

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-8-15

УДК 615.036.2:615.036.8

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РАДИЙ (223 Ra) ДИХЛОРИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

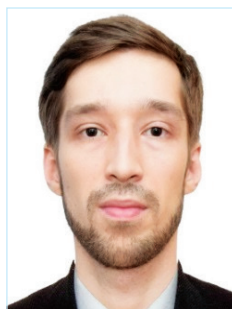
Андрей В. АВДЕЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>,
 Диляра Р. КАЙДАРОВА², <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>,
 Евгений И. ИШКИНИН³, <https://orcid.org/0000-0001-5784-1255>,
 Сабир К. ЖАУГАШЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,
 Любовь И. ПИВЕНЬ⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,
 Татьяна В. КИМ⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>

¹РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан,

³КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», г. Алматы, Республика Казахстан,

⁴НАО «Медицинский университет г. Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан



Авдеев А.В.

Учитывая высокую стоимость лечения рака предстательной железы (РПЖ) и ограниченные ресурсы бюджета системы здравоохранения, внедрение новых вариантов лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ), таких как сипулейцел-Т, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид и радий (223 Ra) дихлорид, требует детального рассмотрения не только клинических, но и фармакоэкономических аспектов.

Цель исследования. Проведение клинико-экономической оценки эффективности применения препарата радий (223 Ra) дихлорид при лечении пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с симптоматическими костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов в условиях Республики Казахстан.

Материал и методы. Исследуемое лекарственное средство – радий (223 Ra) дихлорид. Препараты сравнения: абиратерон, энзалутамид.

Клиническая эффективность измерялась как годы жизни с поправкой на качество (QALY). Как затраты, так и эффекты были дисконтированы с ежегодной ставкой дисконтирования 3%. Рассматривались только прямые медицинские затраты.

Для оценки экономической эффективности использовали вероятностную модель Маркова с использованием TreeAge Pro® 2015 (TreeAge Pro by TreeAge Software, Inc). Рентабельность была выражена в виде среднего коэффициента ICER в базовом варианте фармакоэкономической модели. Чтобы исследовать неопределенность параметров модели, был выполнен вероятностный анализ чувствительности.

Результаты и обсуждение. Эффективность использования радий (223 Ra) дихлорид в терапии мКРРПЖ не уступает препаратам абиратерон и энзалутамид с точки зрения общей выживаемости. По фармакоэкономическим параметрам стратегии использования препарата радий (223 Ra) дихлорид доминирует в сравнении со стратегией использования препарата абиратерон. Анализ чувствительности полученных результатов свидетельствует, что увеличение длительности терапии препаратом энзалутамид до 1 года в сравнении с годичным циклом применения препарата радий (223 Ra) дихлорид приводит к абсолютному доминированию стратегии использования препарата по параметрам затраты/эффективность. Анализ влияния на бюджет свидетельствует, что использование препарата радий (223 Ra) дихлорид вместо препарата абиратерон при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы экономически существенно более целесообразно для бюджета, а использование препаратов радий (223 Ra) дихлорид и энзалутамида по влиянию на бюджет практически равно – целесообразно.

Выводы. Препарат радий (223 Ra) дихлорид является более затратно-эффективной альтернативой препаратам абиратерон и энзалутамид. Использование радий (223 Ra) дихлорид является экономически выгодным для бюджетного финансирования.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радий (223 Ra) дихлорид, абиратерон, энзалутамид.

Для цитирования: Авдеев А.В., Кайдарова Д.Р., Ишкинин Е.И., Жаугашева С.К., Пивень Л.И., Ким Т.В. Клинико-экономическая оценка эффективности применения препарата радий (223 Ra) дихлорид для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в условиях Республики Казахстан // Медицина (Алматы). - 2019. - №12 (210). - С. 8-15. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-8-15

Контакты: Авдеев Андрей Владиславович, магистр медицинских наук, начальник отдела стратегического и инновационного развития РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ г. Нур-Султан, e-mail: avdeyev.andrey@yahoo.com

Contacts: Andrey Avdeyev, Master of Medical Sciences, Head of Strategic and Innovation Development Department of the Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, e-mail: avdeyev.andrey@yahoo.com

Поступила: 11.12.2019

Рецензент: Досаханов Алихан Хамзинович, заслуженный деятель Республики Казахстан, академик Национальной академии естественных наук Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: dossakhanov@mail.ru

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖАҒДАЙЫНДА ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ МЕТАСТАТИКАЛЫҚ КАСТРАЦИЯЛЫҚ-РЕЗИСТЕНТТІ ОНЫҢ ЕМДЕУ ҮШІН РАДИЙ (223 Ra) ДИХЛОРИД ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІН КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ

Андрей В. АВДЕЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>,
Диляра Р. ҚАЙДАРОВА², <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>,
Евгений И. ИШКИНИН³, <https://orcid.org/0000-0001-5784-1255>,
Сәбира К. ЖАУҒАШЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,
Любовь И. ПИВЕНЬ⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,
Татьяна В. КИМ⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>

¹«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы» РМК ШЖҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

²«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

³«Алматы онкологиялық орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

⁴«Қарағанды қ. Медициналық Университеті» КАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Қуықасты безі обырын (ҚБО) емдеудің жоғары құнын және денсаулық сақтау жүйесі бюджетінің шектеулі ресурстарын ескере отырып, сипулейцел-Т, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид және радий (223 Ra) дихлорид сияқты метастатикалық кастрациялық-резистентті ҚБО (мКРҚБО) емдеудің жаңа нұсқаларын енгізу клиникалық ғана емес, фармакоэкономикалық аспектілерін де егжей-тегжейлі қарауды талап етеді.

Зерттеу мақсаты. Қазақстан Республикасының жағдайында симптоматикалық сүйек метастазалары бар және висцералды метастаздары жоқ кастрациялық-резистентті қуықасты безі обырының пациенттерін емдеу кезінде радий (223 Ra) дихлорид препаратын қолдану тиімділігіне клиникалық-экономикалық бағалау жүргізу.

Материал және әдістері. Зерттелетін дәрілік зат – радий (223 Ra) дихлорид. Салыстыруға арналған препараттар: абиратерон, энзалутамид.

Клиникалық тиімділік сапа жағы түзетілген өмір сүру жылдары (QALY) ретінде өлшенді. Шығындар да, әсерлер де жыл сайынғы 3% дисконттау ставкасымен дисконтталған. Тек тікелей медициналық шығындар қарастырылды.

Экономикалық тиімділікті бағалау үшін TreeAge Pro © 2015 (TreeAge Pro by TreeAge Software, Inc) пайдалана отырып, Марковтың ықтимал моделі қолданылды. Рентабельділік фармакоэкономикалық үлгінің базалық нұсқасында ICER орташа коэффициенті түрінде көрсетілді. Модель параметрлерінің белгісіздігін зерттеу үшін сезімталдықтың ықтимал талдауы жасалды.

Нәтижелері және талқылауы. мКРҚБО терапиясындағы радий (223 Ra) дихлорид пайдалану тиімділігі абиратерон және энзалутамид препараттарын жалпы өміршеңдік тұрғысынан пайдалану тиімділігіне жол бермейді. Фармакоэкономикалық параметрлер бойынша радий (223 Ra) дихлорид препаратын пайдалану стратегиясы абиратерон препаратын пайдалану стратегиясымен салыстырғанда басым. Алынған нәтижелердің сезімталдығын талдау энзалутамид препаратымен ем ұзақтығы радий (223 Ra) дихлориді препаратын қолданудың жылдық циклімен салыстырғанда 1 жылға дейін ұлғайтудың өзіндік пайдалану стратегиясының шығындар/тиімділік параметрлері бойынша абсолюттік үстемдігіне әкеп соқтыратынын куәландырады. Бюджетке әсерді талдау радий (223 Ra) дихлорид препаратын абиратерон препаратының орнына қуықасты безінің кастрация-резистентті обырын емдеу кезінде бюджет үшін экономикалық жағынан анағұрлым орынды екендігін, ал радий (223 Ra) дихлорид және энзалутамид препараттарын бюджетке әсері бойынша пайдалану іс жүзінде тең – орынды екендігін куәландырады.

Қорытынды. Абиратерон және энзалутамид препараттарына неғұрлым шығынды-тиімді балама ретінде радий (223 Ra) дихлорид препаратын болып табылады. Радий (223 Ra) дихлоридті пайдалану бюджеттік қаржыландыру үшін экономикалық тұрғыда қолайлы болып табылады.

Негізгі сөздер: метастатикалық кастрациялық-резистентті қуықасты безі обыры, радий (223 Ra) дихлорид, абиратерон, энзалутамид.

SUMMARY

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF RADIUM (RA 223) DICHLORIDE FOR THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER UNDER THE CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Andrey V. AVDEYEV¹, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>,
Dilyara R. KAIDAROVA², <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>,
Yevgeniy I. ISHKININ³, <https://orcid.org/0000-0001-5784-1255>,
Sabira K. ZHAUGASHEVA⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,
Lubov I. PIVEN⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,
Tatyana V. KIM⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>

¹Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan,

³Almaty Oncology Center, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁴Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Given the high cost of prostate cancer (PC) treatment and the limited resources of the Healthcare budget, the implementation of new treatment options for metastatic castration-resistant PC (mCRPC), such as sipuleucel-T, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and radium (223 Ra) dichloride, requires a detailed review of not only clinical, but also pharmacoeconomic aspects.

Purpose of the study. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of the use of the drug radium (223 Ra) dichloride for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and the absence of confirmed visceral metastases cancer in the Republic of Kazakhstan.

Material and methods. The studied drug is radium (223 Ra) dichloride. Comparison drugs: abiraterone, enzalutamide.

Clinical effectiveness was measured as quality adjusted life years (QALY). Both costs and effects were discounted at an annual discount rate of 3%. Only direct medical costs were considered.

To evaluate economic effectiveness, we used the Markov probabilistic model using TreeAge Pro® 2015 (TreeAge Pro by TreeAge Software, Inc). Profitability was expressed as the average ICER in the basic version of the pharmacoeconomic model. To investigate the uncertainty of the model parameters, a probabilistic sensitivity analysis was performed.

Results and discussion. The effectiveness of using the radium (223 Ra) dichloride in the treatment of mCRPC is not inferior to the effectiveness of the use of drugs abiraterone and enzalutamide in terms of overall survival. According to pharmacoeconomic parameters, the strategy for using radium (223 Ra) dichloride dominates in comparison with the strategy for using abiraterone. Sensitivity analysis of the results indicates that an increase in the duration of enzalutamide therapy up to 1 year compared with the annual cycle of the use of radium (223 Ra) dichloride leads to the absolute dominance of the drug use strategy in terms of cost-effectiveness. Budget impact analysis indicates that the use of radium (223 Ra) dichloride instead of abiraterone in the treatment of castration-resistant prostate cancer is economically more feasible for the budget, and the use of radium (223 Ra) dichloride and enzalutamide on the budget is almost equal - appropriate.

Conclusions. The use of radium (223 Ra) dichloride is a more cost-effective alternative to abiraterone and enzalutamide. The use of radium (223 Ra) dichloride is economically viable for budget financing.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, radium (223 Ra) dichloride, abiraterone, enzalutamide.

For reference: Avdeyev AV, Kaidarova DR, Ishkinin YI, Zhaugasheva SK, Piven LI, Kim TV. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of the use of radium (223 Ra) dichloride for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer under the conditions of the Republic of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;12(210):8-15 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-8-15

По данным ВОЗ злокачественные новообразования являются второй из основных причин смертности во всем мире: в 2018 году от онкологических заболеваний умерло 9,6 миллиона человек. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 4 место (1,28 млн случаев) в структуре глобальной заболеваемости онкологическими заболеваниями [1]. В большинстве стран РПЖ является второй по значимости причиной онкологической смертности у мужчин, а в странах Северной Европы и Соединенных Штатах является и самой распространенной формой рака у мужчин [2].

Данные Глобальной обсерватории по онкологическим заболеваниям (GLOBOCAN) за 2018 год показывают, что число новых случаев рака простаты в мире составило 1 276 106, при этом 358 989 человек умерли [3]. Известно, что прогностически у мужчин с диагнозом: рак простаты, примерно в 10-20% случаев развивается метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (МКРРПЖ) в течение 5 лет после постановки диагноза [4].

По прогнозам ВОЗ к 2030 году заболеваемость и смертность от РПЖ во всем мире возрастет примерно в 2 раза.

Согласно данным Канцер-регистра РК, если в 2001 году с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ взято на учет 534 мужчины (3,6 на 100 000 населения), то в 2018 году уже 1 202 (6,5 на 100 000 населения); при этом сохраняется высокая смертность: в 2001 году – 296 человек (2,0 на 100 000 населения), в 2018 году – 375 (2,0 на 100 000 населения) [5]. У больных РПЖ самые низкие показатели 5-летней выживаемости среди всех онкологических нозологий в Казахстане. Всего лишь 25,4% больных переживают 5-летний рубеж по данным 2018 года [5].

Первым лекарственным химиотерапевтическим препаратом, обеспечивающим значительную выживаемость при МКРРПЖ, был доцетаксел [6]. Но за последние 5-7 лет появились четыре новых препарата - сипулейцел-Т, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид и радий (223 Ra) дихлорид [7-11]. Каждый из этих препаратов, как правило, увеличивает выживаемость на 2-4 месяца по сравнению

с контролем. Хотя эти новые препараты изменили схемы лечения мКРРПЖ, они принесли с собой и значительное увеличение расходов, причем затраты увеличиваются ежегодно. Так, в 2006 году было потрачено 9,9 млрд долл. только в США на лечение РПЖ [12], сумма, потраченная в 2010 году, составила уже 11,85 млрд и, как ожидается, увеличится до 15,41 млрд в 2020 году [13].

Учитывая высокую стоимость лечения РПЖ и ограниченные ресурсы бюджета системы здравоохранения, внедрение новых вариантов лечения мКРРПЖ требует детального рассмотрения не только клинических, но и фармакоэкономических аспектов.

Цель исследования – проведение клинико-экономической оценки эффективности применения препарата радий (223 Ra) дихлорид при лечении пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ с симптоматическими костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов в условиях Республики Казахстан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемое лекарственное средство – радий (223 Ra) дихлорид. Препараты сравнения: абиратерон, энзалутамид. Для проведения исследования была взята стоимость оригинальных препаратов, зарегистрированных в Республике Казахстан.

Клиническая эффективность измерялась как годы жизни с поправкой на качество (QALY). Как затраты, так и эффекты были дисконтированы с ежегодной ставкой дисконтирования 3%. Рассматривались только прямые медицинские затраты.

Для оценки экономической эффективности использовали вероятностную модель Маркова с использованием TreeAge Pro® 2015 (TreeAge Pro by TreeAge Software, Inc). Рентабельность была выражена в виде среднего коэффициента ICER в базовом варианте фармакоэкономической модели. Чтобы исследовать неопределенность параметров модели, был выполнен вероятностный анализ чувствительности.

Модель включила три взаимоисключающих состояния, связанных с болезнью: продолжительность пребывания без прогрессирования или болезнь без прогрессирования (PFS), прогрессирование болезни (PD) и смерть. Анализировалась популяция пациентов с мКРРПЖ, в состоянии

после терапии доцетакселом. Модельный временной горизонт составлял пять лет. Продолжительность цикла один месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов современных исследований, включающих систематические обзоры, мета-анализы и международные клинические руководства, можно сделать вывод, что применение препарата радий (223 Ra) дихлорид является клинически эффективной и относительно безопасной стратегией лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с симптоматическими костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов [14-19].

При этом следует отметить, что в настоящее время не имеется убедительных доказательств, подтверждающих различия в клинической эффективности и безопасности трех исследуемых вариантов лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (радий (223 Ra) дихлорид, абиратерон, энзалутамид), в связи с чем выбор тактики лечения пациентов данной группы должен быть определен с учетом индивидуальных особенностей и клинических потребностей пациентов.

Общие затраты на использование препаратов включили только прямые медицинские затраты: стоимость препаратов, мониторинг, коррекция нежелательных явлений. Коррекция нежелательных явлений суммировала использование лекарственных препаратов амбулаторно, консультацию врача- онколога, радиолога, врача общей практики, а также включила стоимость госпитализации при возникновении серьезных нежелательных явлений (табл. 1).

Базовый вариант результатов фармакоэкономического анализа представлен в таблице 2.

Оценка эффективности использования радий (223 Ra) дихлорид, измеренной в QALY при горизонте моделирования в 5 лет, проводилась путем стандартного моделирования с включением исходных данных, утилит и дизутилит. В течение 5-летнего временного горизонта модели применение препарата радий (223 Ra) дихлорид дало в общей сложности 0,86 QALY. Для сравнения, применение абиратерона - 0,78 QALY, а энзалутамида - 0,87 QALY.

По сравнению со стратегией использования абиратерона применение радий (223 Ra) дихлорид было связано

Таблица 1 – Затраты на использование сравниваемых препаратов в месяц, тенге

Параметры	Абиратерон (Зитига) – 1 000 мг внутрь ежедневно	Энзалутамид (Кстанди) – 160 мг внутрь ежедневно	Радий 223 (Ксофиго) – 55 кБк/кг ежемесячно**
Стоимость месячного курса применения препарата*	1 216 472	1 223 149	2 310 492
Затраты на мониторинг при использовании препаратов у пациентов с мКРРПЖ	170 724	38 150	33 200
Затраты на коррекцию нежелательных явлений	1 053 064	997 263	424 412
Итого	2 440 260	2 258 562	2 768 104

* по данным Казахстанского национального формуляра, <http://www.knf.kz>

** на средний вес пациента в 70 кг при 55 кБк/кг необходимо 3 850 кБк (3,5 мл), т.е. 1 флакон на 1 пациента в месяц, 6 инъекций в год на курс лечения

Таблица 2 – Результаты инкрементального анализа для пациентов с мКРРПЖ

Препараты	Затраты	Инкрементальный показатель затрат	Эффект (QALY)	Инкрементальный показатель эффекта	ICER
Радий (223 Ra) дихлорид	2 768 104		0,86		
Абиратерон	2 440 260	327 844	0,78	0,08	Доминирует
Энзалутамид	2 258 562	509 542	0,87	- 0,01	50 954 200
Дисконтирование по цене					
Радий 223 vs Абиратерон	Доминанта сохраняется в пределах роста стоимости на 8% при увеличении ICER до 1 290 448 тенге в год				
Дисконтирование по длительности курса терапии					
Радий 223 vs Энзалутамид	При увеличении стоимости терапии энзалутамидом до 13 454 641,2 тенге за счет удлинения до года курса использования препарата и сохранении объема затрат на использование препарата радий 223, стратегия использования Радия 223 становится доминантной.				

с меньшим количеством нежелательных явлений и меньшим количеством серьезных нежелательных явлений. По сравнению с абиратероном применение радий (223 Ra) дихлорид увеличивает QALY на 0,08, при этом на 327 844 тенге возрастают затраты, при пересчете получается, что за увеличение эффективности на 1 QALY необходимо затратить около 4 млн тенге. Преимущество по эффективности, выраженное в QALY, позволяет эту стратегию считать доминантной, но требующей некоторых дополнительных затрат.

Для того, чтобы ориентироваться в значимости дополнительных затрат, следует рассмотреть уровень так называемого «порога готовности платить». В соответствии с рекомендациями ВОЗ в общем случае затраты в расчете на 1 QALY не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, эта величина и может считаться порогом готовности платить за увеличение эффективности. Объем ВВП на душу населения за 2018 год в Казахстане равен 8 840 долларам на человека, а следовательно, допустимый верхний предел коэффициента «затраты/эффективность» – около 10 млн тенге за 1 QALY. С этих позиций стоимость QALY в 4 млн тенге при переходе со стратегии применения абиратерона на стратегию применения радий (223 Ra) дихлорид, вполне укладывается в рамки приемлемых значений.

Таким образом, коэффициент эффективности затрат на препарат радий (223 Ra) дихлорид при лечении пациентов с мКРРПЖ сопоставим с эффективностью затрат на другие лекарственные препараты, применяемые в онкологии. В связи с этим использование радий (223 Ra) дихлорид может рассматриваться как экономически приемлемое для бюджетного здравоохранения Казахстана, особенно с учетом относительно небольшого числа нуждающихся пациентов. Таким образом, радий (223 Ra) дихлорид является экономически более эффективным по сравнению с абиратероном.

При рассмотрении варианта сравнения препарата радий (223 Ra) дихлорид с энзалутамидом следует учесть результаты анализа чувствительности и дисконтирования: использование радий (223 Ra) дихлорид требует только однократного курса лечения (6 инъекций) в течение года, использование препарата энзалутамид предусматривает воз-

можность применения в течение года, при этом затраты на покрытие стоимости препарата возрастают до 13 454 641 тенге по сравнению с базовым вариантом. Стратегия применения энзалутамида в сравнении с применением радий (223 Ra) дихлорид становится нерентабельной. В этом случае доминирует вариант использования препарата радий (223 Ra) дихлорид.

Анализ чувствительности проводился в одностороннем порядке в рамках исходной модели и показал, что экономическая эффективность радий (223 Ra) дихлорид по сравнению с абиратероном была чувствительной к затратам на использование лекарственных препаратов. При изменении стоимости лекарственных препаратов (увеличение цены препарата радий (223 Ra) дихлорид на 8% или снижении цены абиратерона на 10% с учетом временного горизонта в 2 года, в отличие от базового случая в 5 лет, дополнительные затраты на каждый QALY вырастают с 327 844 тенге до 1 290 448 тенге. Экономическая эффективность радий (223 Ra) дихлорид относительно энзалутамида была в определяющей степени чувствительна к среднему количеству курса назначения энзалутамида. В базовом варианте было рассмотрено 22 недели терапии, ICER составлял 50 954 200 тенге. При моделировании курса в 32 недели лечения, ICER снижается до 1 260 750 тенге за 1 QALY; на 52 неделе лечения ICER исчезает ввиду преимущества стратегии использования препарата радий (223 Ra) дихлорид, поскольку стоимость использованного препарата за это время не увеличивалась. Это обстоятельство позволяет считать стратегию применения препарата радий (223 Ra) дихлорид в годичной перспективе доминантной по сравнению с использованием препарата энзалутамид.

Анализ влияния на бюджет. Известно, что медиана ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с мКРРПЖ составляет менее 3 лет, а в случае неэффективности 2 линий терапии, проводимых по поводу кастрационно-резистентности, менее 1 года [20-22]. Согласно опубликованным эпидемиологическим данным, у мужчин с диагнозом РПЖ, КРРПЖ развивается примерно в 10 - 20% случаев в течение 5 лет после постановки диагноза. На момент установления диагноза метастазы в кости выявляются более чем у 84% пациентов с КРРПЖ [4]. По статистическим данным в Республике Казахстан за 2018 год [5], число

вновь выявленных случаев РПЖ составило 1 202 больных. Из этих данных можно представить, что ежегодно примерно у 120 человек (10% от 1 202) может диагностироваться КРРПЖ, из них примерно 101 человек (84%) с метастазами в кости на момент установления диагноза КРРПЖ может нуждаться в течение года в применении препаратов для терапии мКРРПЖ в такой альтернативе: абиратерон – энзалутамид – радий (223 Ra) дихлорид. При рассмотрении стоимости терапии каждым из этих препаратов одного пациента в течение года можно представить из таблицы 1.

С учетом этих данных гипотетическая стоимость терапии препаратом радий (223 Ra) дихлорид (6 инъекций в год на курс лечения) нуждающихся 101 пациента в Казахстане может составить 1,4 млрд тенге. Для сравнения терапия этих же 101 пациента абиратероном может обойтись бюджету в 1,474 млрд тенге и лечение энзалутамидом в 1,482 млрд тенге. Как видно, при использовании препарата радий (223 Ra) дихлорид по сравнению с препаратами абиратерон или энзалутамид при расчете на 101 пациента, экономия для бюджета в течение года должна составить около 74-82 млн тенге.

Дисконтирование гипотетического времени, в базовом случае взятом как один год непрерывного применения препаратов, в пределах колебаний продолжительности курса терапии по данным ретроспективного анализа в США [23], в пределах 13,5 месяцев для абиратерона (данные 2 310 пациентов) и 10,7 (8,3-11,6) месяца для энзалутамида (920 пациентов) позволяет определить затраты на медикаменты несколько по-иному.

Так, стоимость 13,5 (9,1-15,3) месяца использования абиратерона может составить 16 422 377 тенге, а стоимость для энзалутамида составить 13 087 696 тенге. Следовательно, использование препаратов радий (223 Ra) дихлорид и энзалутамида в пределах колебания курса терапии для бюджета примерно одинаково затратно, а использование препарата абиратерон существенно более затратно.

Эффективность препарата радий (223 Ra) дихлорид в терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ не уступает эффективности использования препаратов абиратерон и энзалутамид с точки зрения общей выживаемости. По фармакоэкономическим параметрам стратегия использования препарата радий (223 Ra) дихлорид доминирует в сравнении со стратегией использования пре-

парата абиратерон. Анализ чувствительности полученных результатов свидетельствует, что увеличение длительности терапии препаратом энзалутамид до 1 года в сравнении с годичным циклом применения препарата радий (223 Ra) дихлорид приводит к абсолютному доминированию стратегии использования препарата радий (223 Ra) дихлорид по параметрам затраты/эффективность. Анализ влияния на бюджет свидетельствует, что использование препарата радий (223 Ra) дихлорид вместо препарата абиратерон при лечении кастрационно-резистентного РПЖ экономически существенно более целесообразно для бюджета, а использование препаратов радий (223 Ra) дихлорид и энзалутамида по влиянию на бюджет практически равно – целесообразно.

ВЫВОДЫ

Рассмотрев в совокупности имеющиеся данные в отношении безопасности, клинической и экономической эффективности препарата радий (223 Ra) дихлорид при лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, можно сделать вывод, что есть основания поддержать государственное финансирование использования радий (223 Ra) дихлорид как более затратно-эффективной альтернативы препаратам абиратерон и энзалутамид. Использование радий (223 Ra) дихлорид является экономически приемлемым для бюджетного финансирования.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Авдеев А.В., Кайдарова Д.Р., Ишкинин Е.И., Жаугашева С.К., Пивень Л.И., Ким Т.В. принимали участие: 1) в разработке концепции и дизайна статьи; 2) сборе, анализе и интерпретации полученных данных; 3) написании и редактировании статьи; 4) окончательном одобрении версии статьи.

Авторы дают согласие нести ответственность и гарантировать, что все вопросы, связанные с точностью или единством всех частей работы, проработаны и разрешены.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. Cancer key facts. 12 September 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 2 American Cancer Society. Cancer facts & figures // Atlanta: American Cancer Society. – 2019. – 76 p. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
- 3 New Global Cancer Data // GLOBOCAN 2018. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
- 4 Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review // *Int J Clin Pract.* – 2011. – No 65. – P. 1180-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
- 5 Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Респуб-

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Cancer key facts. 12 September 2018. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 2 American Cancer Society. Cancer facts & figures // Atlanta: American Cancer Society. – 2019. – 76 p. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
- 3 New Global Cancer Data // GLOBOCAN 2018. Available from: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- 4 Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1180-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
- 5 Kaidarova DR, Chingisova JK, Shatkovskaya OV, Seisenbaeva GT, Azhmagambetova AE, Zhylkaidarova AZh, Lavrentieva IK,

блики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы: Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии МЗ РК, 2019. – 214 с. <https://drive.google.com/file/d/1IXye8lkJRg7G8Tn96gjGol3brv4buv6e/view>

6 Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Théodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A., TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – No 351. – P. 1502-12

7 Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O., ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2013. – No 369. – P. 213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755

8 Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F., IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2010. – No 363. – P. 411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294

9 de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L., Chi K.N., Jones R.J., Goodman O.B. Jr., Saad F., Staffurth J.N., Mainwaring P., Harland S., Flaig T.W., Hutson T.E., Cheng T., Patterson H., Hainsworth J.D., Ryan C.J., Sternberg C.N., Ellard S.L., Fléchon A., Saleh M., Scholz M., Efstathiou E., Zivi A., Bianchini D., Loriot Y., Chieffo N., Kheoh T., Haqq C.M., Scher H.I., COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2011. – No 364. – P. 1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618

10 de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I., Gravis G., Bodrogi I., Mackenzie M.J., Shen L., Roessner M., Gupta S., Sartor A.O., TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* – 2010. – No 376. – P. 1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X

11 Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Fléchon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B., Seely L., de Bono J.S., AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2012. – No 367. – P. 1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506

12 Cancer trends progress report 2009/2010. Update costs of cancer care // National Cancer Institute. – 2014. – 224 p. <https://progressreport.cancer.gov/sites/default/files/archive/report2009.pdf>

13 Mariotto A.B., Yabroff K.R., Shao Y., Feuer E.J., Brown M.L. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020 // *J Natl Cancer Inst.* – 2011. – No 103. – P. 117-28. doi: 10.1093/jnci/djq495

14 McCool R., Fleetwood K., Glanville J., Arber M., Goodall H., Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *Value Health.* – 2018. – Vol. 21 (10). – P. 1259-1268. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.012

15 Tassinari D., Cherubini C., Roudnas B., Tamburini E., Drudi F., Bianchi E., Fantini M., Montanari F., Sartori S. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials // *Rev Recent Clin Trials.* – 2018. – Vol. 13 (3). – P. 226-237. doi: 10.2174/1574887113666180404120540

16 Tunio M., Al Asiri M., Al Hadab A., Bayoumi Y. Compara-

Sagi MS. *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2018 god (statisticheskie i analiticheskie materialy)* [Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2018 (statistical and analytical materials)]. – Алматы: Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, MH RK; 2019. 214 p. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1IXye8lkJRg7G8Tn96gjGol3brv4buv6e/view>

6 Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-12

7 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755

8 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF, IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294

9 de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI, COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618

10 de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X

11 Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS, AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506

12 Cancer trends progress report 2009/2010. Update costs of cancer care. National Cancer Institute. 2014. 224 p. Available from: <https://progressreport.cancer.gov/sites/default/files/archive/report2009.pdf>

13 Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:117-28. doi: 10.1093/jnci/djq495

14 McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value Health.* 2018;21(10):1259-1268. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.012

15 Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, Tamburini E, Drudi F, Bianchi E, Fantini M, Montanari F, Sartori S. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13(3):226-237. doi: 10.2174/1574887113666180404120540

16 Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharma-

tive efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – No 9. – P. 5291-9. doi: 10.2147/DDDT.S87304

17 Cassinello J, Arranz J.Á., Piulats J.M., Sánchez A., Pérez-Valderrama B., Mellado B., Climent M.Á., Olmos D., Carles J., Lázaro M. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017) // *ClinTransl Oncol.* – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 57-68. doi: 10.1007/s12094-017-1783-2

18 Cornford P, Bellmunt J, Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T., Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71 (4). – P. 630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002

19 Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases // National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. – 2016. – 41 p. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412>

20 Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P.F., Basch E., Small E.J., Saad F., Schrijvers D., Van Poppel H., Mukherjee S.D., Suttman H., Gerritsen W.R., Flaig T.W., George D.J., Yu E.Y., Efstathiou E., Pantuck A., Winquist E., Higano C.S., Taplin M.E., Park Y., Kheoh T., Griffin T., Scher H.I., Rathkopf D.E., COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368(2). – P. 138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096

21 Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B., PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371(5). – P. 424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095

22 Roviello G., Petrioli R., Laera L., Francini E. The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: options or strategy? // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2015. – Vol. 95 (3). – P. 265-71

23 Schultz N.M., Flanders S.C., Wilson S., Brown B.A., Song Y., Yang H., Lechpammer S., Kassabian V. Treatment Duration, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Enzalutamide or Abiraterone Acetate: A Retrospective Claims Analysis // *Adv Ther.* – 2018. – Vol. 35 (10). – P. 1639-1655. doi: 10.1007/s12325-018-0774-1

ceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5291-9. doi: 10.2147/DDDT.S87304

17 Cassinello J, Arranz J.Á., Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, Climent MÁ, Olmos D, Carles J, Lázaro M. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *ClinTransl Oncol.* 2018; 20(1):57-68. doi: 10.1007/s12094-017-1783-2

18 Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002

19 Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. 2016. 41 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412>

20 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE, COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096

21 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B, PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095

22 Roviello G, Petrioli R, Laera L, Francini E. The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: options or strategy? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95(3):265-71

23 Schultz NM, Flanders SC, Wilson S, Brown BA, Song Y, Yang H, Lechpammer S, Kassabian V. Treatment Duration, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Enzalutamide or Abiraterone Acetate: A Retrospective Claims Analysis. *Adv Ther.* 2018;35(10):1639-1655. doi: 10.1007/s12325-018-0774-1