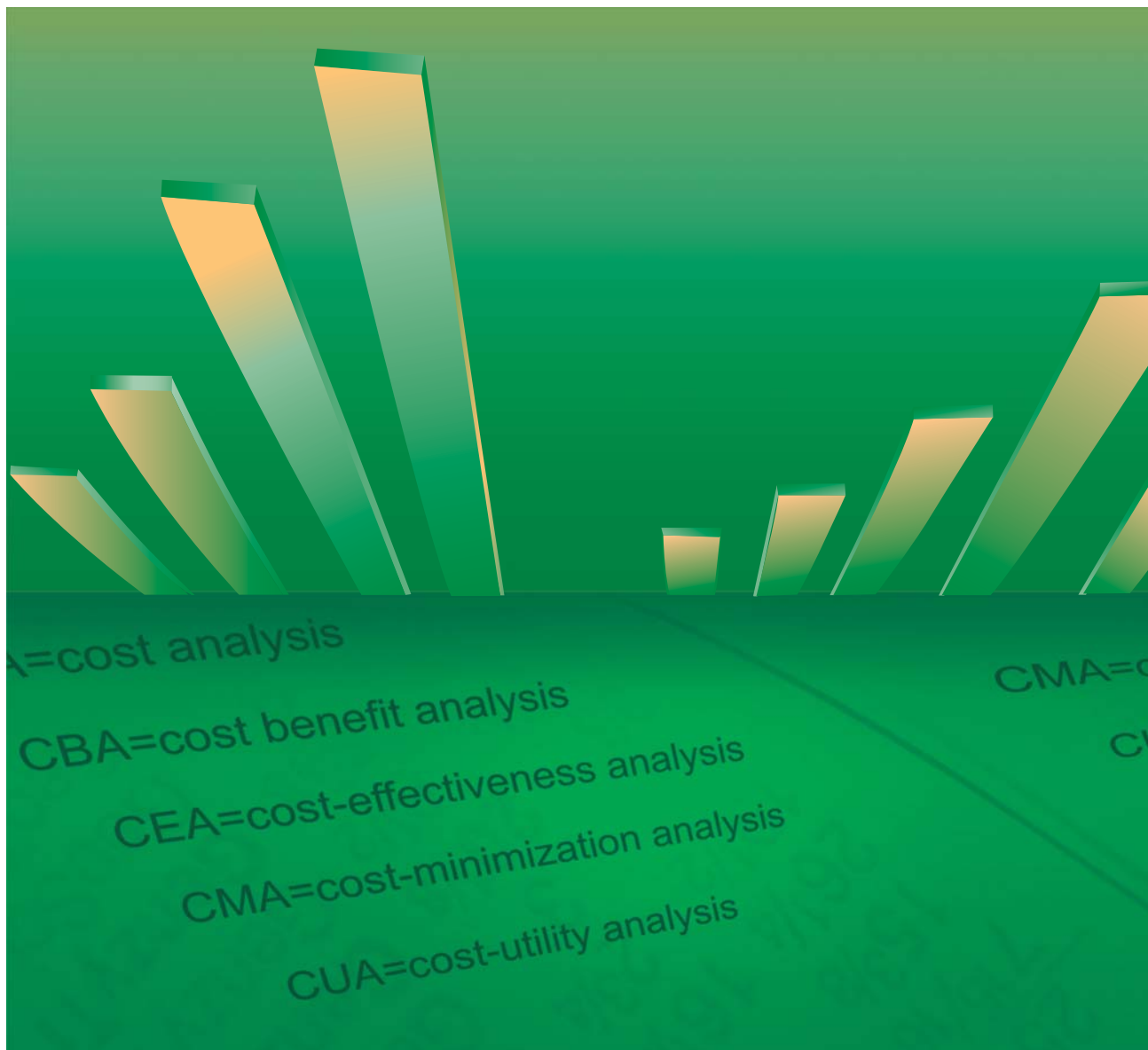


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



- VI Конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»
- Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований
- Разработка стратегий управления запасами фармацевтической фирмы

№2 2012

# Эффективность затрат на пероральный парикальцитол у пациентов с хронической почечной недостаточностью 3-й и 4-й стадий и вторичным гиперпаратиреозом

Рудакова А.В.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия (Санкт-Петербург)

**Резюме:** результаты клинических исследований показали, что селективный агонист рецепторов к витамину D парикальцитол обеспечивает снижение протеинурии у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом.

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз, нефропатия, гемодиализ, агонист рецепторов к витамину D, анализ эффективности затрат, марковская модель.

**Цель исследования:** оценка эффективности затрат на пероральный парикальцитол у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадий и вторичным гиперпаратиреозом.

**Методы.** Осуществлено марковское моделирование на основе результатов двойных слепых исследований, в которых оценивалась эффективность парикальцитол у пациентов с ХБП 3-4-й стадий. Оценка проводилась в расчете на отсрочку на 1 год перевода пациентов на гемодиализ. Анализ проведен с учетом тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г.

**Результаты.** Назначение перорального парикальцитол пациентам с ХБП 3-4 стадии позволяет увеличить продолжительность жизни до перехода на диализ в среднем на 0,173 года. У пациентов с ранними стадиями нефропатии парикальцитол обеспечивает увеличение продолжительности жизни до перехода на диализ на 0,385 года. Эффективность затрат на парикальцитол составляет 337,4 тыс. руб. на 1 дополнительный год без диализа (381,3 тыс. руб./1 дополнительный год без диализа с учетом качества жизни) в общей популяции пациентов с ХБП 3-4-й стадий с вторичным гиперпаратиреозом. Эффективность затрат на пероральный парикальцитол максимальна при ранних стадиях нефропатии – 119,7 тыс. руб./1 дополнительный год без диализа и 136,4 тыс. руб./1 дополнительный год без диализа с учетом качества жизни.

**Выводы.** Результаты оценки позволяют предположить, что назначение перорального парикальцитол пациентам с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом характеризуется высокой эффективностью затрат и позволяет снизить протеинурию и отсрочить перевод пациентов на диализ.

Эффективность перорального парикальцитол у пациентов с ХБП изучалась в трех двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, включавших 220 пациентов из 46 центров в США и Польше [1]. Длительность наблюдения за пациентами – 24 недели. Средняя доза парикальцитол – 9,5 мкг/нед. Исследования показали, что парикальцитол обеспечивает статистически достоверное снижение протеинурии по сравнению с плацебо как в общей популяции (51% по сравнению с 25%;  $p=0,004$ ), так и в группе пациентов, получавших ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (52% по сравнению с 27%;  $p=0,025$ ) [1].

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на пероральный парикальцитол у пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом.

При проведении исследования использован метод марковского моделирования (программа TreeAge Pro). При разработке модели использована модифицированная модель PRIME, включающая в качестве основных клинических состояний микроальбуминурию, начальные стадии нефропатии, тяжелую нефропатию, удвоение концентрации креатинина в плазме, терминальные стадии почечной недостаточности, требующие диализа, состояние после трансплантации почки и смерть (см. рис. 1) [2-3]. При проведении исследования предполагали, что изменение уровней протеинурии при применении парикальцитол отмечалось только в первые 6 месяцев терапии (реальный период наблюдения в клинических исследованиях). В дальнейшем предполагали прогрессирование заболевания в группах сравнения с одинаковой скоростью. Оценка проводилась в расчете на отсрочку на 1 год перевода пациентов с ХБП на гемодиализ. Анализ проведен с учетом тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. [3].

Оценка проводилась для общей популяции пациентов, включенных в исследования (микроальбуминурия – 48,7%, начальные стадии нефропатии – 29,7%, тяжелая нефропатия – 21,5%), а также для пациентов с микроальбуминурией, начальными стадиями нефропатии и тяжелой нефропатией [1]. Стоимость парикальцитол

Дополнительные затраты при терапии парикальцитолом, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни до перехода на гемодиализ, лет	Дополнительная продолжительность жизни до перехода на гемодиализ с учетом качества, QALY	Затраты/ эффективность, тыс. руб./ 1 дополнительный год без перехода на диализ	Затраты/ эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год без перехода на диализ с учетом качества
Общая популяция пациентов с ХБП				
46,9	0,139	0,123	337,4	381,3
Пациенты с микроальбуминурией				
51,2	0,083	0,073	616,7	701,4
Пациенты с ранними стадиями нефропатии (концентрация белка в моче 0,3-1 г/л)				
37,1	0,310	0,272	119,7	136,4
Пациенты с тяжелой нефропатией (концентрация белка в моче $\geq 5$ г/л)				
51,3	0,034	0,029	1508,8	1769,0

**Таблица 1.** Эффективность затрат на парикальцитол у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ХБП (базовый вариант; доза парикальцитола – 9,5 мкг/неделя; дисконтирование – 3,5%/год).

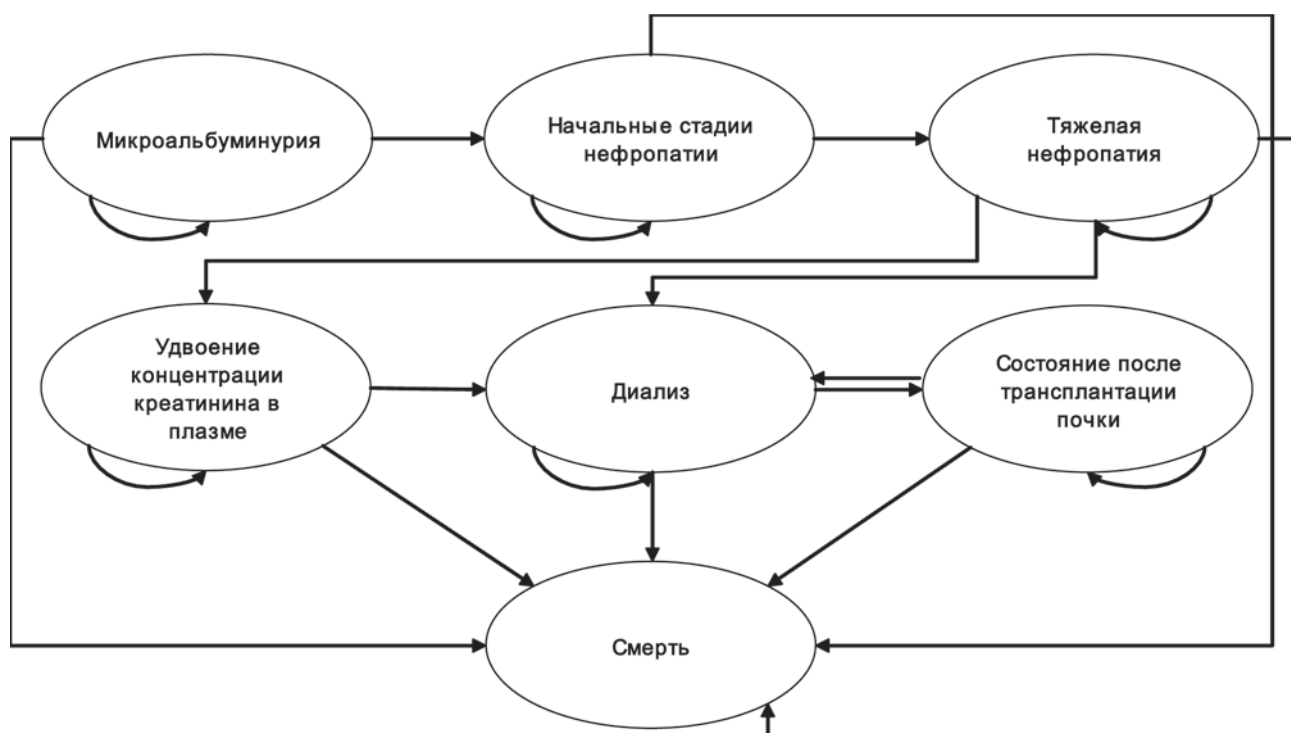
ла соответствовала средневзвешенной цене ввоза на 25.05.11 с учетом таможенной пошлины и НДС (6507,92 руб. за 28 капс. по 1 мкг). Таким образом, стоимость 24-недельной терапии парикальцитолом составляла 53,0 тыс. руб. Несмотря на то, что протеинурия в значительной степени снижает физические и психические способности пациентов [11], при моделировании предполагали, что качество жизни пациентов неизменно во всех клинических состояниях, предшествующих переходу на гемодиализ (0,88) [9; 10]. Качество жизни пациентов на гемодиализе – 0,462 [10]. Стоимость терапии пациентов с ХБП рассчитывалась на основе тарифов ОМС за 2011 г. для Санкт-Петербурга с учетом одной госпитализации в год у пациентов на ранней стадии нефропатии и двух госпитализаций в год у пациентов с тяжелой нефропатией. Результаты оценки представлены в таблице 1.

Анализ показал, что увеличение промежутка времени до перехода на диализ при назначении парикальцитолола (без дисконтиро-

вания) в среднем составляет 2 месяца или 0,173 года (0,104 года у пациентов с микроальбуминурией, 0,385 года при ранних стадиях нефропатии, 0,038 года при тяжелой нефропатии). Таким образом, наиболее эффективно назначение препарата на ранних стадиях нефропатии, так как в этом случае увеличение промежутка времени до начала диализа составляет 4,7 месяца, тогда как при тяжелой нефропатии пероральный парикальцитол уже не позволяет существенно отсрочить диализ (интервал составляет менее 0,5 месяца).

Снижение протеинурии у пациентов с ХБП при терапии пероральным парикальцитолом было продемонстрировано и в других клинических исследованиях [5,6].

Результаты показали приемлемую экономическую эффективность в популяции пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ХБП 3-4-й стадий (337,4 тыс. руб. на 1 дополнительный год без диализа и 381,3 тыс. руб./1 дополнительный год без диализа с учетом



**Рисунок 1.** Модель прогрессирования ХБП у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

Дополнительные затраты при терапии парикальцитолом, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни до перехода на гемодиализ, лет		Дополнительная продолжительность жизни до перехода на гемодиализ с учетом качества, QALY		Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год без перехода на диализ		Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год без перехода на диализ с учетом качества	
Ежедневная доза парикальцитола, мкг		Ежедневная доза парикальцитола, мкг		Ежедневная доза парикальцитола, мкг		Ежедневная доза парикальцитола, мкг		Ежедневная доза парикальцитола, мкг	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Общая популяция пациентов с ХБП									
32,9	71,9	0,139	0,139	0,123	0,123	236,7	517,3	267,5	584,6
Пациенты с микроальбуминурией									
37,2	76,2	0,083	0,083	0,073	0,073	448,2	918,1	509,6	1043,8
Пациенты с ранними стадиями нефропатии (концентрация белка в моче 0,3-1 г/л)									
23,1	62,1	0,310	0,310	0,272	0,272	74,5	200,3	84,9	228,3
Пациенты с тяжелой нефропатией (концентрация белка в моче $\geq$ 5 г/л)									
37,3	76,3	0,034	0,034	0,029	0,029	1097,1	2244,1	1286,2	2631,0

**Таблица 2.** Эффективность затрат на парикальцитол у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ХБП (анализ чувствительности; дисконтирование – 3,5%/год).

качества). При раннем начале терапии парикальцитолом коэффициент «затраты/эффективность» для парикальцитола снижается (119,7 тыс. руб. на 1 дополнительный год без диализа и 136,4 тыс. руб./ 1 дополнительный год без диализа с учетом качества), то есть терапия экономически является более эффективной.

Необходимо учитывать, что в соответствии с тарифами ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г., стоимость 1 процедуры гемодиализа – 4317 руб., а терапии пациента в течение года (3 процедуры диализа в неделю) – 673,5 тыс. руб. Таким образом, терапия парикальцитолом пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ранними стадиями нефропатии, вероятно, может обеспечить существенную экономию бюджетных средств.

Так как рекомендованная производителем доза парикальцитола для перорального применения у пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом составляет 2 мкг через день, а установленная суточная доза (DDD), согласно руководству ВОЗ ([www.whooc.no](http://www.whooc.no)), составляет 2 мкг/день, был проведен анализ чувствительности для оценки эффективности затрат при различных режимах дозирования парикальцитола. При этом предполагали, что клиническая эффективность терапии не отличается от базового варианта (см. табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что снижение ежедневной дозы может повлечь за собой при указанных допущениях снижение коэффициента эффективности затрат и повысить экономические выгоды лечения.

Целесообразность включения перорального парикальцитола в стандарты лечения пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и ХБП 3-й и 4-й стадий обусловлена и возможной преемственностью терапии с переходом на инъекционную форму введения препарата после перевода пациентов на диализ.

Высокая эффективность парикальцитола у пациентов на гемодиализе была продемонстрирована рядом клинических исследований. Так, исследование FARO, проведенное в Италии и включавшее 2637 пациентов на диализе, показало, что внутривенный парикальцитол обеспечивает статистически достоверное снижение общей смертности на 57%, а сердечно-сосудистой смертности – на 60% по сравнению с плацебо. При этом кальцитриол был менее эффективен по сравнению с парикальцитолом и/или цинакальцетом (снижение общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо на 37 и 31% соответственно;  $p < 0,001$ ),

а добавление цинакальцета к парикальцитолу или его назначение в монотерапии не приводило к дальнейшему снижению смертности по сравнению с монотерапией парикальцитолом [7].

В связи с этим в течение периода наблюдения за пациентами (18 мес.) доля пациентов, получавших кальцитриол, снизилась с 62,1 до 44,5% ( $p < 0,001$ ), а доля пациентов, получавших парикальцитол, увеличилась почти в 2 раза (с 19,9 до 36,9%;  $p < 0,001$ ). Доля пациентов, получающих кальцимитетики (цинакальцет), также несколько увеличилась (с 6,4 до 10,8%;  $p < 0,001$ ) [8].

Поскольку оценка протеинурии в исследованиях, положенных в основу при анализе, осуществлялась полуколичественным методом, результаты фармакоэкономического исследования имеют предварительный характер. Тем не менее, они позволяют с большой долей вероятности сделать вывод о том, что терапия пероральным парикальцитолом пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и 3-4-й стадиями ХБП характеризуется высокой эффективностью затрат и может использоваться в условиях бюджетного здравоохранения.

### Литература:

1. Agarwal R., Acharya M., Tian J., et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2005; 68: 2823–2828.
2. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M, Lapuerta P, Chen R, et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care*. 2004.– Vol. 27. № 8. P. 1897-903.
3. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии алискиреном артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009. № 4. С. 48-50.
4. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. ([www.spboms.ru](http://www.spboms.ru)).

5. Alborzi P., Patel N., Peterson C., et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease. A randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-255.
6. de Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M., et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9752): 1543-51.
7. Brancaccio D., Cozzolino M., Cannella G., et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO Survey on treatment and mortality. *Blood Purif.* 2011; 32 (2): 124-132.
8. Mazzaferro S., Brancaccio D., Messa P., et al. Management of secondary hyperparathyroidism in Italy: results of the Italian FARO survey. *J. Nephrol.* 2011; 24 (2): 225-35.
9. Brown G.C., Brown M.M., Sharma S., et al. Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *J. Diabetes Complications* 2000;14 (1): 18-24.
10. Tengs T.O., Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38 (6): 583-637.
11. Kelley K., Aricak O., Light R., Agarwal R. Proteinuria is a determinant of quality of life in diabetic nephropathy: modeling lagged effects with path analysis. *Am. J. Nephrol.* 2007; 27 (5): 488-94.

### COST EFFECTIVENESS OF ORAL PERICALCITOL IN PATIENTS WITH STAGE III-IV CHRONIC KIDNEY DISEASE AND SECONDARY HYPERPARATHYREOSIS

Rudakova A.V.

*Sankt-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy*

Abstract: results of clinical trials demonstrate that selective vitamin D receptor agonist paricalcitol decreases proteinuria in patients with chronic kidney disease (CKD) and hyperparathyreosis.

*Keywords: secondary hyperparathyreosis, nephropathy, dialysis, vitamin D receptor agonist, cost effectiveness analysis, Markov model.*