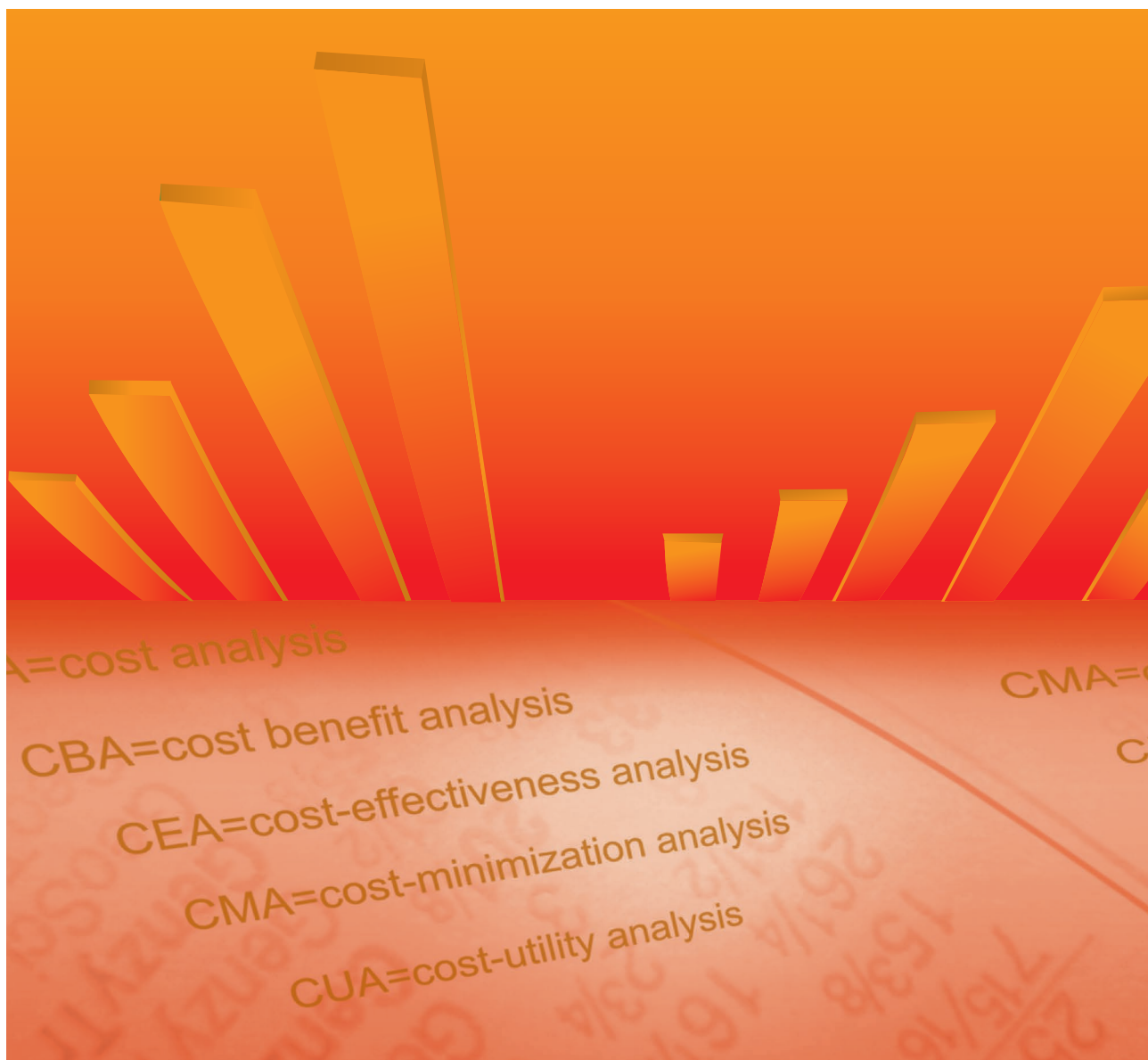


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

w w w . p h a r m a c o e c o n o m i c s . r u



- Репортаж с открытого заседания лаборатории фармакоэкономики
- Результаты российских и зарубежных исследований
- Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну
- Тезисы Всероссийской конференции «Фарммедобращение-2009», 28-30 октября 2009 г., Москва

№3 Том 2
2009

Фармакоэкономический анализ хелаторной терапии пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом

Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С.

лаборатория фармакоэкономики, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Пациенты, страдающие β -талассемией, подвержены хронической анемии и, следовательно, нуждаются в многократных гемотрансфузиях. При гемотрансфузиях существует вероятность перегрузки железом, что, в свою очередь, может в последующем вызвать летальное поражение органов, главным образом, сердца, печени и эндокринных органов. В организме не существует физиологического механизма, направленного на выведение избыточного железа. Таким образом, для данных пациентов единственным вариантом снижения риска серьезного повреждения органов является непрерывная терапия хелаторами железа. Сравнение проводилось методами анализа «затраты-эффективность» и анализа стоимости болезни с использованием модели Маркова. В данном анализе выявлено, что для хелаторной терапии деферазироксом (ДФЗ) стоимость 1 QALY достигает 541 199 руб., при этом стоимость самого ДФЗ составляет 99,67% от всех затрат, что не превышает общепринятые международные нормы.

Ключевые слова: фармакоэкономика, деферазирокс, анализ «затраты - эффективность», анализ стоимости болезни, модель Маркова.

Актуальность

Регулярные гемотрансфузии при анемиях у пациентов, страдающих гемоглобинопатиями, такими как β -талассемия, приводят к перегрузке железом, поскольку у человека отсутствует физиологический механизм удаления избытка железа из организма. Это, в свою очередь, может в последующем вызвать поражение жизненно важных органов, главным образом, сердца, печени и эндокринной системы. Таким образом, для данных пациентов единственным вариантом снижения риска серьезных осложнений является непрерывная терапия хелаторами железа [11].

Без соответствующей терапии перегрузка железом приводит к тяжелым поражениям органов, приводящим к таким состояниям, как печеночная и сердечная недостаточность, и смерть [1].

В настоящее время назначение Дефероксамина (Десферал®, ДФО) является стандартом лечения пациентов с перегрузкой железа в результате многократных гемотрансфузий. ДФО назначается в форме непрерывного подкожного вливания продолжительностью 8-10 часов от трех до пяти раз еженедельно, посредством переносного насоса с батарейным питанием [21]. Пожизненная приверженность хелатортерапии является важным

фактором обеспечения долгого здоровья пациентов. Длительное использование ДФО пациентами с талассемией сопряжено с долговременной выживаемостью без осложнений, связанных с перегрузкой железом [15]. К сожалению, по всему миру терапия ДФО назначается менее чем 10% пациентов, имеющих перегрузку железом, в основном, в результате плохой восприимчивости к лечению и высокой стоимости его назначения [12]. При этом у пациентов с β -талассемией, плохо соблюдающих указания по применению препарата, вероятность 25-летней выживаемости составляет только 32% [4].

Таким образом, возникает потребность в безопасном, недорогом и эффективном при пероральном назначении хелаторе железа. Совсем недавно на рынке появился новый пероральный хелатор железа – деферипрон, однако, он характеризуется меньшей эффективностью, по сравнению с ДФО, по снижению уровня железа у пациентов с талассемией [7].

Деферазирокс (Эксиджад®) является новым пероральным хелатором железа, используемым один раз в день, обладающим высокой железосвязывающей активностью и селективностью. Препарат был зарегистрирован FDA (2 ноября 2005 г.) на основании данных об эффективности при лечении трансфузионных перегрузок железом [5,14,16,17,20].

Цель

Провести моделирующий ФЭК анализ хелаторной терапии пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом

Методика проведения исследования

Исходя из целей данного исследования, фармакоэкономический анализ заключался в сравнительной оценке затрат и эффективности хелаторной терапии пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом по сравнению с отсутствием таковой. Для проведения исследования использовалась марковская модель хелаторной терапии пациентов с β -талассемией деферазироксом (ДФЗ). В качестве основы была использована модель прогрессирования β -талассемии, разработанная T. Delea с соавт. [9].

Адаптация фармакоэкономической модели

Модель была адаптирована для отечественной системы здра-

воохранения.

В ходе моделирования были использованы следующие данные:

- частота возникновения сердечной недостаточности, диабета, гипогонадизма, гипотиреоза и гипопаратиреоза
- режим дозирования ЛС
- комплаентность пациентов
- распределению пациентов по возрасту
- риск развития осложнений на каждый 1% увеличения комплаентности
- вероятность осложнений при 100% комплаентности с распределением по возрасту
- смертность от ССЗ
- смертность в популяции с распределением по возрасту
- качество жизни в различных состояниях
- уровень дисконтирования
- временные рамки

Поскольку данные по частоте возникновения сердечной недостаточности, диабета, гипогонадизма, гипотиреоза и гипопаратиреоза в РФ в настоящее время отсутствуют, расчеты проводились на основе североамериканского исследования [8]. Данные по комплаентности при терапии ДФЗ в настоящее время также отсутствуют, вследствие этого этот показатель был принят равным 70%, что соответствует приверженности к терапии другим хелаторным агентом – деферипроном [10]. Режим дозирования для ДФЗ был – 24,6 мг/кг/сут 7 раз в неделю, что соответствовало дозировке препаратов, применявшейся в клинических испытаниях [6]. Смертность после возникновения сердечной недостаточности была принята равной 16% в год [13,19]. Во всех остальных клинических состояниях смертность соответствовала показателям смертности при основном заболевании. По данным эпидемиологических исследований, смертность пациентов с талассемией увеличивалась в 3,893 раза по сравнению с общей популяцией [9]. Для дисконтирования эффектов и затрат использовался уровень 3% в год.

В результате моделирования были получены следующие данные:

- Продленные годы жизни
- Продленные годы жизни, диск. 3% в год
- QALYs
- QALYs, диск. 3% в год
- Затраты на хелаторную терапию, руб.
- Другие затраты, руб.
- Общие затраты, руб.
- Затраты на 1 сохранный год жизни, руб.
- Затраты на 1 сохранный год жизни, диск. 3% в год, руб.
- Затраты на 1 QALY, руб.
- Затраты на 1 QALY, диск. 3% в год, руб.

Оценка клинической практики ведения больных с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом

С целью сбора информации об эффективности сравниваемых методик лечения нами был проведен поиск информации о рандомизированных клинических исследованиях, оценивающих эффективность лечения посттрансфузионной перегрузки железом ДФЗ по следующим электронным ресурсам: база данных Центральной научной медицинской библиотеки, Medline, PubMed, Cochrane Library, Yandex, Aport. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: деферазирокс, эффективность, deferasirox, effectiveness. В иностранной литературе было обнаружено 70 публикаций, посвященных анализу эффективности применения данного ЛС у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом, в отечественной литературе публикаций по данной тематике обнаружено не было.

Оценка затрат на базовую хелаторную фармакотерапию

Затраты на хелаторную терапию разделялись на прямые и не-

прямые [2]. В свою очередь, прямые затраты подразделялись на медицинские и немедицинские. Под прямыми медицинскими затратами подразумеваются затраты, связанные с лечением пациента и его пребыванием в ЛПУ. Так, в эту группу относятся затраты на: диагностирование пациента; терапию основного заболевания, сопутствующих патологий и осложнений терапии; пребывание пациента в ЛПУ, которое включает в себя стоимость питания пациента, т.н. гостиничные услуги (работа обслуживающего персонала, смена постельного белья, уборка и т.д.) и коммунальные платежи ЛПУ (электроснабжение, водопровод и т.д.). Прямые немедицинские затраты предполагают оценку затрат на транспортирование пациентов в ЛПУ, лечебное питание и т.д. Анализ прямых немедицинских затрат не проводился из-за их малой информативности применительно к целям данного исследования. К непрямым затратам относятся затраты пациента, его семьи и общества, связанные с временной или постоянной потерей трудоспособности пациента, не произведенным ВВП, оплатой больничных листов, необходимостью ухода за больным со стороны родственников и т.д. [2]. Анализ не прямых затрат также не проводился, т.к. протокол исследования не предполагал сбор информации о социальном статусе пациентов и не представлялось возможным оценить затраты на оплату больничных листов, стоимость производственных потерь. Таким образом, при проведении исследования в расчет принимались только прямые медицинские затраты.

К прямым медицинским затратам в данном исследовании были отнесены следующие затраты:

- на диагностику пациентов
- на базовую фармакотерапию

Анализ затрат на ЛС осуществлялся на основе данных о стоимости ЛП, представленных в сети Интернет на сайтах www.medlux.ru и www.apteka.mos.ru 15 июля 2009 г. (Всего было проанализировано порядка 95 прайс-листов московских аптек).

В завершение анализа затрат рассчитывалась стоимость лечения пациентов сравниваемыми курсами хелаторной терапии с учетом стоимости фармакотерапии, введения ЛС и пребывания пациентов в стационаре.

В соответствии с методикой проведения исследования первым этапом расчета затрат было определение средней стоимости упаковки (табл. 1).

$$\text{Расчеты проводили по формуле: } \overline{C(y_n)} = \frac{\sum C(y_n)}{n}$$

Наименование ЛС	Эксиджад табл. диспергируемые 250мг / N12x7
Средняя цена упаковки, руб.	49999,00
Доверительный интервал цены упаковки при $\alpha=0,05$	10,94
Количество аптек (N)	95

Таблица 1. Средняя стоимость упаковки ЛС.

После определения средней стоимости ЛП, определяли стоимость единицы ЛС в РФ. Стоимость 1 мг Эксиджада, рассчитывалась по формуле:

$$C(eo) = \frac{\overline{C(y_n)}}{D * N}$$

и составила 2,38 руб./мг.

После определения средней стоимости 1 мг рассчитывали стоимость суточной дозы ЛС, а также общей стоимости фармакотерапии ДФЗ.

Расчеты проводили в соответствии с методикой по формуле:

$$C(PDD) = C(ed) \times PDD$$

Исходя из условий клинического исследования, больные получали по 24,6 мг/кг/сут ДФЗ. Таким образом, стоимость суточной дозы (PDD) составила 58,5 руб./кг/сут.

Оценка затрат на диагностику

Каждому пациенту во время терапии хелаторами железа требуется тщательный контроль, так как введение ДФЗ в недостаточной дозе не означает профилактики перегрузки железом, тогда как чрезмерно высокая доза может привести к проявлению токсических эффектов. С целью поддержания уровня железа на должном уровне следует проводить контроль уровня ферритина в сыворотке с интервалом в 3 месяца [11]. В зависимости от результатов можно проводить корректировку дозы лекарственного препарата. С целью контроля потенциально токсических эффектов ДФЗ необходимо ежегодно проводить проверку слуха, консультацию офтальмолога в амбулаторных условиях, а также комплексную оценку с интервалом в 5 лет, включающую: полную аудиологическую оценку, оценку скелета и комплексную проверку зрения. Согласно оценкам, общие ежегодные затраты на контроль одного пациента составляют 2530 руб. (табл.2).

Необходимо отметить, что дополнительно к медицинской помощи, некоторым пациентам могут потребоваться консультации психотерапевта, особенно при инициации терапии или во время подросткового периода, когда прогнозируется неудовлетворительный уровень приверженности лечению. Однако, подсчитать эти затраты не представляется возможным в рамках данного исследования.

Наименование	Удельная стоимость, руб.	Частота в год* [25]	Ежегодная стоимость, руб.
Определение уровня ферритина в сыворотке	240	4	960
Прием отоларинголога	380	1	380
Аудиометрия	400	0,2	80
Прием офтальмолога	370	1	370
Комплексная проверка зрения	400	0,2	80
Прием ортопеда	380	1	380
Оценка состояния костной ткани	1400	0,2	280
Итого:			2530

Таблица 2. Годовой размер затрат на обследование пациентов.

Анализ «затраты-эффективность»

После оценки издержек на терапию и эффективности сравниваемых курсов терапии для сопоставления этих показателей был применен анализ «затраты-эффективность». Данный вид анализа обычно применяется, когда необходимо выяснить, какая из сравниваемых методик лечения будет наиболее выгодной по затратам с учетом ее эффективности. Так, для каждой альтернативной схемы лечения было рассчитано соотношение «затраты/эффективность» по формуле [2]:

$$CER = (DC + IC) / E, \text{ где:}$$

CER — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного);

DC — прямые затраты, включают прямые медицинские затраты и прямые немедицинские затраты;

IC — не прямые затраты;

E — эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

Далее, после выявления более эффективных, но и более дорогих схем, были рассчитаны инкрементальные затраты на использование более дорогой методики лечения. Инкрементальные затраты (стоимость дополнительного эффекта при использовании альтернативной методики лечения «В», вместо методики «А») рассчитывались по формуле [2]:

$$ICER = (C2 - C1) / (E2 - E1), \text{ где:}$$

ICER - инкрементальные затраты;

C2 – затраты на методику «В»;

C1 - затраты на методику «А»;

E2 – эффективность методики «В»;

E1 - эффективность методики «А».

ICER - показывает, какую сумму необходимо дополнительно заплатить за достижение дополнительной единицы эффективности.

Наилучшей с позиции ФЭК исследования будет альтернатива, имеющая наименьшие коэффициенты «затраты-эффективность» и «приращения затрат» [2].

Как уже было отмечено выше, анализ «затраты-эффективность» был проведен с использованием марковской модели хелаторной терапии пациентов с β-талассемией деферазироксом (ДФЗ), разработанной Т. Delea с соавторами, которая была адаптирована к целям и задачам данного исследования.

В процессе моделирования использовались данные по цене ДФЗ в РФ, частоте возникновения осложнений у пациентов с β-талассемией, заболеваемости, смертности и комплаентности.

В результате моделирования были получены следующие данные (табл. 3): назначение ДФЗ позволяет продлить жизнь пациентам с β-талассемией на 30 лет в сравнении с отсутствием лечения. При 3% показателе дисконтирования данный показатель уменьшается до 19,48 лет. Если рассматривать сохраненные годы жизни с учетом ее качества (QALY), то хелаторная терапия ДФЗ позволяет сохранить практически 24 QALY (15,69 с учетом дисконтирования).

Показатель	Значение
Продленные годы жизни	30,40
Продленные годы жизни, диск. 3% в год	19,48
QALYs	23,94
QALYs, диск. 3% в год	15,69
Затраты на хелаторную терапию, руб.	12 912 513
Другие затраты, руб.	43 345
Общие затраты, руб.	12 955 858
Затраты на 1 сохраненный год жизни, руб.	426 124
Затраты на 1 сохраненный год жизни, диск. 3% в год, руб.	664 946
Затраты на 1 QALY, руб.	541 199
Затраты на 1 QALY, диск. 3% в год, руб.	825 555

Таблица 3. Результаты фармакоэкономического анализа хелаторной терапии пациентов с β-талассемией деферазироксом.

Затраты на 1 дополнительно сохраненный год жизни составляют 426 124 руб., а затраты на 1 QALY - 541 199 руб. Однако,

необходимо отметить, что для РФ порог «готовности платить» за 1 QALY, и единственный возможный способ оценить этот показатель – использовать международные рекомендации. Так, комиссия по макроэкономике Всемирной организации здравоохранения рекомендует считать лечебную технологию приемлемой для повсеместного внедрения, если инкрементальные затраты не превышают 3-х ВВП на душу населения. С учетом объема ВВП за 2007 год в 32,987 триллиона руб. (под данным Росстата) и численности населения в 142 млн. чел., путем деления объема ВВП на численность населения и умножения в 3 раза получаем, что порог готовности платить для России составляет 697 тыс. руб. Таким образом, использование ДФЗ укладывается по экономическим показателям в рекомендации ВОЗ.

Лечебная стратегия	Затраты на 1 добавленный год жизни, \$ США	Источник
Пересадка сердца больным старше 50 лет с терминальной стадией заболеваний сердца	100 000	Tengs TO, 1995
Реваскуляризация нескольких коронарных артерий	50 000	Cleland JGF, 1998
ТАП по сравнению со стрептомином в исследовании GUSTO	32 678	Mark DB, 1995
Применение ИКД для профилактики ВВС	22 380	Ардашев А.В., 2004
Применение левосимендана у больных с тяжелой декомпенсированной ХСН	15 872	Белоусов Ю.Б., 2006
Применение иАПФ или β-адреноблокаторов по сравнению с обычной терапией ХСН	до 12 799	Cleland JGF, 1998 Ekman M, 2001 Gregory D, 2001 Krumholz HM, 1997

Таблица 4. Примеры стоимости 1-го продленного года жизни [1].

В таблице 4 для сравнения представлены данные по стоимости одного продленного года жизни для других медицинских технологий, затраты приведены в долларах США. Как видно из таблицы, стоимость одного продленного года жизни сильно отличается в зависимости от заболевания и метода его лечения, и может достигать 100000 долларов. Величина порога готовности платить в каждой стране определяется индивидуально. Так, например, в Англии она составляет 25000-35000 £ [18].

Обсуждение

В данном анализе выявлено, что для хелаторной терапии ДФЗ стоимость 1 QALY достигает 541 199 руб., при этом стоимость самого ДФЗ составляет 99,67% от всех затрат.

Сравнение проводилось методом анализа «затраты-эффективность» с использованием модели Маркова.

В ходе анализа применение хелаторной терапии деферазироксом продемонстрировало убедительные клинические преимущества перед отсутствием таковой по увеличению качества и продолжительности жизни у пациентов с β-талассемией, в то же время затраты на хелаторную терапию деферазироксом не превышают общепринятые международные нормы.

Необходимо отметить, что результаты исследования получены методом моделирования и, следовательно, не могут

рассматриваться как всеобъемлюще достоверные и окончательные. Тем не менее, полученные данные в определенной степени отражают затраты на хелаторную терапию пациентов с β-талассемией.

Выводы

1. Хелаторная терапия жизненно необходима пациентам с β-талассемией.

2. По результатам моделирования показано, что назначение в качестве хелаторной терапии деферазирокса (Эксиджад) увеличивает продолжительность жизни пациентам с β-талассемией на 30,4 лет (без учета дисконтирования).

3. Стоимость одного продленного года качественной жизни (QALY) для данного вида терапии составляет - 541 199 руб., что с учетом предполагаемого порога готовности платить для РФ (697 тыс. руб.) является экономически обоснованным.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина Н.Ю. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности. // Качественная клиническая практика. – 2006. - №1. – С. 2-9.
2. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Сура А.С. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М.: Издательство Ньюдиамед, - 2004. – С. 404.
3. Кобец Т.В., Бассальго Г.А. Курс лекций по детской гематологии. (Для студентов-интернов и практических врачей). – Симферополь, 2000. – С. 77.
4. Borgna-Pignatti C et al. Haematologica 2004;89:1187–1193. Hershko C et al. Ann NY Acad Sci 1998;850:191–201
5. Brittenham G, Griffith P, Nienhuis A, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia. N Engl J Med 1994;331:567-573.
6. Cappellini M et al. Blood 2004;104(11):abst 3619.
7. 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-thalassemia // Blood. First Edition Paper, prepublished online December 15, 2005; DOI 10.1182/blood-2005-08-3430.
8. Caro J, Huybrechts K, Green T. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: a systematic review. BMC Blood Disorders 2002;2:4.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelation therapy. Acta Haematologica 1996;95:26-36
13. Kontoghiorghe GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, et al. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). Transfus Sci 2000;23(3):211-223.
14. 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.
15. Nisbet-Brown E et al. Lancet 2003;361:1597–1602.
16. Olivieri N, Brittenham G. Iron-Chelation therapy and the

treatment of thalassemia. Blood 1997;89(3):739-761.

17. Piga A et al. Blood 2004;104(11):abst 3614.

18. Porter J et al. Blood 2004;104(11):abst 3193.

19. Rawlins M, Culyer J A.. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. BMJ 2004; 329:224-227.

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. Vichinsky E et al. Blood 2005;106(11):abst 313.

22. Vidler V. Compliance with iron chelation therapy in beta thalassemia. Paediatr Nurs 1998;10(8):17-8,20.

23. www.apteka.mos.ru

24. www.medlux.ru

25. Zeuner D, Ades A, Karnon J et al. Screening for haemoglobinopathies in the UK: Review and economic analysis. NHS Health Technology Assessment Programme 1999;3(11):1-186.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF IRON CHELATION THERAPY FOR PATIENTS WHO HAVE IRON OVERLOAD

Yagudina R., Kulikov A., Krysanov I.

Department of organization of medicinal provision with pharmacoeconomics course, Laboratory of pharmacoeconomics Moscow medical academy named after I.M. Sechenov, Moscow

Patients suffering from haemoglobin disorders such as β -thalassemia experience problems of chronic anemia and consequently, require multiple blood transfusions. Transfusion can result in iron overload which in turn can cause subsequent lethal organ damage, involving mainly the heart, liver and endocrine organs. There is no physiological mechanism within the body to allow this iron excess to be excreted. Therefore, for these patients, the only solution to reduce the risk of serious organ damage is on-going iron chelation therapy (ICT) Methods Assessing was held with use of cost-effectiveness analysis, cost burden analysis and Markov model. Results In the present analysis has been revealed, that the cost 1 QALY of iron chelation therapy with Deferasirox mount to 541 199 rbl., thus cost of Deferasirox is 99,67 % from all costs. Conclusions: During the analysis of Deferasirox application has shown therapy convincing clinical advantages before absence those on increase in quality and life expectancy at patients with β -thalassemia. At the same time costs on iron chelation therapy with Deferasirox do not exceed the standard international norms.

Keywords: pharmacoeconomics, deferasirox, cost-effectiveness, analysis, cost burden analysis, Markov model.