



## ФАРМАКОЭКОНОМИКА

# Клинико-фармакологические и фармакоэкономические аспекты применения севеламера при хронической болезни почек

Г.В. Волгина<sup>1</sup>, А.С. Колбин<sup>2</sup>, О.Н. Котенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская Клиническая Больница 52 ДЗМ», Москва

**Цель.** Оценка медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ТХБП), находящихся на гемодиализе.

**Материал и методы.** Анализ проводили на основе моделирования клинических результатов применения севеламера и препаратов кальция.

**Результаты.** Утилитарная стоимость стратегии с использованием севеламера выше, что обусловлено большей продолжительностью жизни в ожидании трансплантата и большим количеством добавленных лет качественной жизни. Однако, вследствие большей эффективности и уменьшения частоты сосудистых осложнений, связанных с кальцификацией сосудов (острый инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, аритмия), севеламер по сравнению с солями кальция не увеличивает расходы на лечение ТХБП. Стоимость терапии севеламером выше по сравнению с солями кальция на 64% (150 710,31 и 91 824,02 руб./пациент/год, соответственно), однако стоимость терапии осложнений ТХБП при применении севеламера на 86% ниже, чем при лечении солями кальция (60 286,76 и 172 190,76 руб./пациент/год, соответственно). Поэтому ежегодные суммарные прямые затраты на одного пациента в группе солей кальция на 8% выше, чем в группе севеламера (1 128 094,80 и 1 046 961,07 руб., соответственно). Необходимые дополнительные затраты при переходе от солей кальция на стратегию фосфатсвязывающей терапии севеламером не превышают порога готовности общества платить в отечественных условиях.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

**Заключение.** Севеламер может быть рекомендован к возмещению в государственных (страховых) программах комплексного лечения больных с ТХБП, находящихся на гемодиализе.

**Ключевые слова.** *Севеламер, кальций, хроническая почечная недостаточность, анализ медицинских технологий.*

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 91-96.**

**Р**аспространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет около 7% среди людей в возрасте  $\geq 30$  лет и достигает 23-36% в возрасте  $\geq 64$  лет [1,2]. Основные причины ХБП – различные заболевания почек и сахарный диабет, при котором ее распространенность выше, чем в общей популяции, и напрямую связана с длительностью диабета [3]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти 40-50% пациентов с терминальной стадией ХБП, а ежегодная смертность диализных больных составляет 7-9,5% и в 30 раз превышает сердечно-сосудистую смертность в общей популяции [4,5]. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований показали, что системные нарушения минерально-костного обмена при ХБП (ХБП-МКН) тесно связаны с сердечно-сосудистой патологией (кардиоренальный синдром), поражением костной ткани и сосудистыми нарушениями (костно-сосудистая ось).

Ключевую роль в развитии ХБП-МКН играет гипер-

фосфатемия, стимулирующая секрецию остеоцитами фосфатрегулирующего гормона – фактора роста фибробластов (FGF-23), который ингибирует реабсорбцию фосфора, снижая в проксимальном канальцевом эпителии активность белков Na-Pi котранспортеров (Na-Pi 2a и Na-Pi 2c) и синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , увеличивает уровни паратиреоидного гормона. Гиперфосфатемия представляет собой один из наиболее важных факторов риска серьезных клинических осложнений и общей и сердечно-сосудистой смертности [6–8]. В 2004 г. G. Block и соавт. [6] в когортном исследовании у 40538 диализных пациентов установили, что гиперфосфатемия является независимым предиктором смертности. Даже незначительное повышение содержания фосфора в сыворотке у пациентов с умеренно сниженной функцией почек сопряжено с увеличением риска смерти [9]. Установлена взаимосвязь между уровнями сывороточного фосфора, сердечно-сосудистыми событиями и риском смерти в общей популяции, а также у пациентов с ИБС без ХБП и у здоровых людей в возрасте от 18 до 30 лет [10]. Взаимосвязь между фосфором и ССЗ может быть объяснена ускоренной сосудистой кальцификацией, связанной с гиперфосфатемией, а также с применением чрезмерных доз кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) и витамина D [11,12].

Коррекция гиперфосфатемии путем снижения потребления фосфора с пищей, увеличения элиминации при диализе и уменьшения абсорбции в кишечнике – это одна из основных целей профилактики ХБП-МКН [13]. Для уменьшения всасывания фосфора в кишечнике применяют ФСП, которые эффективно снижают сывороточную концентрацию фосфора и оказывают благоприятное влияние на исходы кальцификации. В проспективном когортном исследовании более чем у 10000 диализных пациентов лечение ФСП, начатое в первые 3 месяца диализа, ассоциировалось с увеличением выживаемости в течение 1 года по сравнению с таковой у пациентов, не получавших ФСП [14].

Севеламер – это ФСП, который не содержит кальций и оказывает выраженное и стабильное действие на сывороточную концентрацию фосфора [15]. Севеламер в Российской Федерации отнесен к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным препаратам [16], что обусловлено как его эффективностью, так и социальной значимостью. Эффективность севеламера изучена в многочисленных исследованиях и подтверждена мета-анализами, в которых его чаще всего сравнивали с кальцийсодержащими ФСП.

В проспективном рандомизированном исследовании TTG (Treat-to-Goal) сравнивали влияние севеламера и карбоната кальция на содержание фосфора в сыворотке крови, прогрессирование кальцификации коронарных артерий и аорты и параметры костного метаболизма. У пациентов, получавших карбонат кальция, была выше частота эпизодов гиперкальциемии (16 и 5%, соответственно;  $p=0,04$ ) и чаще отмечалось прогрессирование кальцификации коронарных артерий (25 и 6%;  $p=0,02$ )

и аорты (28 и 5%;  $p=0,02$ ) [17]. В проспективном рандомизированном исследовании DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) у 2103 пациентов, находившихся на гемодиализе в течение 2 лет, частота госпитализаций и смертность среди пациентов старше 65 лет при лечении кальцийсодержащими ФСП были достоверно выше, чем в группе севеламера [18].

Севеламер в десять раз снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с кальцийсодержащими ФСП (отношение шансов [ОШ] 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,19;  $p<0,001$ ). Общая смертность (но не смертность от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями) также снизилась в группе севеламера (ОШ 0,20, 95% ДИ 0,13–0,31;  $p<0,001$ ; и ОШ 0,63, 95% ДИ 0,31–1,25;  $p=0,2$ , соответственно). Полученные данные свидетельствовали о том, что улучшение выживаемости было связано с влиянием препаратов на сердечно-сосудистую систему [19]. Косвенно о справедливости такого вывода можно судить по результатам мета-анализа 31 крупного исследования (4395 пациентов), в котором установлено, что севеламер замедляет процесс образования кальцинированных атеросклеротических бляшек в аорте и коронарных артериях [20]. При этом подтверждены статистически значимые различия между сывороточными концентрациями кальция и фосфора при применении севеламера и кальцийсодержащих ФСП.

Важно отметить, что сопоставимые по степени влияния на содержание фосфора в крови дозы севеламера и кальция практически совпадают. Однако кальцийсодержащие ФСП назначают в дозах, превышающих максимально рекомендуемое суточное потребление кальция в общей популяции, – 2 г элементарного кальция [21]. Для воздействия на гиперфосфатемию больному, находящемуся на гемодиализе, требуется в среднем 6,5 г кальция карбоната или 5,7 г кальция ацетата в сутки [22]. Доля элементарного кальция в составе карбоната и ацетата кальция составляет 40% и 25%, соответственно, поэтому с этими препаратами в организм может поступать 2,6 г и 1,4 г элементарного кальция, что представляется весьма опасным вследствие процессов, описанных выше. С учетом данных о неблагоприятной роли избыточного кальция в организме при ХБП в последнее время все чаще рекомендуют не превышать общее суточное его потребление, как с пищей, так и в виде лекарственных препаратов, более 1 г (в пересчете на элементарный кальций), однако низкие дозы солей кальция не обеспечивают требуемое связывание фосфора в организме [23].

ФСП, содержащие и не содержащие кальций, оказывают сходное влияние на гиперфосфатемию, но по-разному действуют на артериальные сосуды: первые повышают риск кальцификации сосудов и связанную с ней сердечно-сосудистую и общую смертность, в то время как севеламер замедляет кальцификацию и уменьшает риск смерти от ССЗ у больных с ХБП.

Описанные выше эффекты севеламера приводят к снижению расходов на лечение больных с ХБП по

сравнению с препаратами кальция [24]. Несмотря на более высокую стоимость севеламера в конечном итоге общие медицинские затраты на лечение больных с ХБП, получающих лечение гемодиализом, ниже, чем при применении солей кальция. Экономия в будущем связана с меньшими затратами на лечение сердечно-сосудистых осложнений, прямая связь которых с потреблением кальция у таких больных давно установлена [25].

Несмотря на статус “жизненно важного препарата” в нашей стране, севеламер еще недоступен всем в нем нуждающимся, главным образом, потому, что большинство больных с терминальной стадией ХБП являются инвалидами с невысоким доходом. Препарат закупается для нужд стационаров в незначительных количествах, поскольку требуется длительный, а, следовательно, амбулаторный его прием. Отсутствие севеламера в программе государственного возмещения (ОНЛС) не позволяет надеяться на увеличение продолжительности жизни больных ХБП, получающих лечение гемодиализом, поскольку один из основных факторов риска смерти – кальцификация сосудов – не устраняется. Кроме того, кальцификация сосудистого ложа почки может сделать невозможным адекватное выполнение трансплантации почки и привести к отторжению трансплантата.

Целью настоящего экономического анализа было определение целесообразности государственного (страхового) возмещения затрат на севеламер в рамках медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии у больных с ТХБП с учетом предупреждения сердечно-сосудистых событий.

### Материал и методы

Клинико-экономический анализ проводили с помощью общепринятых подходов [26,27]. Для фармакоэкономической оценки использовали анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с определением показателя “затраты-эффект” (cost-effectiveness ratio – CER) по следующей формуле:  $CER = DC : Ef$ , где DC – прямые затраты (direct costs), Ef – эффект (effectiveness).

Прямые затраты (DC) включали в себя (1) стоимость лечения основного заболевания (ТХБП) – затраты на гемодиализ, периодические госпитализации; (2) стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию гиперфосфатемии; (3) стоимость терапии осложнений ТХБП. Под эффективностью понимали (1) количество лет общей выживаемости (ОВ) и (2) количество выполненных операций по трансплантации почки. Данные о затратах и эффективности были получены в результате Марковского моделирования.

Также рассчитывали инкрементальный показатель “стоимость-эффект” (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) по следующей формуле:  $ICER = (DC1 \text{ метода} - DC2 \text{ метода}) : (Ef1 \text{ метода} - Ef2 \text{ метода})$ . Данный анализ отражает дополнительные затраты на предотвращение одного случая смерти и/или сохранение одного года жизни. Если расчетный показатель меньше “порога готовности общества платить”, то стратегия признается приемлемой для государственного (страхового) возмещения. Согласно рекомендациям ВОЗ, “порог готовности общества платить” рассчитывают как трехкратный внутренний валовой про-

дукт на душу населения [28]. Затраты на препараты оценивали на основании данных официального сайта информации о размещении госзаказов в Российской Федерации [29] и других источников [30,31].

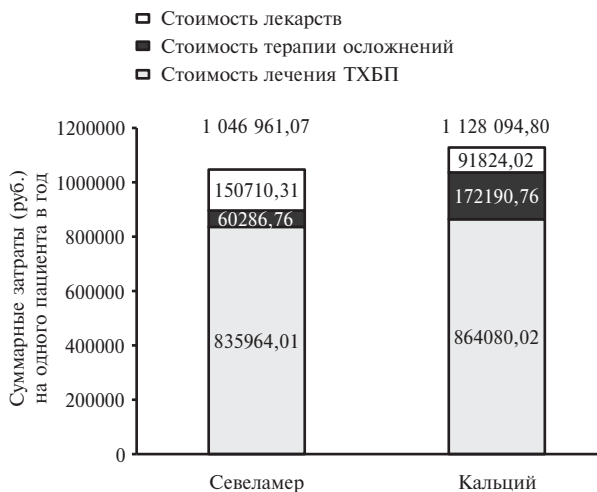
Использовали модель “анализа принятия решений” в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [26]. Модель строили на основании рандомизированных многоцентровых клинических исследований севеламера и солей кальция у диализных пациентов с ТХБП. Учитывали возраст и пол пациентов, длительность диализа и сопутствующую патологию. ОВ оценивали с помощью метода Каплана-Мейера [32]. В каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов. Затем для каждой группы рассчитывали стоимость лечения одного пациента. В модели использовали севеламер в дозе 4,8 г/сут и кальция карбонат в дозе 4,9 г/сут.

Считалось, что терапия продолжается до момента трансплантации почки или летального исхода. Далее пациенты “входили” в цикл Маркова. Было также сделано допущение, что после трансплантации почки любую терапию прекращали; при этом прямые затраты, связанные с иммуносупрессией и поддерживающей терапией после трансплантации, не учитывали. Длительность цикла – 4 месяца, горизонт моделирования – 15 лет. Данные исследований показывают, что трансплантация почки существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов [33]. Таким образом, в настоящем исследовании при оценке QALY исходили из того, что время от трансплантации почки до конца горизонта моделирования признается как количество лет жизни с улучшением ее качества.

Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то ее считали доминирующей альтернативой. Все затраты и результаты

**ТАБЛИЦА 1. Исходные данные для фармакоэкономического анализа**

| Параметр   | Севеламер              | Карбонат кальция    |
|--|------------------------|---------------------|
| Суточная доза (г)                                      | 4,8                    | 4,9                 |
| Стоимость упаковки (руб.)                              | 800 мг №180<br>9 660,0 | 500 мг №10<br>256,0 |
| Стационарная помощь                                    |                        |                     |
| Средняя частота госпитализаций (на пациент в год) [34] | 2,1                    | 2,9                 |
| Средняя длительность госпитализаций (дней) [34]        | 16,6                   | 21,8                |
| Стоимость 1 койко-дня [35]                             | 1 293,8                | 1 293,8             |
| Амбулаторная помощь                                    |                        |                     |
| Частота визитов в месяц [32]                           | 1                      | 1                   |
| Стоимость визита (руб.) [35]                           | 218,1                  | 218,1               |
| Гемодиализ   |                        |                     |
| Частота гемодиализа                                    | Через день             | Через день          |
| Стоимость сеанса (руб.) [35]                           | 4 138,48               | 4 138,48            |
| Нестабильная стенокардия                               |                        |                     |
| Частота в год  | 0,0533                 | 0,08                |
| Стоимость (руб./случай) [36]                           | 177 572,12             | 177 572,12          |
| Острый инфаркт миокарда                                |                        |                     |
| Частота в год  | 0,0213                 | 0,032               |
| Стоимость (руб./случай) [36]                           | 230 613,18             | 230 613,18          |
| Инсульт  |                        |                     |
| Частота в год  | 0,0213                 | 0,032               |
| Стоимость (руб./случай) [36]                           | 230 613,18             | 230 613,18          |
| Аритмия  |                        |                     |
| Частота в год  | 0,0107                 | 0,016               |
| Стоимость (руб./случай) [36]                           | 9 526,0                | 9 526,0             |



**Рис. 1. Структура суммарных прямых затрат на лечение одного пациента в год**

дисконтировали на 5% в год.

Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов моделирования к изменениям летальности и затрат (изменения параметров последовательно от 75 до 125%).

Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях – частоту эффективного лечения, а также частоту осложнений. Исходные экономические данные представлены в табл. 1. В перечень прямых затрат были включены также затраты на стационарное лечение сердечно-сосудистых осложнений – острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, аритмии (табл. 1). Частоту сердечно-сосудистых осложнений брали из клинических исследований [37-39].

**Результаты**

Расчетные прямые затраты включали в себя затраты на гемодиализ и госпитализации, стоимость ФСП и фармакотерапии сердечно-сосудистых осложнений ТХБП (рис. 1). В структуре прямых затрат при применении обеих стратегий доминировала стоимость лечения ТХБП. Стоимость терапии севеламером на одного пациента в год была на 64% выше, чем солями кальция (150 710,31 и 91 824,02 руб., соответственно), однако стоимость терапии осложнений ТХБП при применении севеламера была на 86% ниже, чем при назначении солей кальция (60 286,76 и 172 190,76 руб. на пациента в год, соответственно). Поэтому ежегодные суммарные прямые затраты на одного пациента были выше в группе солей кальция на 8% – 1 128 094,80 и 1 046 961,07 руб., соответственно. Меньшая стоимость терапии осложне-

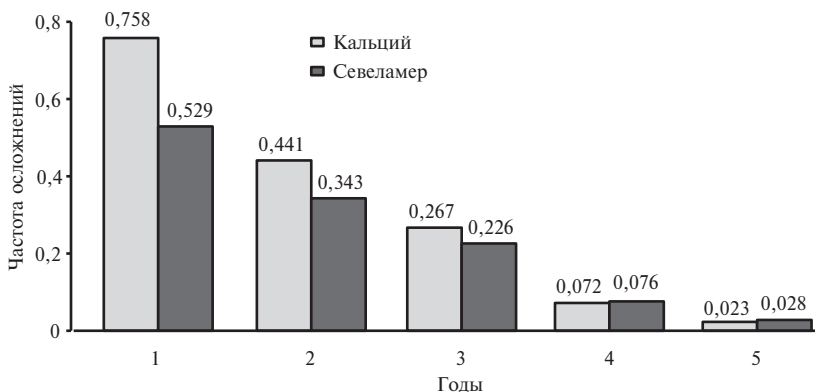
ний ХБП при применении севеламера связана с более низкой частотой событий в этой группе (рис. 2).

Параметры CER и ICER (рис. 3, табл. 2) свидетельствуют о том, что суммарные затраты и эффективность (по общей выживаемости и ее длительности) выше при применении севеламера. При переходе от стратегии применения солей кальция к технологии с использованием севеламера для получения одного дополнительного года жизни необходимо дополнительно затратить 998 774 руб. на одного пациента, что ниже порога готовности общества платить (возмещать стоимость препарата с помощью государственного или страхового субсидирования).

В группе севеламера расчетное количество возможных трансплантаций было на 123% выше, чем в группе препарата кальция (рис. 4). Поскольку трансплантация почки существенно продлевает жизнь и улучшает ее качество у таких пациентов, крайне важным представляется оценка времени ожидания трансплантации. В группе применения севеламера расчетное максимальное число лет до трансплантации составило 15 лет, в группе солей кальция – только 5 лет.

**Обсуждение**

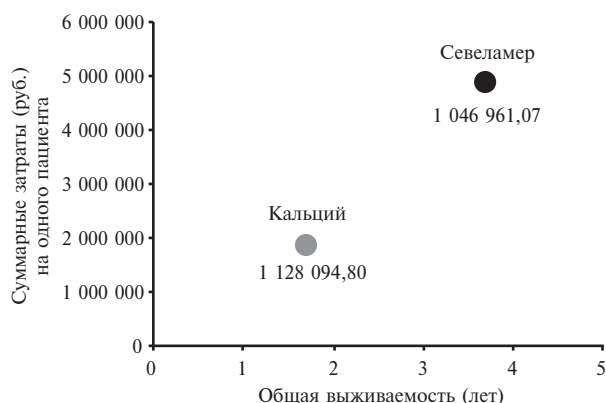
Таким образом, применение севеламера более затратно, чем применение солей кальция, исключительно за счет того, что пациенты при лечении севеламером живут дольше и дольше получают терапию. Однако затраты на одного пациента в год при применении севеламера ниже, при этом разница в суммарных затратах на одного пациента в год составляет 8%. Анализ чувствительности показал, что прямые затраты на одного пациента в течение года при терапии севеламером и солями кальция не различаются. Это означает, что с точки зрения бюджетных затрат обе стратегии терапии эквивалентны и взаимная их смена не приведет к необходимости дополнительного бюджетного финансирования. При этом эффективность севеламера существенно выше по сравнению с препаратами кальция, а при лечении севе-



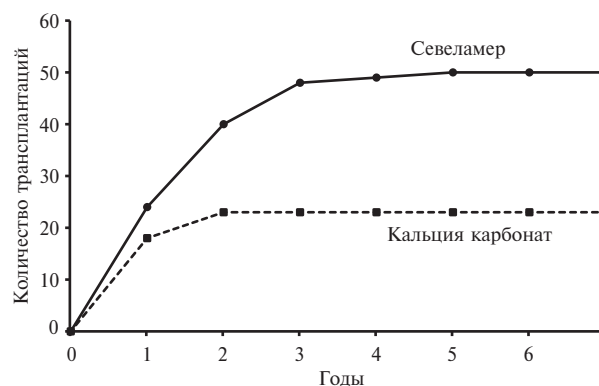
**Рис. 2. Частота осложнений ХБП по годам при коррекции гиперфосфатемии севеламером и кальцием (на 1000 пациентов)**

**ТАБЛИЦА 2. Коэффициент ICER: соотношение суммарных затрат и общей выживаемости (из расчета на 1 пациента)**

|              | Прямые затраты (руб.) | Прирост (руб.) | Продолжительность жизни (лет) | Изменение (лет) | ICER (руб.) |
|--------------|-----------------------|----------------|-------------------------------|-----------------|-------------|
| Севеламер    | 4 873 993             | 2 917 135      | 4,66                          | 2,93            | 998 774     |
| Соли кальция | 1 956 858             | -              | 1,73                          | -               | -           |



**Рис. 3. Соотношение затрат и общей выживаемости в расчете на одного пациента (коэффициент CER).** Размер кружка - коэффициент CER (руб. на пациента в год)



**Рис. 4. Расчетная динамика количества трансплантаций по годам (на 100 больных ТХБП)**

ламером вероятность сердечно-сосудистых катастроф в период ожидания трансплантата намного ниже.

**Заключение**

Применение севеламера с целью коррекции гиперфосфатемии у пациентов с ТХБП приводит к увеличению средней продолжительности жизни и достоверному снижению риска смертельного исхода в результате сердечно-сосудистых событий (по данным мета-анализа на 22%) [7]. Необходимые дополнительные затраты при переходе от солей кальция на стратегию фосфатсвязывающей терапии севеламером не превышают порога готовности общества платить в отечественных условиях. В пределах годового годового периода затраты на терапию севеламером и солями кальция не различаются, а применение севеламера является экономически оправданным, поскольку дополнительная выгода в виде большей эффективности и лучшей безопасности не сопряжена с необходимостью дополнительного бюджетного финансирования. С учетом экономической выгоды применения севеламера он может быть рекомендован к возмещению по линии государственных программ.

1. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 4:i6-16.
2. Taal MW. Chronic kidney disease in older people - diagnosis, aetiology and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(6):475-9.
3. Hobeika L, Hunt KJ, Neely BA, Arthur JM. Comparison of the rate of renal function decline in nonproteinuric patients with and without diabetes. *Am J Med Sci* 2015;350(6):447-52.
4. Denker M, Boyle S, Anderson AH, et al. Chronic renal insufficiency cohort study (CRIC): overview and summary of selected findings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(11):2073-83.
5. Couzer WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*

- 2011;80:1258-70.
6. Block G, Klassen P, Lazarus J, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
7. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9900):1268-74.
8. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(11):1119-27.
9. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2015;28(6):564-77.
10. Dhingra R, Sullivan L, Fox C, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167:879-85.
11. Cozzolino M, Missaglia E, Ortiz A, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Recenti Prog Med* 2010;101(11):442-52.
12. Shroff R. Phosphate is a vascular toxin. *Pediatr Nephrol* 2013;28(4):583-93.
13. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt. 6):631-56.
14. Isakova T, Gutierrez OM, Chan E, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):388-96.
15. Rodriguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C, et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. *Nefrologia* 2015;35(2):207-17.
16. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2782-р от 30.12.2014.
17. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52.
18. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):445-54.
19. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62(4):771-8.
20. Wang C, Liu X, Zhou Y, et al. New conclusions regarding comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders in coronary-artery calcification for dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10(7):e0133938.
21. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine. National Academic Press, Washington, DC; 2011.
22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
23. Taksande SR, Worcester EM. Calcium supplementation in chronic kidney disease.

- Expert Opin Drug Saf 2014;13(9):1175-85.
24. Ruggieri M, Bellasi A, Cipriani F, et al. Sevelamer is cost effective versus calcium carbonate for the first-line treatment of hyperphosphatemia in new patients to hemodialysis: a patient-level economic evaluation of the INDEPENDENT-HD study. *J Nephrol* 2015;28(5):593-602.
  25. Ossareh S. Clinical and economic aspects of sevelamer therapy in end-stage renal disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:161-8.
  26. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Modeling Studies. *Value Health* 2003;6(1):9-17.
  27. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.: Медицина, 2005, 352 с.
  28. McIntosh E, Donaldson C, Ryan M. Recent advances in the methods of cost-benefit analysis in healthcare. Matching the art to the science. *Pharmacoeconomics* 1999;15(4):357-67.
  29. <http://www.zakupki.gov.ru> (обращение к ресурсу 1 декабря 2015 г.).
  30. <http://www.pharmindex.ru> (обращение к ресурсу 1 декабря 2015 г.).
  31. <http://gls.rosminzdrav.ru> (обращение к ресурсу 1 декабря 2015 г.).
  32. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
  33. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, et al. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Amer J Kidney Dis* 2011; 58(3):444-52.
  34. Suki WN. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr* 2008; 18(1):91-8.
  35. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. N 932 "О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов".
  36. Колбин А.С., Бисерова И.Н., Балыкина Ю.Е. и соавт. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клин фармакол тер* 2010;19(4):17-22.
  37. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(9): 1130-7.
  38. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, et al. The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27(3): 340-6.
  39. Jamal SA, Fitchett D, Lok C, et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3168-74.

## Clinical pharmacology and pharmacoeconomic of sevelamer in chronic kidney disease

G. Volgina, A. Kolbin, O. Kotenko

**Aim.** Health technology appraisal of sevelamer and calcium phosphate binders in hemodialysis patient with end stage renal disease (ESRD).

**Material and methods.** Modelling of published clinical outcomes was used for pharmacoeconomic evaluation of two strategies of treatment.

**Results.** Sevelamer is more expensive than calcium carbonate but it reduces a risk of cardiovascular events (acute myocardial infarction, stroke, angina pectoris, arrhythmia) compared with calcium salts. Sevelamer strategy was associated with the higher annual costs for the drug treatment by 64% (150 710,31 and 91 824,02 RUR/patient, respectively) but the lower annual costs for the treatment of cardiovascular complications by 86% (60 286,76 and 172 190,76 RUR/patient, respectively) compared with calcium phosphate binders. Therefore, total annual costs for one patient in the calcium salt group were 8% higher vs sevelamer group (1 128 094,80 vs 1 046 961,07 RUR). Additional costs for substitution of calcium for sevelamer did not exceed a willingness to pay from the Russian society point of view.

**Conclusion.** Sevelamer can be recommended for reimbursement in hemodialysis patients.

**Key words.** *Sevelamer, calcium-phosphate binders, chronic kidney disease, health technology appraisal.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 91-96.**