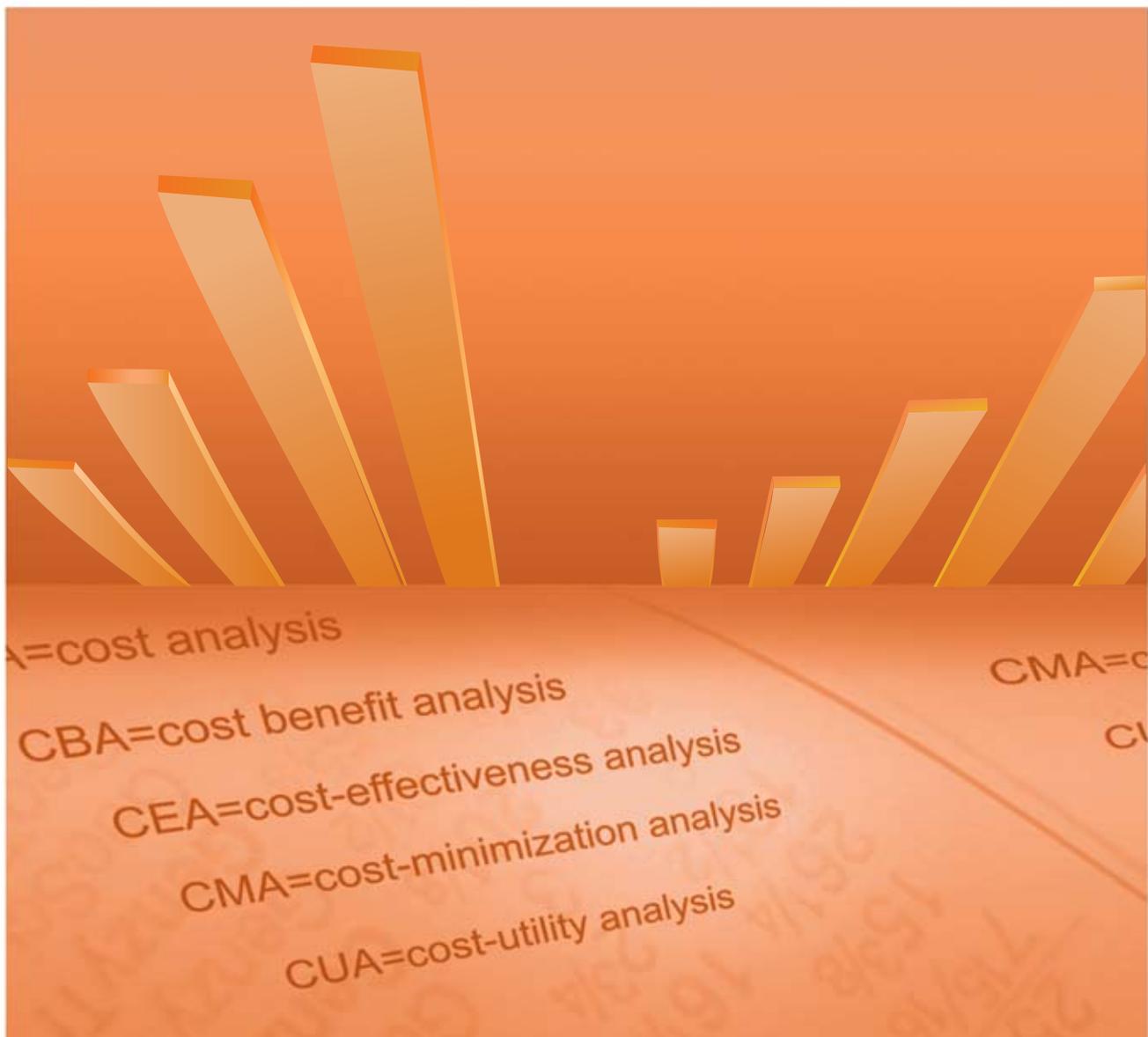


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



- **Метод симуляции Монте-Карло**
- **Результаты зарубежных и российских исследований**
- **Экономика здравоохранения Латинской Америки**
- **Страховое лекарственное обеспечение**

№2
2008

Фармакоэкономические аспекты хелаторной терапии пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом

А.В. Рудакова

д.ф.н., Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

Хелаторная терапия является основой терапии пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом. Однако сложность введения дефероксамина, являвшегося до последнего времени единственным хелаторным препаратом, существенно снижает приверженность пациентов к лечению. Целью работы являлась оценка фармакоэкономических аспектов применения перорального хелаторного препарата деферазирокса. Анализ показал, что коэффициент «затраты/полезность» для деферазирокса превышает соответствующий коэффициент для дефероксамина почти на 50%. Увеличение различий в уровнях комплаентности между дефероксамином и деферазироксом, более низкие показатели качества жизни при терапии дефероксамином и уменьшение смертности от причин, не связанных с гемосидерозом, приводят к увеличению полезности дополнительных затрат на деферазирокс.

Ключевые слова: талассемия, миелодиспластический синдром, хелаторные препараты, анализ «затраты/полезность», марковская модель

Проблема перегрузки железом при регулярных трансфузиях, необходимых пациентам с талассемией, серповидно-клеточной анемией и другими редкими видами анемий, а также с миелодиспластическими синдромами (МДС), весьма значима. Избыток железа приводит к развитию таких серьезных осложнений, как сердечная недостаточность, аритмии, сахарный диабет, гипогонадизм, гипотиреоз и гипопаратиреоз [1-3]. В связи с этим, данным пациентам абсолютно необходима хелаторная терапия, обеспечивающая выведение избыточных количеств железа.

До последнего времени единственным лекарственным средством, использовавшимся с этой целью, являлся дефероксамин (ДФО). Однако препарат требует длительных (8-12 ч) подкожных инфузий 5 раз в неделю, в связи с чем комплаентность пациентов весьма низка. В результате ДФО в реальной практике применяется явно

недостаточно [4-6]. Из числа пациентов, получающих терапию ДФО, 54% отмечают неудобство применения [7]. В связи с этим, существенно снижается и качество их жизни [7-8].

Однако в настоящее время в России зарегистрирован применяемый перорально 1 р. в сутки препарат деферазирокс (ДФЗ), обладающий равной эффективностью с ДФО [9-11]. ДФЗ обеспечивает существенно более высокое качество жизни по сравнению с ДФО [12] и является предпочтительным для большинства пациентов [13-14].

В связи с этим, целью работы являлась оценка эффективности затрат на ДФЗ у пациентов с посттрансфузионным гемосидерозом.

Использован метод моделирования с построением марковской модели. За основу взята модель прогрессирования талассемии, разработанная T. Delea с соавт. [15].

Частота возникновения сердечной недостаточности, диабета, гипогонадизма, гипотиреоза и гипопаратиреоза рассчитывалась на основе данных, полученных в исследовании TCRN [16].

Поскольку данные по комплаентности при терапии ДФЗ в настоящее время отсутствуют, предполагали, что приверженность к терапии ДФЗ не отличается от приверженности к терапии другим хелаторным агентом – деферипроном, применяемым 3 р. в сутки, то есть составляет 70% (при терапии ДФО – 60%) [17]. Уровень комплаентности при проведении хелаторной терапии в России в настоящее время неизвестен, вследствие чего при проведении анализа чувствительности оценивали эффективность затрат при уровне комплаентности для ДФО в пределах 30-60%.

Дозировка ДФО (47,4 мг/кг/сут 5 раз в неделю) и ДФЗ (24,6 мг/кг/сут 7 раз в неделю) соответствовала дозировке препаратов, применявшихся в клинических испытаниях [18].

Смертность после возникновения сердечной недостаточности соответствовала данным, выявленным в клинических [19] и эпидемиологических [20] исследованиях и составляла 16% в год. Во всех остальных клинических состояниях смертность соответствовала показателям смертности при основном заболевании. В соответствии с данными эпидемиологических исследований, смертность пациентов с талассемией увеличивалась в 3,893 раза по сравнению с общей популяцией [15].

Качество жизни при талассемии и отсутствии хелаторной терапии – 0,85. Терапия ДФО приводила к дополнительному снижению качества жизни на 28%, развитие сердечной недостаточности – на 20%, а других осложнений – на 5% [15].

Предполагали, что терапия начиналась в возрасте 5 лет. Эффективность затрат оценивалась на весь период дожития пациентов.

Дополнительные затраты, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни, лет		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Коэффициент «затраты/эффективность», тыс. руб./1 доп. год жизни		Коэффициент «затраты/полезность», тыс. руб./QALY	
Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год
Дефероксамин									
3397,5	5759,9	6,359	12,250	3,481	7,058	534,3	470,2	975,9	816,2
Деферазирокс									
9885,9	17874,3	7,711	15,867	6,926	13,469	1282,1	1126,5	1427,3	1327,0

Таблица 1
Эффективность затрат на хелаторную терапию по сравнению с ее отсутствием (комплаентность при терапии ДФО – 60%, при терапии ДФЗ – 70%)

Дополнительные затраты, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни, лет		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Коэффициент «затраты/эффективность», тыс. руб./1 доп. год жизни		Коэффициент «затраты/полезность», тыс. руб./QALY	
Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год
6488,4	12114,4	1,352	3,616	3,445	6,412	4800,5	3350,1	1883,5	1889,3

Таблица 2
Эффективность дополнительных затрат на деферазирокс по сравнению с дефероксамин (комплаентность при терапии ДФО – 60%, при терапии ДФЗ – 70%)

В соответствии с результатами исследования G. Gabutti с соавт. (1996), снижение комплаентности на 1% приводит к повышению вероятности развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (сердечной недостаточности и аритмий), обусловленных гемосидерозом, на 7,3% [1]. В соответствии с результатами клинического испытания G. Brittenham с соавт. (1994), вероятность возникновения диабета соответствовала вероятности возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы [21]. Что касается влияния комплаентности на вероятность развития других осложнений талассемии, предполагали, что оно в два раза меньше, чем для заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета [15].

Стоимость ДФО и ДФЗ соответствовала цене прайс-листа производителя на июль 2008 г. с учетом НДС. Стоимость терапии осложнений на амбулаторном этапе рассчитывалась в соответствии со стандартами МЗиСР № № 237 и 242 от 22.11.2004, №213 от 11.03.2005, № 262 от 7.04.2005, № 448 от 8.07.2005. Стоимость лекарственных средств соответствовала

ценам возмещения в программе ДЛО за 2007 г. При отсутствии препаратов в перечне ДЛО, использовали средневзвешенные оптовые цены по Санкт-Петербургу на 18.07.2008 г. При оценке стоимости введения ДФО предполагали, что она соответствовала тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2008 г. для инфузии в условиях дневного стационара, вследствие чего стоимость введения составила 23,8% от всех затрат на терапию ДФО. Кроме того, предполагали, что при развитии осложнений пациентов госпитализировали 1 р. в год. Стоимость госпитализации также соответствовала тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2008 г.

В базовом варианте стоимость лечения и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Кроме того, оценивали эффективность затрат для варианта с отсутствием дисконтирования.

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 и 2 видно, что хелаторная терапия обеспечивает существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с талассемией. При этом ДФЗ значительно более эффективен в реальной практике вследствие более высокой комплаентности. В результате осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные избытком железа, возникают у 99% пациентов, не получающих хелаторную терапию, 89,5% пациентов, получающих терапию ДФО, и 81,8% пациентов, получающих ДФЗ. ДФЗ обеспечивает дополнительное увеличение продолжительности жизни на 3,616 года (без дисконтирования) по сравнению с

Дополнительные затраты, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Коэффициент «затраты/эффективность», тыс. руб./1 доп. год жизни		Коэффициент «затраты/полезность», тыс. руб./QALY	
Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год
Комплаентность при терапии ДФО – 50%, ДФЗ – 70%									
7338,1	13792,9	2,719	6,800	4,170	8,241	2699,2	2028,5	1759,9	1673,7
Комплаентность при терапии ДФО – 40%, ДФЗ – 70%									
8046,1	15064,4	4,009	9,471	4,887	9,806	2007,2	1590,6	1646,6	1536,3
Комплаентность при терапии ДФО – 30%, ДФЗ – 70%									
8631,3	16031,7	5,166	11,648	5,540	11,084	1670,7	1376,4	1557,9	1446,4

Таблица 3
Эффективность дополнительных затрат на деферазирокс по сравнению с дефероксамин в зависимости от комплаентности (анализ чувствительности)

ДФО и 15,867 лет (без дисконтирования) – по сравнению с отсутствием хелаторной терапии.

Коэффициент полезности дополнительных затрат на ДФЗ по сравнению с ДФО в базовом варианте составляет 1883,5 тыс. руб./QALY (около 51 тыс. € QALY), что в целом соответствует результатам зарубежных исследований [22].

Результаты анализа чувствительности (изменение эффективности затрат в зависимости от комплаентности при различных вариантах терапии хелаторными препаратами) представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что с увеличением различий в уровне комплаентности при терапии ДФО и ДФЗ эффективность дополнительных затрат на ДФЗ увеличивается, то есть коэффициенты «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» снижаются.

Коэффициент «затраты/полезность» снижается и при более выраженном повышении показателя качества жизни для терапии ДФО по сравнению с отсутствием хелаторной терапии (табл. 4).

Безусловно, важнейший фактор, влияющий на эффективность затрат – смертность от причин, не связанных с прогрессированием посттрансфузионного гемосидероза. Снижение смертности влечет за собой и некоторое снижение коэффициентов «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» (табл. 5). Однако увеличение коэффициентов для более тяжелых пациентов не столь значительно, чтобы можно было говорить о целесообразности ограничения их в доступе к терапии ДФЗ.

Что касается применения хелаторных препаратов при МДС, необходимо отметить, что у пациентов с низким риском развития острого миелоидного лейкоза ожидаемая средняя продолжительность жизни достаточно велика и составляет 5,7 года [6]. В связи с этим, проведение адекватной хелаторной терапии в данной ситуации весьма актуально.

Оценка эффективности затрат проводилась на основе исследования, проведенного T. Delea и соавт. (2005) [23]. Предполагали полную комплаентность пациентов, получавших ДФО и ДФЗ, а вследствие этого, одинаковую вероятность развития осложнений, связанных с перегрузкой железом. В соответствии с результатами исследования, включавшего 47 пациентов с МДС, средняя масса тела – 70 кг [10]. Продолжительность моделирующего исследования – 1 год.

Результаты исследования представлены в табл. 6.

Дополнительные затраты, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни, лет		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Коэффициент «затраты/эффективность», тыс. руб./1 доп. год жизни		Коэффициент «затраты/полезность», тыс. руб./QALY	
Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год
Снижение качества жизни при терапии дефероксамином – 21%									
6487,9	12113,2	1,351	3,615	2,900	5,599	4801,0	3350,4	2237,2	2163,6
Снижение качества жизни при терапии дефероксамином – 35%									
6487,9	12113,2	1,351	3,615	3,989	7,224	4801,0	3350,4	1626,3	1676,8

Таблица 4

Эффективность дополнительных затрат на деферазирокс по сравнению с дефероксамином в зависимости от влияния терапии дефероксамином на качество жизни (анализ чувствительности)

Дополнительные затраты, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни, лет		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Коэффициент «затраты/эффективность», тыс. руб./1 доп. год жизни		Коэффициент «затраты/полезность», тыс. руб./QALY	
Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год	Диск. 3,5%/год	Диск. 0%/год
Снижение смертности по сравнению со средними данными по популяции пациентов с талассемией в 2 раза									
Дефероксамин по сравнению с отсутствием хелаторной терапии									
3534,1	6100,5	6,693	13,091	3,674	7,528	528,1	466,0	962,0	810,4
Деферазирокс по сравнению с отсутствием хелаторной терапии									
10398,0	19298,3	8,241	17,363	7,321	14,539	1261,8	1111,5	1420,2	1327,4
Деферазирокс по сравнению с дефероксамином									
6864,0	13197,8	1,548	4,271	3,648	7,011	4433,9	3090,0	1881,8	1882,6
Увеличение смертности по сравнению со средними данными по популяции пациентов с талассемией в 2 раза									
Дефероксамин по сравнению с отсутствием хелаторной терапии									
3165,5	5207,6	5,789	10,875	3,148	6,275	546,8	478,9	1005,4	829,9
Деферазирокс по сравнению с отсутствием хелаторной терапии									
9050,2	15685,7	6,847	13,570	6,270	11,788	1321,8	1155,9	1443,5	1330,6
Деферазирокс по сравнению с дефероксамином									
5884,7	10478,1	1,058	2,695	3,121	5,514	5561,2	3888,3	1885,3	1900,4

Таблица 5

Эффективность затрат на хелаторную терапию в зависимости от смертности, не связанной с перегрузкой железом (анализ чувствительности)

Параметры	Дефероксамин	Деферазирокс
Затраты на хелаторную терапию с учетом введения, тыс. руб.	541,4	1321,8
Качество жизни	0,55	0,78
Дополнительные затраты на деферазирокс по сравнению с дефероксамином, тыс. руб	780,4	
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	0,23	
Коэффициент «затраты/полезность» для деферазирока по сравнению с дефероксамином, тыс. руб./QALY	3393,2	

Таблица 6
Эффективность дополнительных затрат на деферазирокс по сравнению с дефероксамином у пациентов с миелодиспластическим синдромом

Полученный коэффициент «затраты/полезность» существенно выше, чем у пациентов с талассемией. Бесспорно, это связано с тем, что проведенный анализ достаточно схематичен и не учитывает различий в уровнях комплаентности пациентов, а следовательно – и преимуществ ДФЗ в плане профилактики осложнений гемосидероза. В дальнейшем, после появления дополнительных клинических данных (в том числе, отечественных), результаты должны быть подвержены корректировке.

Так или иначе, очевидно, что при равной эффективности с ДФО, ДФЗ значительно повышает качество жизни пациентов и обеспечивает существенное улучшение прогноза вследствие более высокой приверженности к лечению.

Коэффициент «затраты/полезность» для ДФЗ превышает соответствующий коэффициент для ДФО почти на 50%. Увеличение различий в уровнях комплаентности между ДФО и ДФЗ, более низкие показатели качества жизни при терапии ДФО и уменьшение смертности от причин, не связанных с перегрузкой железом, приводят к увеличению полезности дополнительных затрат на ДФЗ.

Литература

- Gabutti G., Piga A. Results of Long Term Iron Chelation Therapy // *Acta Haematol.* 1996;95(1):26-36.
- Ballas S.K. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. // *Semin. Hematol.* 2001 January; 38 (1 Suppl 1): 30-6.
- Malcovati L., Porta M.G., Pascutto C. et al. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making // *J. Clin. Oncol.* 2005;23 (30): 7594-603.
- Delea T., Sofrygin O., Baladi J., Thomas S., Phatak P., Coates T. Costs and consequences of inadequate compliance with deferoxamine therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia // 47th ASH Annual Meeting and Exposition, Georgia, Atlanta, December 10 -13, 2005. Abstract # 3134.
- Delea T., Thomas S., Baladi J., Phatak P. Utilization and costs of deferoxamine in patients with thalassemia, sickle cell disease, or myelodysplastic syndrome receiving transfusions // 47th ASH Annual Meeting and Exposition, Georgia, Atlanta, December 10 -13, 2005. Abstract # 5583. 2005.
- Greenberg P.L. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006; 4 (1) :91-6.
- Rofail D., Viala M., Trudeau E., et al. Health related quality of life is comprised in patients with iron overload receiving infusion treatment: US and UK SF-36 and CHQ scores compared to matched population norms // 11th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam RAI Convention Centre, The Netherlands, June 15-18, 2006.
- Abetz L., Baladi J., Jones P., Rofail D. The potential impact of chelation therapy (CT) on the quality of life (QOL) of patients with iron overload (IO) // [Poster]. ISPOR Europe 2005.
- Opitz H, Ford J, Ressayre-Djaffer C. A randomized, comparative, open label phase III trial on efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 (5 to 40 mg/kg/day) in comparison with deferoxamine (20 to 60 mg/kg/day) in -thalassemia patients with transfusional hemosiderosis. Study No. C1CL670A0107 // [Clinical Study Report] Release date. March 4, 2005.
- Rabault B, Ford J, Ressayre-Djaffer C. A multicenter, open-label, non-comparative, phase II trial on efficacy and safety of ICL670 (5-40 mg/kg/day) given for at least 1 year to patients with chronic anemias and transfusional hemosiderosis. Study No. C1CL760A108 // [Clinical Study Report] Release date March 22, 2005.
- Holland J, Ressayre-Djaffer C, Ford J, Marks P. A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Clinical Development ICL670 Study Study No. C1CL670A0109 // [Clinical Study Report] Release date August 8, 2005.
- De Abreu L., Osborne R., Dalton A. et al. An Oral Iron Chelator and Quality of Life // 47th ASH Annual Meeting and Exposition, Georgia, Atlanta, December 10-13, 2005. Abstract # 5553
- Cappellini M.D., Bejaoui M., Agaoglu L. et al. Patient Satisfaction with Deferasirox (Exjade, ICL670) an Oral Form of Chelation Therapy Versus Deferoxamine an Infused Chelation Therapy // 47th ASH Annual Meeting and Exposition, Georgia, Atlanta, December 10-13, 2005. Abstract # 2704.
- Vichinsky E., Fischer R., Pakbaz Z. et al. Satisfaction and Convenience of Chelation Therapy in Patients with Sickle Cell Disease (SCD): Comparison between Deferasirox (Exjade, ICL670) and Deferoxamine (DFO) // 47th ASH Annual Meeting and Exposition, Georgia, Atlanta, December 10 -13, 2005. Abstract # 2334.
- Delea T.E., Sofrygin O., Thomas S.K., et al. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective // *Pharmacoeconomics*, 2007; 25(4): 329-42.
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America // *Blood*. 2004;104 (1): 34-9.
- Fischer R., Longo F., Nielsen P., et al. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry // *Br. J. Haematol.* 2003; 121 (6): 938-48.
- Cappellini M.D., Cohen A., Piga A., et al. A Phase III study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β - β thalassemia // *Blood*. First Edition Paper, prepublished online December 15, 2005; DOI 10.1182/blood-2005-08-3430.
- Kremastinos D.T., Tsetsos G.A., Tsiapras D.P. et al. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study // *Am. J. Med.* 2001; 111(5): 349-54.

20. Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period // Arch. Intern. Med. 1999;159 (1): 29-34.
21. Brittenham G.M., Griffith P.M., Nienhuis A.W., et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major // N. Engl. J. Med. 1994; 331:567-573.
22. Delea T., Sofrygin O., Baladi J.F., Thomas S., Phatak P., Coates T.D. Sensitivity analysis on the cost-effectiveness of chelation therapy with deferasirox or deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia patients based on european costs // 11th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam RAI Convention Centre, The Netherlands, June 15-18, 2006.
23. Delea T., Thomas S., Baladi J.-F., Phatak P. Cost-Effectiveness Analysis of oral iron chelation therapy with deferasirox (Exjade, ICL670) versus infusional chelation therapy with deferoxamine in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome // Blood 2005; 106, 11, Abstract #5585.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS CHELATION THERAPIES OF PATIENTS WITH CHRONIC POST-TRANSFUSIONAL IRON

A.V. Rudakova

Army Medical Academy, St.-Petersburg

Chelation form the basis of the posttransfusional iron overload treatment. The burdensome regimen of Deferoxamine administration lead to poor compliance of iron overloaded patients. Objectives: evaluation of the health economic perspective of oral chelator Deferasirox use. Results: the analysis identified the cost-effectiveness coefficient of deferasirox to be about 50% prior to the same of deferoxamine. The increase in distinction of compliance rate between deferoxamine and deferasirox, lower quality of life index of deferoxamine treatment and reduction of non-connected to the hemosiderosis mortality lead to effectiveness increase of additional deferasirox costs.

Keywords: thalassemia, myelodysplastic syndrome, iron chelators, cost-utility analysis, Markov model