенные особенности, связанные как с прогрессированием заболевания, так и с многообразием подходов к лечению [30]. Так, остаются дискуссионными подходы при моделировании эффектов при химиотерапии пациентов с последними стадиями онкологического заболевания, после 2-4 курсов предшествующей терапии [26, 31].

Альтернативой использованию результатов РКИ в клинико-экономическом анализе в онкологии могут являться данные обсервационных исследований реальной клинической практики [32]. В данном случае речь идёт об эффективности (effectiveness), что всё больше интересует организаторов здравоохранения — держателей бюджетов [33]. Примером такой информации о химиотерапевтическом лечении могут служить программы CUP/EAP (Compassionate-use program/Extended access program) [34]. Этот метод не лишён недостатков, основными из которых считаются малочисленность исследований, их открытый и моноцентрический характер, часто — отсутствие рандомизации. Вместе с тем, при тождественности результатов действенности и безопасности ЛС в РКИ и исследований этих же ЛС в реальной практике, данные последних могут применяться в фармакоэкономической оценке стратегий лечения и принятии решения о выборе наиболее экономичной технологии [35].

С учётом вышеприведённых положений нами были проанализированы опубликованные результаты исследований кабазитаксела и абиратерона во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ после первой линии с доцетакселом. В анализ было включено максимальное количество клинических исследований и сообщений, по результатам которых имелась воз-

можность сделать выводы об эффективности и безопасности сравниваемых режимов терапии. Таким образом, были включены как РКИ, так и обсервационные клинические исследования (табл. 1). Анализ обсервационных исследований показал, что по показателю эффективности — общей выживаемости (ОВ) — стратегии химиотерапии с кабазитакселом и абиратероном статистически значимо не различались. Однако по результатам РКИ терапия абиратероном по эффективности отличается от кабазитаксела. При оценке беспрогрессивной выживаемости (БПВ) был сделан вывод о том, что в исследовании одних и тех же авторов по кабазитакселу [36] и абиратерону [37] использовали разные критерии БПВ. В исследовании кабазитаксела [36] БПВ оценивали как общую конечную точку, объединяющую радиологические критерии прогрессирования с динамикой ПСА и купированию болевого синдрома. В исследовании абиратерона [37] в качестве критериев БПВ использовали только радиологические признаки. По строгим радиологическим критериям БПВ абиратерона и кабазитаксела общепринятый в онкологии показатель RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) составил 5,6 и 8,8 месяцев соответственно.

Принимая во внимание тот факт, что эффективность кабазитаксела и абиратерона в обсерва-

Таблица 1

Исследования, включённые в анализ

Исследование (ссылка)	Рандомизированные клинические исследования		Обсервационные исследования						
	TROPIC [36]	COU-AA-301 [37]	Кабазитаксел CUP/EAP [38]	Heck M.M. и соавт. [39]		Nicacio L. и соавт. [40]	Кабазитаксел, Houede N. и соавт. [41]	Абиратерон, Bianchini D. и соавт. [42]	Абиратерон, Procopio G. и соавт. [43]
				Кабазитаксел	Абиратерон				
Количество пациентов	378	797	919	15	39	692	184	39	46
Возраст (медиана)	68	69	68	69	68	69	67	70	71
Риск по шкале ECOG	0-1	93%	90%	90%	-	-	-	85%	-
	2	7%	10%	10%	-	-	-	15%	-
Локализация метастазов	Кости	87%	89%	92%	100%	97%	-	88%	97%
	Лимфоузлы		45%	58%	86%	72%	-	38%	-
	Легкие	25%		11%	20%	25%	-	21%	26%
	Печень		11%	10%	13%	8%	-		
Качественное и количественное описание нежелательных явлений	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ционных исследованиях и РКИ может различаться, для анализа были построены две модели — для тех данных, которые свидетельствуют о равной эффективности этих ЛС, полученной в реальной практике, и для разной эффективности, полученной в РКИ. Сформированные модели в дальнейшем легли в основу фармакоэкономической оценки.

Модель 1

За эффективность принято количество лет ОВ — данные из исследований реальной практики. При этом было установлено, что эффективность стратегий химиотерапии кабазитаксела и абиратерона была практически равной. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов (базовые характеристики сравниваемых групп приведены в табл. 1). Затем для каждой из групп были рассчитаны ПЗ на одного пациента.

Модель включала в себя:

- кабазитаксел внутривенно в дозе 25 мг/м² в первый день каждого 3-х недельного цикла, среднее количество циклов химиотерапии — 6;
- абиратерона ацетат внутрь в дозе 1000 мг/сут, среднее количество циклов химиотерапии — 8.

Химиотерапия в модели «продолжалась» сколько угодно долго до момента наступления прогрессирования заболевания. Использовали метод «древа принятия решений», горизонт моделирования — 5 лет (схематическое представление моделей — рис. 1).

Модель 2

За эффективность принято количество месяцев БПВ — данные из РКИ. При этом было установлено, что эффективность стратегии химиотерапии кабазитакселом выше, чем абиратероном — 8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно [36, 37]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким же образом, как Модель 1. Источники данных о затратах для моделей не различались. Отличие моделей связано только с различием в эффективности сравниваемых стратегий. Стоимость лечения основного заболевания (ГРМРПЖ) включала в себя затраты на ЛС второй линии терапии (табл. 2). В ПЗ на химиотерапию кабазитакселом включили расходы на премедикацию, стандартная схема которой состояла из Н₁- и Н₂-гистаминоблокаторов, глюкокортикоидов и противорвотных средств, которые вводят непосредственно перед каждым применением кабазитаксела. Пример таких ЛС с расчётом стоимости премедикации представлен в табл. 3. Таким образом, ПЗ на химиотерапию кабазитакселом состояли из стоимости всех его циклов и стоимости всех курсов премедикации (643,28 руб. x 6 = 3 889,7 руб.), или 1 474 722,39 руб., что на 14,9% меньше ПЗ на химиотерапию абиратероном.

Для более точного анализа ПЗ на сравниваемые схемы химиотерапии необходимо было рассчитать затраты на медикаментозную коррекцию НЯ, а также госпитализации и амбулаторные посещения. Частоту развития НЯ оценивали по результатам включённых в модель исследований с присвоением каждому исследованию весовых коэффициентов

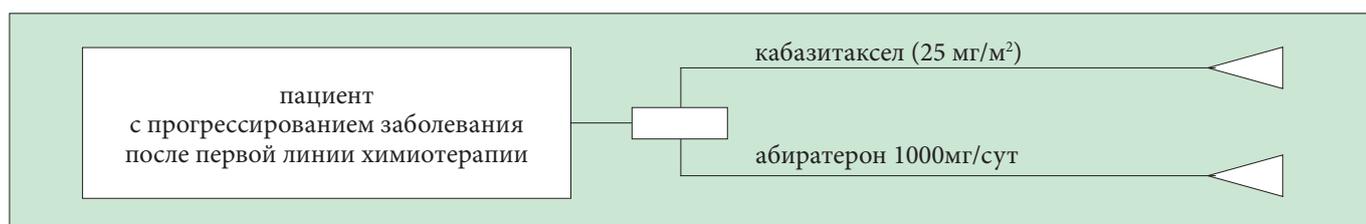


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки кабазитаксела и абиратерона во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ

Таблица 2

Стоимости основных ЛС для второй линии ГРМРПЖ

МНН*	Препараты, форма выпуска	Стоимость упаковки, руб.	Доза	Длительность цикла, дней	Среднее кол-во циклов	Стоимость всех циклов, руб.
Кабазитаксел	Джевтана, флакон 60 мг/мл	245 000 [27]	25 мг/м ² ** один раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут	21	6	1 470 832,71
Абиратерона ацетат	Зитига, таб. 250 мг №120	232 000 [27]	1000 мг/сут + преднизолон 10 мг/сут	28	8	1 732 603,43
Преднизолон	Преднизолон (Гедеон Рихтер), таб. 5 мг №100	75,17 [28]				

Примечания: * — международные непатентованное название; ** — усреднённое значение площади поверхности тела — 1,9 м²

в соответствии с долей (количеством) включённых в него пациентов. Частота развития гематологических НЯ при применении кабазитаксела, полученная в обсервационных исследованиях и в РКИ, была различной. Это связано с особенностью алгоритма ведения пациента в повседневной клинической практике, а также с возможностью профилактики гематологических НЯ кабазитаксела [38]. В противовес этому, использование профилактики гематологических НЯ в строгом протоколе исследования TROPIC [37] не было разрешено. Поэтому для фармакоэкономической оценки стратегии лечения кабазитакселом в структуре суммарных ПЗ должны были присутствовать затраты на профилактику гематологических НЯ. Из литературных источников не удалось получить сведений о профилактике НЯ (только сведе-

ния о коррекции НЯ) при применении абиратерона. Поэтому затраты на профилактику НЯ при применении абиратерона были приняты равными нулю.

Обобщённые данные по частоте развития НЯ, а также средства их коррекции и стоимость приведены в табл. 3-4.

Поскольку для профилактики и лечения нейтропении применяли одно и тот же ЛС (филграстим) в одинаковых дозах, было принято, что стоимость обоих вышеназванных мероприятий одинакова и составляла 81436,23 руб.

Стоимость лечения НЯ, за исключением сердечно-сосудистых событий, рассчитывали как сумму затрат на лекарственные средства с учётом курсовой дозы и частоты назначения (табл. 4) и стоимость госпитализации в онкологическое учреждение или

Таблица 3

Стоимость премедикации для химиотерапии кабазитакселом

Лекарственные средства (МНН)*	Торговое наименование	Форма выпуска, стоимость [28]	Доза	Стоимость дозы, руб.
Дифенгидрамин	Димедрол (ОАО «Дальхимфарм»)	амп. 10мг/мл 1 мл №10 17,15 руб.	10 мг	1,72
Фамотидин	Квамател (Гедеон Рихтер)	фл 20 мг №5 388,07 руб.	20 мг	77,61
Дексаметазон	Дексаметазон (KRKA)	амп. 4 мг №25 273,64 руб.	8 мг	21,89
Ондансетрон	Зофран (ГлаксоСмитКляйн)	амп. 2 мг/мл 4 мл №5 2 710,29 руб.	8 мг	542,06
ИТОГО (премедикация на 1 цикл)				643,28

Примечание: * — международное непатентованное название.

Таблица 3-1

Частота нежелательных явлений кабазитаксела и абиратерона

Нежелательные явления, %	Абиратерон [37, 39, 42, 43]		Кабазитаксел [36, 38-41]	
	Степень выраженности			
	Всего	≥3	Всего	≥3
<i>Гематологические</i>				
Нейтропения	1	0	20	17
Фебрильная нейтропения	0	0	6	5
Анемия	23	6	23	5
<i>Негематологические</i>				
Диарея	18	1	37	3
Усталость и астения	47	10	41	6
Боль в спине, конечностях, костях, суставах	82	14	15	2
Тошнота и рвота	50	4	39	2
Констипация	26	1	15	0
Задержка жидкости и отеки	31	2	0	0
Гипокалиемия	17	3	0	0
Сердечно-сосудистые события *	13	3	0	0

Примечание: * — ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ), наджелудочковая тахикардия, сердечная недостаточность.

Таблица 4

Лекарственные средства, их стоимость и затраты для лечения нежелательных явлений кабазитаксела и абиратерона

Нежелательное явление	Торговое названия	Частота назначения	Курсовая доза, мг	Форма выпуска	Цена упаковки, руб. [28]	Стоимость ЛС для коррекции одного случая НЯ, руб. *
<i>Гематологические</i>						
Нейтропения	Филграстим	1	490 млн ЕД	30 млн. ЕД, 0,5 мл	4 958,36	81 436,23
	Декстроза 5%	1	2800 мл	Р-р 10% 200 мл	32,12	
Фебрильная нейтропения	Меропенем	0,3	10500	фл. 500 мг №1	943,8	13 317,10
	Имипенем + циластатин	0,1	10000	фл. 500 мг №1	726,31	
	Цефепим	0,4	20000	фл. 1000 мг №1	505,49	
	Цефтриаксон	0,4	10000	фл. 1000 мг №1	284,5	
	Амоксициллин + Клавулановая кислота	0,1	16800	фл. 1000 мг + 200 мг №1	114,54	
	Цефтазидим	0,1	14000	фл. 1000 мг №1	146,01	
	Офлоксацин	0,5	2800	таб п/о 200 мг №10	34,64	
	Цефоперазон	0,1	14000	фл. 1000 мг №1	214,56	
Анемия	Метронидазол	1	8000	таб. 250 мг №20	9,03	28 702,20
	Эпоэтин альфа	1	126 000 МЕ	амп 2000 МЕ №10	4 311,46	
	Эритроцитарная масса	0,5	4 дозы	1 доза	2 310	
<i>Негематологические</i>						
Диарея	Лоперамид	1	14	таб. 2 мг №10	228,29	79,90
Боль в спине, конечностях, костях, суставах и др.	Кетопрофен	0,3	4000	капс. 150 мг №30	229,04	287,75
	Диклофенак	0,2	1500	таб. 25 мг №30	214,43	
	Метамизол натрия	0,8	20000	таб. 500мг №10	40,38**	
	Индометацин	0,3	1500	таб. 25мг №30	19,47**	
Тошнота/рвота	Ондансетрон	0,7	360	амп. 4 мг №5	177,78	26 857,98
	Гранисетрон	0,7	90	амп. 3 мг №5	5 076,96**	
	Трописетрон	0,3	60	капс. 5 мг №5	4 576**	
Констипация	Сенадексин	1	7 таб.	таб. №500	508,01	7,11
Задержка жидкости, отеки	Фуросемид	1	160 мг	Амп. 10 мг/мл, 2 мл №10	79,01	63,21
Гипокалиемия	Калия хлорид	1	20,0	Амп. 40 мг/мл 10 мл №10	81,97	599,45
	Натрия хлорид	1	1 л.	Р-р 0.9% 200 мл	37,92	

Примечания: * — указана с учётом частоты назначения в Стандарте; ** — лекарственные препараты, цены на которые не регулируются, приведена средневзвешенная цена предложения [27].

амбулаторных визитов к врачу-онкологу в зависимости от выраженности НЯ.

При расчёте стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени (<3) необходимо в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онколога [44]. Все НЯ тяжёлой степени (≥3) приводили

к госпитализации пациента. В стоимость лечения одного случая НЯ из категории сердечно-сосудистых событий входила стоимость госпитализации, длительность которой рассчитывали как медиану на основании оплачиваемых средних длительностей госпитализации при состояниях, сопровождающихся нарушениями в работе сердца (табл. 5).

Медиана госпитализации при возникновении сердечно-сосудистых событий составляла 20 дней. С учётом стоимости койко-дня (1 380,6 руб.) и вызова скорой медицинской помощи (1 710,1 руб.) [46], стоимость

купирования одного подобного состояния составляла — 29 322,1 руб. (1 380,6 руб. x 20 дней + 1 710,1 руб.).

Частота и стоимость лабораторных и инструментальных методов исследования приведены в табл. 6.

Таблица 5

Средние длительности госпитализации при заболеваниях системы кровообращения [45]

КСГ*	Нозологическая форма	Длительность, дни
291040	Гипертоническая болезнь с нарушением функции органов мишеней	18
291050	Вторичная артериальная гипертензия	18
291060	Стенокардия и другие формы хронической ИБС	20
291070	Другие острые и подострые формы ИБС	20
291080	Острый инфаркт миокарда неосложненный	20
291090	Острый инфаркт миокарда осложненного течения	26
291100	Повторный и рецидивирующий инфаркт миокарда	27
291110	Сердечная недостаточность застойного характера	20
291160	Нарушение проводимости сердца	20
291170	Нарушения ритма сердца пароксизмальные, редкие	16
291180	Нарушения ритма сердца пароксизмальные, частые	20
291190	Экстрасистолическая аритмия	15
291200	Нарушения ритма сердца постоянные	16
291240	Гипертоническая болезнь с сочетанным поражением и нарушением функции органов мишеней	22
291250	Гипертоническая болезнь без поражений органов мишеней	15
291260	Гипертоническая болезнь с нарушениями функции органов мишеней	17

Примечание: * КСГ — клиничко-статистическая группа.

Таблица 6

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, частота применения [44]

Код услуги	Наименование	Количество из расчёта длительности лечения 110 дней	Стоимость [47]
<i>Инструментальные</i>			
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	2	300
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	1	500
A04.21.001.001	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное	3	900
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	2	300
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	1	3800
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	3000
A06.21.003.001	Спиральная компьютерная томография органов малого таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастным усилением	1	4400
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1,5	3000 [48]
<i>Лабораторные</i>			
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	16	80
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	16	75
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	16	80
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	16	110
A09.05.135	Исследование уровня простатспецифического антигена	2	350

Результаты

Основной сценарий

Модель 1. (равная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

На рис. 2 представлены полученные результаты. ПЗ на основное ЛС при применении абиратерона были выше, чем при использовании кабазитаксела, а именно 1 732 603,43 руб. и 1 470 832,71 руб., соответственно (рис. 2). Расходы на профилактику и купирование НЯ были выше в группе кабазитаксела на 69% (251 251,20 руб. против 148 663,14 руб.). Тем не менее, средневзвешенные суммарные ПЗ на стратегию химиотерапии кабазитакселом ниже в сравнении

с таковой абиратероном на 8,6% (1 853 683,91руб./больной и 2 012 866,57 руб./больной соответственно). Поскольку разница в ПЗ между этими стратегиями невелика, был проведён анализ чувствительности для получения вывода о экономической целесообразности применения одной или другой в медицинской технологии клинической практике.

Модель 2. (разная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

Поскольку стратегии абиратерона и кабазитаксела в модели 2 были отличными по эффективности, но структура и значения прямых затрат соответствуют модели 1, был проведён анализ эффективности затрат (рис. 3). По количеству месяцев БПВ стратегия с кабазитакселом несколько превосходит

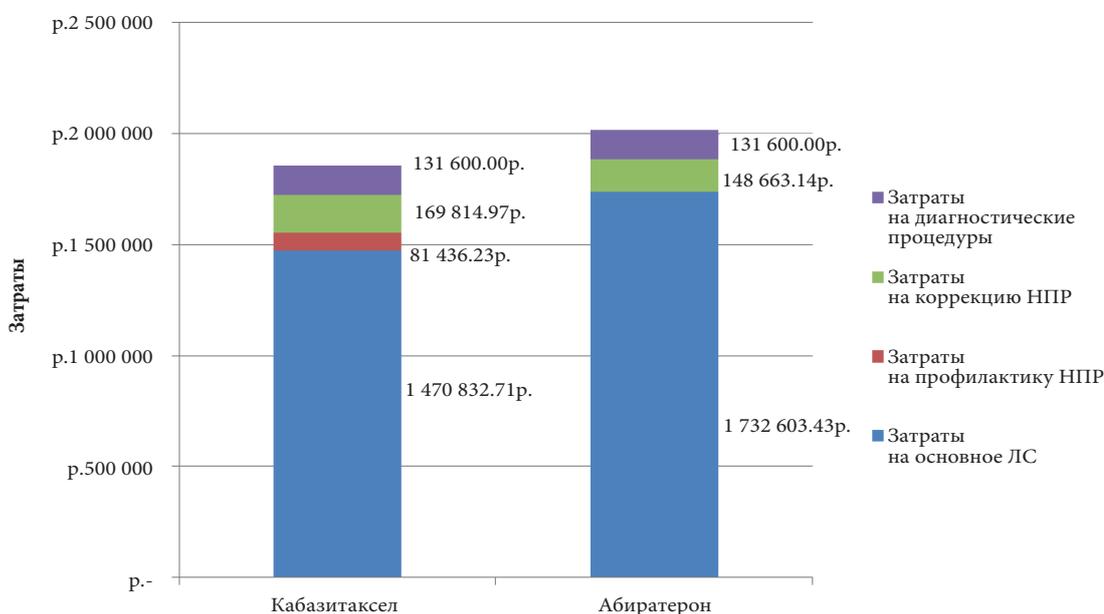


Рис. 2. Структура суммарных прямых затрат при лечении пациента с ГРМРПЖ

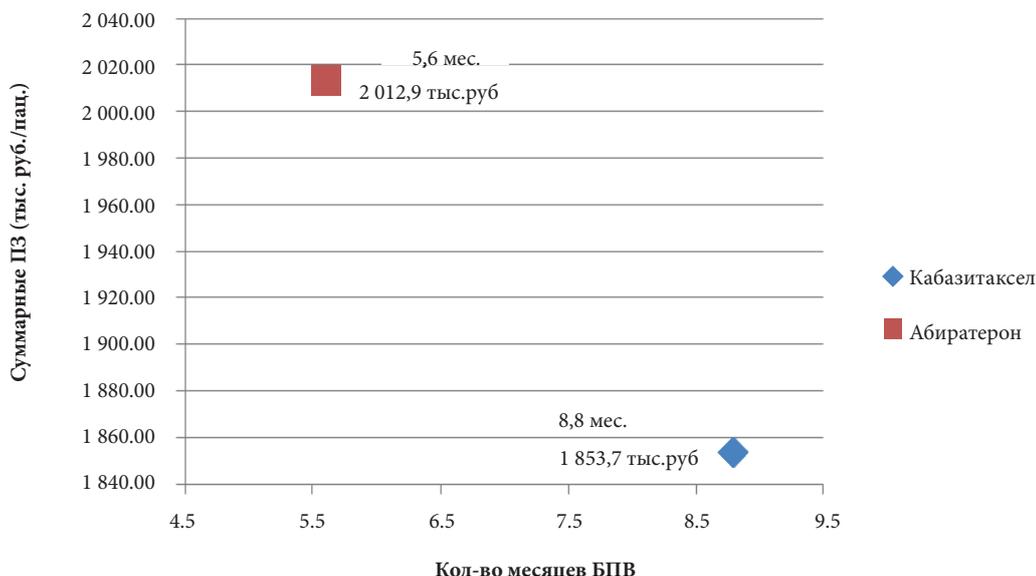


Рис. 3. Соотношение эффективности и затрат на химиотерапию кабазитакселом или абиратероном в модели 2

таковую с абиратероном (8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно [36, 37]). Показано, что химиотерапия кабазитакселом доминирует перед методикой применения абиратерона — CER для кабазитаксела составил 210 645,9 руб. (1 853 683,91 руб. ÷ 8,8 мес.), CER для абиратерона — 359 440,46 руб. (2 012 866,57 руб. ÷ 5,6 мес). Таким образом, стоимость одного месяца жизни без прогрессирования ГРМРПЖ для одного пациента ниже при применении кабазитаксела по сравнению с абиратероном на 148 794,56 руб. или на 41,4%.

Итоги расчётов по основному сценарию следующие:

- 1) в модели 1 эффективности абиратерона и кабазитаксела не отличаются, при этом кабазитаксел демонстрирует меньшие суммарные ПЗ, разница — 8,9%;
- 2) в модели 2 эффективности абиратерона и кабазитаксела различны, доминирует стратегия кабазитаксела.

С целью проверки устойчивости результатов модели 1 к изменениям входных значений было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению такого параметра, как стоимость ЛС. При этом поочередно изменяли стоимость сравниваемых стратегий в диапазоне -25% и +25% (табл. 7, рис. 4). Анализ чувствительности показывает, что истинное значе-

ние ПЗ попадает в интервал -25% — +25% (диапазон значений ПЗ от -25% до +25% в группе кабазитаксела и группе абиратерона значительно перекрываются).

В условиях равной эффективности обеих стратегий и по результатам проведённого анализа чувствительности можно сделать следующий предварительный вывод:

При равной эффективности кабазитаксела и абиратерона ни одна из стратегий второй линии терапии ГРМРПЖ при неэффективности предшествующей терапии доцетакселом не обладает преимуществами с клинико-экономической точки зрения.

Анализ чувствительности для модели 2 (рис. 5) показывает перекрытие диапазонов, в которых лежали истинные значения затрат для каждой из стратегий (на 71,7%), что не позволяло установить разницу в суммарных ПЗ при терапии кабазитакселом и абиратероном. Таким образом, стратегия химиотерапии абиратероном и кабазитакселом по суммарным затратам не различались. Однако диапазоны значений, в которых находились истинные значения эффективности, перекрывались лишь на 5,8%, что позволило сделать вывод о большей эффективности кабазитаксела в сравнении с абиратероном.

Таблица 7

Анализ чувствительности для модели 1

Препарат	Прямые затраты (ПЗ), руб./пациент		
	Стоимость		ПЗ в меньшую сторону
Кабазитаксел	-25%	+25%	1 329 185,76
Абиратерон	-25%	+25%	1 509 649,92

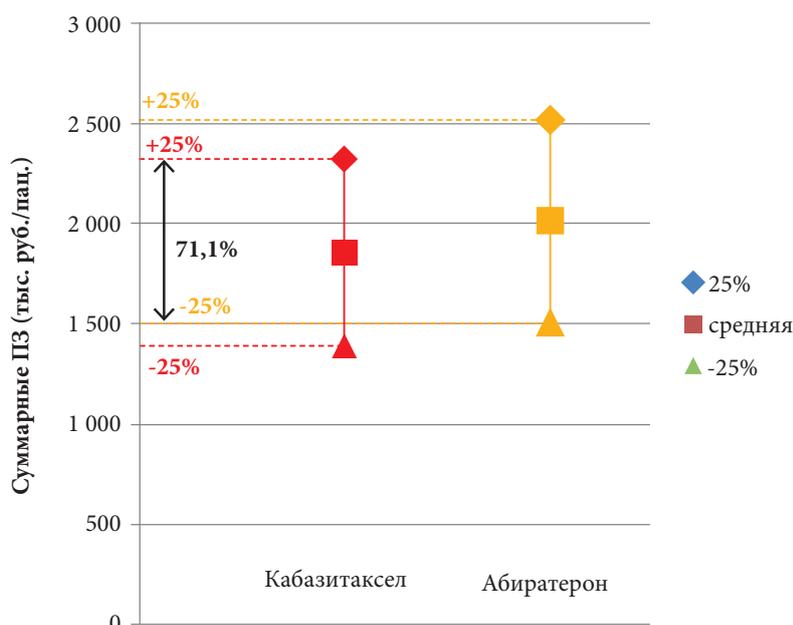


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности для Модели 1

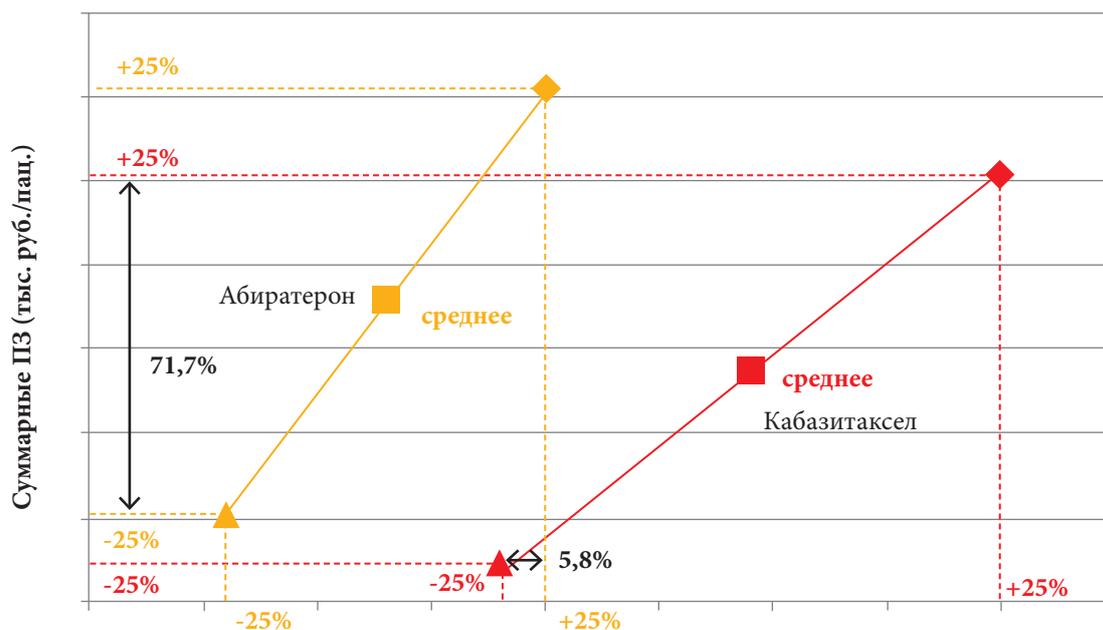


Рис. 5. Результаты анализа чувствительности для Модели 2

Итоги анализа чувствительности.

- 1) Анализ чувствительности модели 1 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В модели 1 обе стратегии были одинаково эффективными и суммарные ПЗ их также не отличались.
- 2) Анализ чувствительности модели 2 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В модели 2 при равных суммарных ПЗ большей эффективностью обладала стратегия химиотерапии кабазитакселом.

При дополнительной оценке эффективности режим второй линии терапии использовали данные ретроспективного анализа лечения пациентов с ГРМРПЖ, проведенного в США в периода с апреля 2011 по май 2012 гг. [49, 50]. Основным критерием эффективности была БПВ. Работа ставила целью поиска оптимального режима второй и третьей линий терапии при неэффективности первой линии доцетакселом.

Авторами этой работы были сделаны следующие выводы:

- большее число пациентов получали последовательную терапию доцетаксел → кабазитаксел → абиратерон, нежели доцетаксел → абиратерон → кабазитаксел;
- при этом длительность терапии кабазитакселом во второй линии была больше в сравнении с абиратероном во второй линии;
- использование кабазитаксела сопряжено с достоверно более низким риском смертельного исхода.

Использование ретроспективных данных повседневной клинической практики не лишён недостатков, основными из которых считаются малочисленность исследований, их открытый и моноцентровой

характер, часто — отсутствие рандомизации. Вместе с тем, при тождественности результатов действенности и безопасности ЛС в РКИ и исследований этих же средств в реальной практике, данные последних могут применяться как для фармакоэкономической оценки стратегий лечения, так и для принятия решения о выборе наиболее экономичной технологии [35].

На основании имеющихся данных [49, 50] были рассчитаны средние значения БПВ для кабазитаксела и абиратерона (табл. 8). Результаты моделирования свидетельствуют о том, что кабазитаксел обладает большим, в сравнении с абиратероном эффектом, поскольку среднее значение времени (эффективность) до начала прогрессирования составило 6,44 мес. и 4,94 мес. соответственно.

На основании данных по БПВ были рассчитаны суммарные прямые медицинские затраты при терапии кабазитакселом и абиратероном во второй линии, где параметр CER фактически отражает эффективность химиотерапии (табл. 9).

Как видно из представленных в табл. 9 и рис. 2 данных, суммарные ПЗ при химиотерапии кабазитакселом несколько меньше, чем для абиратерона, и при этом кабазитаксел превосходит абиратерон по эффективности на 30%. При расчёте ПЗ на один месяц БПВ нами установлено, что химиотерапия с использованием кабазитаксела по стоимости ниже на 17,8% по сравнению с таковой с абиратероном (табл. 9). Рассчитанный коэффициент ICER более чем в 10 раз ниже «порога готовности общества платить» (расчётный параметр для нашей страны по итогам 2014 г. составляет 1 341 тыс. руб.).

Таблица 8

Моделирование среднего времени достижения БПВ после начала терапии 2-й линии [49, 50]

Месяц	2 линия кабазитаксел (больные, n)	Эффективность 2-линии — БПВ с кабазитакселом, мес.	2 линия абиратерон (больные, n)	Эффективность 2 линии — БПВ с абиратероном, мес.
0	77	0	36	0
1	69,4	7,6	31,6	4,4
2	61,8	15,2	27,2	8,8
3	54,2	22,8	22,8	13,2
4	46,6	30,4	18,4	17,6
5	39	38	14	22
6	34	30	11,2	16,8
7	29	35	8,4	19,6
8	24	40	5,6	22,4
9	19	45	2,8	25,2
10	14	50	0	28
				Среднее значение 4,94 мес.
11	11,2	30,8		
12	8,4	33,6		
13	5,6	36,4		
14	2,8	39,2		
15	0	42		
		Среднее значение 6,44 мес.		

Таблица 9

Результаты сравнительного анализа эффективности затрат [расчёт исследований 49, 50]

Режим терапии	Среднее количество циклов химиотерапии	Суммарные прямые затраты, руб./пациент	Эффективность, БПВ, мес.	CER, руб.	ICER, руб.
Кабазитаксел	6	1 470 832,71	6,44	228 390,17	106 410,86
Абиратерон	8	1 732 603,43	4,94	350 729,44	-

Таблица 10

Результаты анализа «влияния на бюджет»

Лекарственное средство	Стоимость одного месяца БПВ, руб./пациент	Количество пациентов	Затраты бюджета, руб.	Экономия бюджетных средств, руб./100 пациентов
Кабазитаксел	228 390,17	100	22 839 017,00	12 233 927,00
Абиратерон	350 729,44	100	35 072 944,44	нет

Эти режимы терапии различаются по эффективным затратам, а именно расходам на один месяц БПВ. Принимая во внимание разницу в затратах на один месяц БПВ, был выполнен анализ «влияния на бюджет» и анализ упущенных возможностей. Результаты анализа влияния на бюджет приведены в табл. 10.

Применение кабазитаксела позволяет сэкономить бюджет в размере 12 233 927 руб. за весь период БПВ в группе из 100 пациентов. На сэкономленные средства появляется возможность дополнительно пролечить с использованием кабазитаксела 8 пациентов из каждых 100 (12 233 927 руб. ÷ 1 470 832,71 руб.).

Выводы

1. Кабазитаксел и абиратерон, применяемые во второй линии химиотерапии МГРПРЖ, увеличивают общую и беспрогрессивную выживаемость по данным рандомизированных клинических исследований в одинаковой степени. По данным реальной практики назначений кабазитаксел увеличивает беспрогрессивную выживаемость более эффективно, чем абиратерон.
2. Различий в клинико-экономическом эффекте кабазитаксела и абиратерона по данным рандомизированных клинических исследований по заявленному показанию не получено. Однако, экономический анализ моделирования реальной практики назначений показывает возможности экономии бюджета с использованием кабазитаксела в сравнении с абиратероном вследствие

большей эффективности кабазитаксела во второй линии. При расчёте прямых затрат на один месяц беспрогрессивной выживаемости установлено, что химиотерапия с использованием кабазитаксела по стоимости ниже таковой в сравнении с абиратероном.

3. Затраты на лечение кабазитакселом или абиратероном, в том числе, прогнозные, не превышают «порога готовности общества платить».
4. При включении кабазитаксела в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов следует ожидать снижения стоимости, что повысит доступность препарата для больных, страдающих ГРМРПЖ.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с химиотерапией кабазитакселом и абиратероном пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в нашей стране. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов, а именно, лучшее качество поддерживающей терапии позволяет пациентам с последней стадией онкологического заболевания прожить больший период времени. В настоящем анализе использованы данные ретроспективных и обсервационных исследований, большинство из которых являются малочисленными.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2011: Стат.сб./Росстат. — М., 2011. — 326 с.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2-3:6-7.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешишев Д.А. и соавт. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:4-12.
4. Северин С.Е., Сивков А.В., Кешишев Н.Г. и соавт. Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 3:63-67.
5. Деркач Е.В., Игнатьева В.И., Широкопад В.И. и соавт. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2 (8):34-45.
6. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и соавт. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. — М.: АИРМ. 2012.- 101с.
7. Schröder F., Crawford E.D., Axcrona K., et al. Androgen deprivation therapy: past, present and future. // BJU Int. 2012; 109 (Suppl. 6):1-12.
8. Tammela T.L. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. // Mol Cell Endocrinol. 2012;360 (1-2):59-67.
9. Уварова Ю.Ю. Рынок противоопухолевых препаратов. Практическая фармакоэкономика. Онкология. — Ред. Р.И. Ягудина. М.: Ремедиум. 2011. С.151-169.
10. Reis L.O. Old issues and new perspectives on prostate cancer hormonal therapy: the molecular substratum. // Med Oncol. 2012;29(3):1948-1955.
11. Freedland S.J. Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer. // Cancer. 2011;117(6):1123-1135.
12. Bellmunt J., Carles J., Albanell J. Predictive modelling in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). // Clin Transl Oncol. 2009;11(2):82-85.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. // New Engl J Med. 2004;351(15):1502-1512.
14. Basch E.M., Somerfield M.R., Beer T.M., et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. // J Clin Oncol. 2007;25(33):5313-5318.
15. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf (по состоянию 17 января 2013 г.).
16. Wang H., Liao L., Obi-Tabot E., et al. Patterns of second-line chemotherapy for metastatic prostate cancer in the USA. // J Clin Oncol. 2012;30 (Suppl. 5), abstr.169.
17. Auzière S., Flinois A., Obi-Tabot E., et al. Survey on management of metastatic hormone-refractory prostate cancer upon progression during or following first-line chemotherapy in five European countries. // J Clin Oncol. 2012;30(Suppl. 5), abstr.232.
18. Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. // Drug Des Devel Ther. 2011;5:117—124.

19. Nightingale G., Ryu J. Cabazitaxel (Jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer. // P T. 2012;37(8):440-448.
20. Kim J.J., Keizman D., Denmeade S.R., et al. The unfolding treatment landscape for men with castration-resistant prostate cancer. // Clin Investig (Lond). 2011; 1(11): 1533—1544.
21. Jeong C.W., Yoon C.Y., Jeong S.J., et al. Limited expression of cytochrome p450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase in prostate cancer cell lines. // Korean J Urol. 2011;52(7):494-497.
22. Rehman Y., Rosenberg J.E. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. // Drug Des Devel Ther. 2012;6:13-18.
23. Mukherji D., Pezaro C.J., Bianchini D., et al. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel. // J Clin Oncol. 2012; 30 (5 suppl.): 17.
24. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы. Пер. с англ. — ВОЗ, 2010. — 215с.
25. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.:Медицина, 2005. — 352с.
26. Колбин А.С., Курылев А.А., Павлюхи А.В. и соавт. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012;2 (8):87-93.
27. www.medlux.ru по состоянию на 20 декабря 2014 г.
28. http://grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 20 декабря 2014 г.
29. Язудина Р.И., Новиков И.В., Серпик В.Г. Информационный поиск при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. — 2012;5(3):3-7.
30. Gaultney J.G., Redekop W.K., Sonneveld P., et al. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology. // Eur J Cancer. 2011;47(10):1458-1467.
31. Mittmann N., Evans W.K., Rocchi A., et al. Guidelines for health technologies: specific guidance for oncology products in Canada. // Value Health. 2012;15(3): 580-585.
32. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. // Value Health. 2012;15(2):217-230.
33. Grimshaw J.M., Thomas R.E., MacLennan G., et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies, Queen's Printer and Controller of HMSO. — 2004. (<http://www.hta.ac.uk/pdfexecs/summ806.pdf>).
34. Heidenreich A., Scholz H.-J., Sebastian Rogenhofer S., et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the german compassionate-use programme. // Eur Urol. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.058>.
35. Hershman D.L., Wright J.D. Comparative effectiveness research in oncology methodology: observational data. // J Clin Oncol. 2012;30(34):4215-4222.
36. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. // Lancet. 2010;376(9747):1147-1154.
37. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. // N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.
38. Malik Z.I., Di Lorenzo G., Basaran M. Cabazitaxel (CBZ) + prednison (P; CBZP) in patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel (D): interim results from compassionate—use programme (CUP) and early-access programme (EAP). // Ann Oncol. 2012;23(Suppl. 9):ix306-ix307.
39. Heck M.M., Hoppner M., Horn T., et al. Compassionate use of abiraterone and cabazitaxel: first experiences in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer patients. // Urologist. 2012; 51 (3): 390-397 DOI 10.1007/s00120-012-2804-y.
40. Nicacio L., Raina P., Sands R., et al. Analysis of the USA postmarketing safety profile of cabazitaxel in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with a docetaxel-containing treatment regimen. // Annals of Oncology. 2012;23(suppl 9):ix312-ix3.
41. Houede N., Eymard J., Zoubir T. Safety data of cabazitaxel (JEVTANA[®]) in patients treated for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel treatment: results of a cohort of patients during the temporary authorization for use in France (ATU). // Annals of Oncology. 2012;23(suppl 9):ix314-ix5.
42. Bianchini D., Loriot Y., Ileana E. Abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and MDV3100: a multicentre study. // Annals of Oncology. 2012;23 (suppl 9):ix311.
43. Procopio G., Verzoni E., Testa I., et al. Safety of abiraterone acetate (AA) in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and concomitant cardiac risk. // Annals of Oncology. 2012;23(suppl 9):ix311.
44. Стандарт Медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями предстательной железы. Приказ МЗСР Российской Федерации от 8 июля 2005 г. № 445.
45. Комитет по здравоохранению Администрации г.Санкт-Петербурга. Закон Санкт-Петербурга № 766-9 от 09.01.2011. Приложение № 6(1,2) март-май к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011 г.
46. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
47. Цены на медицинские услуги Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская покровская больница». (www.pokrov.spb.ru, дата обращения 1 декабря 2014 г.).
48. Стоимость медицинских услуг Первый московский Государственный Университет им. И.М.Сеченова. (<http://www.mma.ru/medicine/patient/>, дата обращения 1 декабря 2014 г.)
49. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D., et al. Impact of number of lines of therapy following docetaxel (D) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). // J Clin Oncol 2014;32:suppl 4; abstr 223.
50. Schnadig I.D., Bhor M., Vogelzang N.J., et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate following docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). // J Clin Oncol 2013;31:suppl 6; abstr 79.