

№3 ^{Том3}
2015

Фармакоэкономика
теория и практика

ФФВ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№3 ^{Volume3}
2015

- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГА «ГОТОВНОСТИ ПЛАТИТЬ» ПРИ ОДОБРЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, РАССЧИТАННОГО НА ОСНОВЕ ПАРИТЕТА ПОКУПАТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАНАГЛИФЛОЗИНА (ИНВОКАНА) В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Новиков И.В.¹, Куликов А.Ю.²

¹ Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

² Лаборатория фармакоэкономических исследований, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Цель исследования: определить, является ли канаглифлозин фармакоэкономически обоснованным выбором при включении его в терапию у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получающих максимально переносимые дозы метформина в монотерапии, либо в комбинации с производным сульфонилмочевины в условиях РФ.

Материалы и методы: ретроспективное моделирование проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам: «затраты-эффективность», «влияние на бюджет» и «анализ чувствительности». Для прогноза долгосрочного влияния сравниваемых методов терапии на результаты анализа «затраты-эффективность», в разрезе терминов QALYs, а также прямых и непрямых затрат, использована модель Маркова с 20-летним горизонтом моделирования. Сравнимые альтернативы – комбинированная терапия метформином и препаратами групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2) (канаглифлозин), ингибиторов дипептидилпептидазы (иДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин), производных сульфонилмочевины (глимепирид). Дополнительно проведена сравнительная оценка тройных комбинаций, включающих канаглифлозин или ситаглиптин в сочетании с метформином и глимепиридом.

Результаты исследования: в проведенном анализе «затраты-эффективность» значение показателя CER составило 528 862 руб., 531 556 руб., 560 025 руб., 544 528 руб. и 572 645 руб. для терапии в комбинации с метформином препаратами Инвокана 100 мг в сутки, Инвокана 300 мг в сутки, Янувия, Галвус и Амарил, соответственно. Среди тройных комбинаций, включающих метформин и глимепирид, значение CER составило 556 436 руб. и 648 268 руб. для препаратов Инвокана и Янувия, соответственно.

Вывод: применение канаглифлозина (Инвокана) в комбинациях с метформином или метформином и глимепиридом улучшает гликемический контроль, вносит вклад в контроль артериального давления и массы тела пациента, что опосредованно (по результатам моделирования) ведёт к уменьшению частоты возникновения осложнений сахарного диабета 2 типа, и, соответственно, связанных с ними расходов. За счёт этого, наименьший уровень показателя CER характерен для использования препарата Инвокана, в сравнении с препаратами группы иДПП-4 и глимепиридом в аналогичных комбинациях.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, QALY, CER, анализ «затраты-эффективность», канаглифлозин, иДПП-4, метформин, глимепирид.

Введение

«Диабет – это масштабная, нарастающая тихая эпидемия, которая способна парализовать органы здравоохранения в мировом масштабе»,

– цитата Robert Beaglehole, директора отдела хронических заболеваний ВОЗ, которая становится всё более актуальной год от года, при получении новых эпидемиологических данных и прогнозов.

По новым данным ВОЗ ежегодно от сахарного диабета (СД) во всем мире умирает 4,9 млн. человек. Эта цифра в три раза превышает более ранние показатели. В 2000 г. количество пациентов с диабетом составляло около 175 млн., в 2014 г. это количество выросло до 387 млн. К 2030 г. это число будет составлять 592 млн. Согласно отчету ВОЗ и Международной Федерации Диабета (IDF), во многом рост заболеваемости происходит за счет развивающихся стран [3]. Так по данным Государственного регистра пациентов с СД, на 2014 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается более 3,96 млн. человек, из них более 3,2 млн. – пациенты с СД 2 типа [25], однако, по данным эпидемиологических исследований, реальное число пациентов с СД 2 типа в нашей стране превышает 6,7 млн. [4].

Доля случаев СД 2 типа составляет до 90%. У пациентов с таким диагнозом значительно увеличивается риск сердечно-сосудистой патологии, слепоты, ампутаций и почечной недостаточности. Лечение подобных случаев затрудняет работу органов здравоохранения. По данным Минздрава, в России сегодня на борьбу с СД выделяется около 15% общего бюджета здравоохранения. При этом более 80% затрат уходит на борьбу с осложнениями СД. И если не принимать меры сейчас, то завтра эти затраты окажутся значительно выше [1,4,5]. По оценкам Международной Федерации Диабета, в 2014 г. на лечение одного пациента с СД 2 типа в РФ потрачено около 1 120 долларов США [2].

Выработка тактики лечения пациентов с СД 2 типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач современной медицины.

Схема терапии СД 2 типа должна быть направлена не только на успешный контроль гликемического профиля, но и на улучшение функциональной активности бета клеток, уменьшение уровня других нарушений, типичных для СД 2 типа (например, избыточный вес, артериальная гипертензия). От современных режимов лечения ожидается не только оптимальная эффективность терапии, но и достижение максимально эффективного предупреждения и контроля прогрессирования заболевания и связанных с ним рисков осложнений. Таким образом, современная стратегия борьбы с СД может позволить добиться снижения прогнозируемых долгосрочных расходов национальных систем здравоохранения [5-6].

Приведенные факты свидетельствуют о важности проведения фармакоэкономической оценки фармакотерапии СД 2 типа как инструмента оптимизации лекарственной помощи, направленной на снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни.

Появление нового многообещающего класса лекарственных препаратов (ЛП) – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), действие которых направлено на уменьшение реабсорбции глюкозы из первичной мочи пациента, потребовало пересмотра и их включения в существующие рекомендации по ведению СД 2 типа. Настоящая работа представляет собой клинико-экономическую оценку применения препарата Инвокана (канаглифлозин), относящегося к классу ингибиторов SGLT2, в комбинированной терапии СД 2 типа.

Материалы и методы

Описание структуры модели

Ретроспективное исследование проводилось по стандартным методам следующих видов фармакоэкономического анализа: «затраты-эффективность», «влияние на бюджет» и «анализ чувствительности».

Горизонт моделирования составил 20 лет при ставке дисконтирования, равной 3%. Для этого на базе программного обеспечения Microsoft Excel построена вероятностная Марковская модель переходов, позволяющая осуществлять прогноз влияния сравниваемых методов терапии на прогрессию заболевания в долгосрочной перспективе.

Длительность цикла в модели Маркова составила один год. Для получения первичных точек эффективности сравниваемых схем терапии использованы данные рандомизированных клинических исследований (РКИ). В них была найдена оценка эффективности применения сравниваемых схем терапии с позиции снижения уровня гликированного гемоглобина A1c (HbA1c), систолического артериального давления (сАД) и массы тела пациента. Вторичные точки эффективности представляли собой частоту развития микрососудистых и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Они прогнозировались с учётом данных об изменении HbA1c и сАД из РКИ и информации о влиянии изменений этих показателей на риск развития осложнений из исследований группы UKPDS. В качестве конечной точки оценки эффективности использован интегральный показатель – QALY, отражающий число дополнительных лет жизни с поправкой на качество за весь период моделирования с учетом влияния осложнений СД 2 типа, их последствий, а также изменения массы тела пациента. Структура взаимосвязи конечных точек эффективности в модели Маркова представлена на рис. 1.

Препараты сравнения

Медикаментозное лечение СД 2 типа в большинстве случаев рекомендовано начинать с монотерапии метформином [1,2,3]. В случае не-

достаточного гликемического контроля у пациентов, получающих в монотерапии максимально переносимые дозы метформина, в российской практике (и также нередко на Западе) к нему чаще всего добавляют производное сульфонилмочевины. Последние достаточно привлекательны по цене, однако обладают рядом негативных последствий — увеличение риска гипогликемии, увеличение и без того избыточной массы тела, негативным влиянием на функциональный резерв β-клеток. Согласно современным алгоритмам в составе двойной терапии вместо производных сульфонилмочевины следует отдавать предпочтение ЛП из более новых групп, которые лишены упомянутых негативных эффектов. Из пероральных сахароснижающих препаратов в качестве таковых можно назвать ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП-4), которые также нашли свое применение в реальной отечественной практике терапии СД 2 типа.

В случае необходимости тройной (неинсулиновой) терапии пациенту с СД 2 типа часто назначается комбинация метформина, производного сульфонилмочевины с добавлением ЛП другой группы, в том числе ингибитора SGLT2 или иДПП-4.

Таким образом, исходя из текущей отечественной практики ведения больных с СД 2 типа и имеющихся к настоящему моменту данных проведенных РКИ, в качестве ЛП сравнения в исследовании использованы:

1. канаглифлозин (Инвокана) 100 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день;
2. канаглифлозин (Инвокана) 300 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день;
3. ситаглиптин (Янувия) 100 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день;
4. вилдаглиптин (Галвус) 100 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день;
5. глимепирид (Амарил) 8 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день;
6. канаглифлозин (Инвокана) 300 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день и глимепиридом (Амарил) 4 мг в день;
7. ситаглиптин (Янувия) 100 мг в день в комбинации с метформином (Глюкофаж) 2000 мг в день и глимепиридом (Амарил) 4 мг в день.

В настоящем исследовании препаратами сравнения являлись оригинальные препараты, т.к. они использовались в РКИ, по которым, в свою очередь, проводился анализ эффективности.

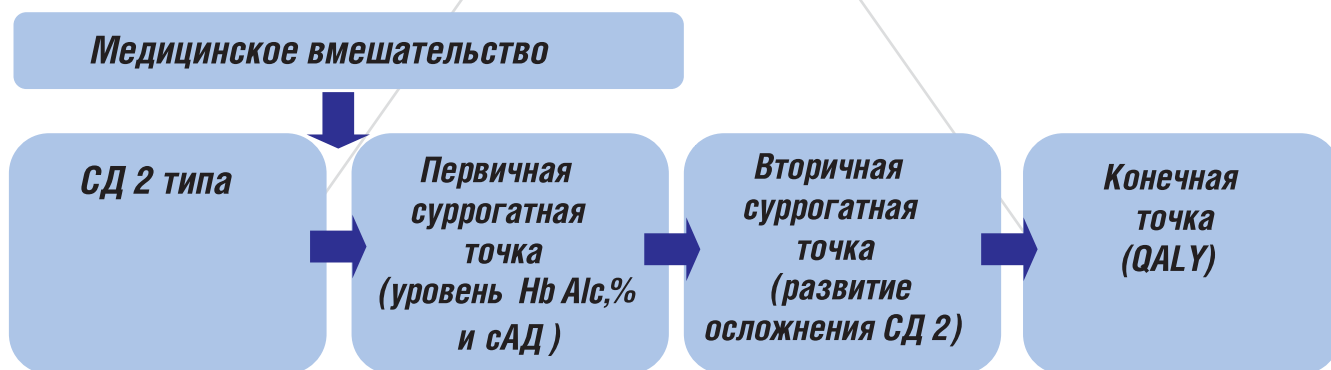


Рисунок 1. Структура взаимосвязи конечных точек эффективности в модели Маркова, применяемая при проведении анализа «затраты-эффективность»

Анализ эффективности

В ходе информационного поиска для оценки эффективности сравниваемых схем терапии отобран ряд исследований, в которых проводилось сравнение терапии в комбинации с метформином ингибиторами SGLT2, иДПП-4 и производными сульфонилмочевины по их способности снижать HbA1c и сАД, а также влиянию на массу тела пациента. Первичной конечной точкой всех исследований являлось изменение уровня HbA1c к концу исследования. Вторичные конечные точки включали изменения в массе тела, сАД, концентрации глюкозы в плазме крови натощак, перед и после каждого приема пищи и перед сном, а также специфические побочные реакции.

В исследовании, проведенном F. J. Lavallo-González, A. Januszewicz, J. Davidson. et al., «Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial» (n=1 284, продолжительность – 52 недели), изучались эффективность и безопасность добавления канаглифлозина в дозировках 100 и 300 мг в сутки к терапии метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем СД 2 типа в сравнении с ситаглиптином 100 мг в сутки. Пациенты, получавшие метформин в дозах, превышающих 1500 мг в сутки, были рандомизированы в группы, получающие канаглифлозин в дозах 100 и 300 мг в сутки, ситаглиптин 100 мг в сутки или плацебо (n = 368, 367, 366, 183, соответственно) в дополнение к терапии метформином. Исходный уровень HbA1c составлял, в среднем, 8,0% в группе плацебо и 7,9% в остальных группах. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c составило -0,73% для групп канаглифлозина 100 мг и ситаглиптина и -0,88% для группы канаглифлозина 300 мг. Среднее изменение сАД составило -3,5; -4,7 и -0,7 мм.рт.ст. для канаглифлозина в дозировках 100 мг, 300 мг и ситаглиптина, соответственно. Среднее влияние на массу тела пациентов составило -3,3; -3,7 и -1,2 кг для канаглифлозина в дозировках 100 мг, 300 мг и ситаглиптина, соответственно [7].

В исследовании, проведенном Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al., «Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial» (n=1 452, продолжительность – 52 недели), изучались эффективность и безопасность добавления канаглифлозина к терапии метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем СД 2 типа в сравнении с максимально разрешенной дозой глимепирида. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие канаглифлозин в дозах 100 или 300 мг в сутки, или глимепирид в дозе от 6 до 8 мг в сутки (в зависимости от того, какая именно максимальная доза одобрена в стране исследовательского центра) в соотношении 1:1:1 в дополнение к терапии метформином в дозах, превышающих 1500 мг в сутки. Исходный уровень HbA1c составлял, в среднем, 7,8% для всех групп рандомизации. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c составило -0,81%; -0,82% и -0,93% для групп глимепирида, канаглифлозина 100 мг и канаглифлозина 300 мг, соответственно. Среднее изменение сАД составило -3,3; -4,6 и

0,2 для канаглифлозина в дозировках 100 мг и 300 мг и глимепирида, соответственно. Среднее влияние на массу тела пациентов составило -3,7; -4 и 0,7 для канаглифлозина в дозировках 100 мг, 300 мг и глимепирида, соответственно [8].

В исследовании, проведенном Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M. et al., «Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial» (n=755), изучались эффективность и безопасность добавления канаглифлозина в сравнении с ситаглиптином, оба в тройной комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем СД 2 типа. Пациенты были рандомизированы в две группы, получающие канаглифлозин в дозе 300 мг в сутки или ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки в соотношении 1:1 в дополнение к терапии метформином (2000 мг в сутки или 1500 мг при плохой переносимости) и производным сульфонилмочевины. Исходный уровень HbA1c составлял, в среднем, 8,1% для обеих групп. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c составило -1,03%, -0,66% для групп канаглифлозина 300 мг и ситаглиптина. Среднее изменение сАД составило -5,1 и 0,9 для канаглифлозина 300 мг и ситаглиптина, соответственно. Среднее влияние на массу тела пациентов составило -2,3 и 0,1 для канаглифлозина 300 мг и ситаглиптина, соответственно [9].

Ввиду того, что в исследованиях, в которых канаглифлозин в дозировках 100 мг и 300 мг сравнивался с ситаглиптином (исследование 1 [7]) и производным сульфонилмочевины (исследование 2 [8]), дизайн не имел существенных отличий, итоговые данные по эффективности были получены путем непрямого сравнения. Статистически значимой разницы между какими-либо из выбранных критериев эффективности в исследованиях 1 и 2 отмечено не было, поэтому средние показатели эффективности для канаглифлозина рассчитывались по формуле:

$$\text{Средн.эф.} = \text{Эф.1} \times \text{Вес1} + \text{Эф.2} \times \text{Вес2, где}$$

Средн.эф. – значение показателя эффективности, полученное в ходе непрямого сравнения,

Эф1,2 – значение показателя эффективности (HbA1c, сАД, масса тела) в соответствующем исследовании,

Вес1,2 – удельный вес (%) группы пациентов по отношению ко всем пациентам в двух исследованиях, по которым проводилось не прямое сравнение.

В таблице 1 представлены данные по эффективности канаглифлозина, полученные в результате обобщения материалов исследований 1 и 2.

Аналогичным образом, значения показателей, используемых в анализе эффективности для ситаглиптина и глимепирида были изменены на ту долю, на которую значения этих показателей для канаглифлозина, полученные путем непрямого сравнения, отличаются от значений показателей канаглифлозина из исследований 1 и 2, соответственно.

Результаты обработки первичных точек анализа эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 1. Результаты анализа эффективности канаглифлозина

ЛП	Кол-во пациентов, чел.			Доля от общего числа пациентов (вес)		Среднее изменение уровня HbA1c, %			Среднее изменение массы тела, кг			Среднее изменение сАД, мм рт. ст.		
	Исследование 1	Исследование 2	Общее в двух исследованиях	Кол-во пациентов исследования 1	Кол-во пациентов исследования 2	Исследование 1	Исследование 2	Средн. эф.	Исследование 1	Исследование 2	Средн. эф.	Исследование 1	Исследование 2	Средн. эф.
Инвокана, 100 мг	368	478	846	0,43	0,57	-0,73	-0,82	-0,78	-3,3	-3,7	-3,53	-3,5	-3,3	-3,39
Инвокана, 300 мг	367	474	841	0,44	0,56	-0,88	-0,93	-0,91	-3,7	-4	-3,87	-4,7	-4,6	-4,64



Оценка влияния изменения уровня HbA1c и сАД на частоту развития осложнений СД 2 типа

Для оценки влияния первичных точек эффективности (HbA1c и сАД) на прогноз возникновения осложнений СД 2 типа использовались данные исследований UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [10, 13, 14].

В исследовании «UKPDS 35» 4 585 пациентов наблюдались, в среднем, в течение десяти лет, в ходе чего оценивалось снижение рисков, связанных с сокращением на 1% среднего уровня HbA1c с учетом возможных вмешивающихся факторов на момент постановки диагноза СД 2 типа. В качестве конечных точек наблюдения выступали: смерть, связанная с СД или смерть по другой причине, развитие инфаркта миокарда, инсульта, ампутация и микрососудистые осложнения (преимущественно ретинопатии, нейропатии и нефропатии), а также сердечная недостаточность и катаракта [13].

Схожим образом в исследовании «Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study» (n=4 801, средняя продолжительность наблюдения – 8,4 года) оценивалось снижение рисков связанных с уменьшением сАД на 10 мм рт.ст. у пациентов с СД 2 типа. Конечные точки были аналогичны конечным точкам в исследовании UKPDS 35 [10].

Результаты исследований UKPDS 35 и UKPDS 36, а также средняя частота возникновения исходов при исходных характеристиках пациентов аналогичных наблюдаемым в исследованиях, описанных в анализе эффективности, представлены в таблице 3.

Помимо данных из исследований группы UKPDS в настоящем исследовании использованы значения снижения частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС) и стенокардии при уменьшении уровня HbA1c на 1% из исследования, проведенного Khaw KT et al. (n=10 232; 2,4% с СД), составляющие 23% и 14%, соответственно [15]. Из мета-анализа, прове-

денного Law MR et al., использованы значения снижения риска развития ИБС и стенокардии при уменьшении сАД на 10 мм рт.ст., которые составили 22% и 12%, соответственно [16]. Принято допущение о приравнивании исходной средней заболеваемости ИБС и стенокардии при среднем уровне HbA1c 8,0% и среднем возрасте 54 года к 30 событиям на 1000 пациенто-лет (аналогично заболеваемости инфарктом миокарда).

Оценка QALY

Для расчёта суммарного QALY на весь период моделирования использованы показатели полезности для каждого из состояний, в котором прибывает пациент в течение определённого периода. Существование различного уровня полезности обусловлено возникновением у пациента осложнений СД и изменением массы тела [20].

Исходное значение QALY для пациентов с СД 2 типа, не имевших до включения в исследование серьёзных микрососудистых и макрососудистых осложнений, принято за 0,82 по данным исследования «Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes» (n=738) [17]. Уменьшение QALY в год события производилось на заданную величину в случае возникновения осложнения. Большинство осложнений также характеризовалось некоторой потерей в QALY в каждый из следующих после осложнения годов (таблица 4). В случае смерти значение QALY уменьшалось до нуля с года наступления события до конца периода моделирования. Уменьшение массы тела означало увеличение QALY в год события.

В качестве примера приведём расчёт QALY для пациента, перенесшего инсульт на второй год терапии, при горизонте моделирования, равном десяти годам. На первый год терапии значение QALY равно 0,82. На второй год, в связи с перенесённым инсультом, значение QALY уменьшилось на 0,164 и составляло 0,656. Каждый из последующих моделируемых лет, в связи с перенесённым на второй год инсультом, означал потерю 0,04 от исходного уровня, что составляло 0,78 QALY. Таким образом, за десять лет качество жизни пациента было равно $0,82+0,656+0,78 \cdot 8 = 7,716$ QALY.

Таблица 2. Результаты анализа первичных точек эффективности

ЛП	Среднее изменение уровня HbA1c, %	Среднее изменение массы тела, кг	Среднее изменение сАД, мм рт. ст.	Источник
Инвокана, 100 мг	-0,78	-3,53	-3,39	[7,8]*
Инвокана, 300 мг	-0,91	-3,87	-4,64	[7,8]*
Янувия, 100 мг	-0,77	-1,27	-0,68	[7]*
Галвус, 100 мг	-0,77	-1,27	-0,68	[7]**
Амарил, 8 мг	-0,78	0,67	0,20	[8]*
Инвокана, 300 мг + Амарил, 4 мг	-1,03	-2,3	-5,1	[9]
Янувия, 100 мг+ Амарил, 4 мг	-0,66	0,1	0,9	[9]

* - данные непрямого сравнения,

** - использовано допущение о равной эффективности препарата Ситаглиптин (Янувия) и препарата Вилдаглиптин (Галвус).

Таблица 3. Частота осложнений СД 2 типа

Событие	UKPDS 35	UKPDS 36	UKPDS 35
	Снижение риска при уменьшении уровня HbA1c на 1%	Снижение риска при уменьшении сАД на 10 мм рт.ст.	Событий на 1000 пациенто-лет*
Смерть, связанная с СД	21%	17%	23,5
Смерть по другой причине	14%	12%	8,3
Инсульт	12%	19%	7,4
Инфаркт миокарда	14%	20%	30
Сердечная недостаточность	16%	12%	4,4
Ампутация	43%	16%	4
Микрососудистые осложнения	37%	13%	22,8
Катаракта	19%	0%	6,9

*- при среднем уровне HbA1c 8,0% и среднем возрасте 54 года, со средней продолжительностью наблюдения 10 лет.

Помимо данных из исследований группы UKPDS в настоящем исследовании использованы значения снижения частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС) и стенокардии при уменьшении уровня HbA1c на 1% из исследования, проведенного Khaw KT et al. (n=10 232; 2,4% с СД), составляющие 23% и 14%, соответственно [15]. Из мета-анализа, проведенного Law MR et al., использованы значения снижения риска развития ИБС и стенокардии при уменьшении САД на 10 мм рт.ст., которые составили 22% и 12%, соответственно [16]. Принято допущение о приравнивании исходной средней заболеваемости ИБС и стенокардии при среднем уровне HbA1c 8,0% и среднем возрасте 54 года к 30 событиям на 1000 пациентов-лет (аналогично заболеваемости инфарктом миокарда).

Оценка QALY

Для расчёта суммарного QALY на весь период моделирования использованы показатели полезности для каждого из состояний, в котором прибывает пациент в течение определённого периода. Существование различного уровня полезности обусловлено возникновением у пациента осложнений СД и изменением массы тела [20].

Исходное значение QALY для пациентов с СД 2 типа, не имевших до включения в исследование серьёзных микрососудистых и макрососудистых осложнений, принято за 0,82 по данным исследования «Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes» (n=738) [17]. Уменьшение QALY в год события производилось на заданную величину в случае возникновения осложнения. Большинство осложнений также характеризовалось некоторой потерей в QALY в каждый из следующих после осложнения годов (таблица 4). В случае смерти значение QALY уменьшалось до нуля с года наступления события до конца периода моделирования. Уменьшение массы тела означало увеличение QALY в год события.

В качестве примера приведём расчёт QALY для пациента, перенесшего инсульт на второй год терапии, при горизонте моделирования, равном десяти годам. На первый год терапии значение QALY равно 0,82. На второй год, в связи с перенесённым инсультом, значение QALY уменьшилось на 0,164 и составляло 0,656. Каждый из последующих моделируемых лет, в связи с перенесённым на второй год инсультом, означал потерю 0,04 от исходного уровня, что составляло 0,78 QALY. Таким образом, за десять лет качество жизни пациента было равно $0,82 + 0,656 + 0,78 \cdot 8 = 7,716$ QALY.

Таблица 4. Значения полезности в модели

Состояние	Влияние на QALY (уменьшение полезности)
Инсульт	-0,164 ^a
Инсульт (последующие годы)	-0,04 ^b
Инфаркт миокарда	-0,055 ^a
Инфаркт миокарда (последующие годы)	-0,012 ^c
Стенокардия	-0,041 ^b
Стенокардия (последующие годы)	-0,024 ^b
Сердечная недостаточность	-0,108 ^a
Сердечная недостаточность (последующие годы)	-0,018 ^c
ИБС	-0,09 ^a
Ампутация	-0,28 ^a
Микрососудистые осложнения	-0,0252 ^d
Катаракта	-0,017 ^b
Слепота (на один глаз)	-0,074 ^a
Увеличение массы тела на 1 кг	-0,001762115 ^e

a- по данным исследования «Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)» [18];

b- по данным фармакоэкономического исследования «Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus» [19];

c- из материалов «Methods for the economic evaluation of health care programs» [21];

d- использован усредненный показатель уменьшения полезности при почечной недостаточности (-0,0263) из «A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: UKPDS Outcomes Model (UKPDS 68)» и невротии (-0,024) из фармакоэкономического исследования «Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus» [22];

e- использовано значение полезности, основанное на данных из клинического руководства NICE по ожирению для мужчины с индексом массы тела 28-35 [23].

Анализ затрат

Анализ затрат на заболевание представлен расчетом прямых затрат на терапию СД 2 типа по каждой из сравниваемых схем (затраты на терапию препаратами сравнения и метформин, а также затраты на медицинские манипуляции согласно стандарту медицинской помощи больным СД 2 типа) и непрямым затрат (затраты в связи с осложнениями СД 2 типа).

Используемая информация о схемах дозирования препаратов получена из исследований, на основе которых проведен анализ эффективности. Режимы терапии, взятые из исследований, также соответствуют стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом СД (амбулаторному) от 18 января 2013 г. и инструкциям по применению препаратов [24]. Стоимость лекарственных средств рассчитывалась, исходя из зарегистрированных предельных отпускных цен производителя на ЖНВЛП, или, при отсутствии препарата в перечне ЖНВЛП, по аукционным данным тендеров с ресурса <http://zakupki.gov.ru> на четвёртый квартал 2014 г. Данные расчета средней стоимости терапии одного пациента препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии, представлены в таблице 5.

Стоимость медицинских услуг взята из тарифов московского ФОМС (по состоянию на 2014 г.) [11]. Расчет расходов при связанных с СД осложнениях основан на отечественных данных (Дедов И.И., 2010 г.), с учетом инфляции в четвёртом квартале 2014 г. (таблица 6) [12].

Таблица 5. Данные расчета средней стоимости года терапии одного пациента препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии

Лекарственное средство, суточная доза	Стоимость дня лечения, руб.	Стоимость года лечения (затраты на ЛП), руб.
Инвокана, 100 мг	72,70	26 535,14
Инвокана, 300 мг	122,98	44 886,73
Янувия, 100 мг	65,10	23 761,76
Галвус, 100 мг	43,62	15 922,60
Амарил, 8 мг	65,67	23 968,33
Глюкофаж, 2000 мг	18,15	6 625,35

Таблица 6. Затраты при связанных с СД осложнениях

Состояние здоровья / нежелательное явление	Затраты, руб.	
	В первый год	На следующий год
Инсульт	307 446	23 532
Инфаркт миокарда	417 027	259 575
Слепота	48 404	-
Стенокардия	260 552	259 575
Сердечная недостаточность	27 946	27 840
Ампутация	450 996	-
Катаракта	27 000	-
Другие микрососудистые осложнения (нейропатия, нефропатия)	522 789	522 789

Анализ «затраты-эффективность»

На заключительном этапе анализа затрат рассчитаны суммарные затраты на ведение СД 2 типа в горизонте моделирования – 20 лет. Прямые затраты представлены затратами на терапию препаратами сравнения и метформин /метформин+глимепиридом, а также затратами на медицинские услуги согласно стандарту медицинской помощи больным СД 2 типа МЗ РФ. Непрямые затраты представлены стоимостью осложнений СД 2 типа.

Далее на основании данных, полученных в ходе анализов затрат и эффективности, проводился анализ «затраты-эффективность».

Показатель «затраты-эффективность» рассчитан по формуле:



$CER = Cost/QALY$, где

CER – показатель «затраты-эффективность»,

$Cost$ – общие затраты на сравниваемую схему терапии, руб.,

$QALY$ – инкрементальный показатель эффективности, отображающий число сохраненных лет качественной жизни.

Результаты анализа «затраты-эффективность» представлены в таблице 7. Результаты моделирования количества осложнений, возникающих на каждом из сравниваемых режимов, представлены в таблице 8.

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» позволяет провести финансовую оценку эффекта внедрения новой медицинской технологии, что является очень важным для принятия решений в области здравоохранения [27]. Данный вид анализа подразумевает сравнительный конкурентный подход: результат анализа «влияния на бюджет» равняется разности

суммарного экономического эффекта исследуемых медицинских технологий.

Результат анализа «влияния на бюджет» рассчитан по формуле:

$BIA = S(1) - S(2)$, где

BIA – результат анализа «влияния на бюджет», в денежном выражении (экономия бюджета, либо дополнительные затраты),

$S(1), S(2)$ – затраты на лекарственные средства.

Для наглядного отображения результатов анализа рассчитан экономический эффект, полученный за 20 лет в результате перевода 100 пациентов с указанных в таблице 9 режимов терапии на аналогичные режимы, включающие препарат Инвокана, вместо одного из препаратов сравнения. Оценивалась только экономическая составляющая, в которую входили затраты на ЛП, медицинские услуги согласно стандарту медицинской помощи больным СД 2 типа МЗ РФ, а также затраты на осложнения СД 2 типа.

Таблица 7. Результаты анализа «затраты-эффективность». Горизонт моделирования – 20 лет, ставка дисконтирования – 3%, количество пациентов – 1

Схема терапии + метформин	Инвокана, 100 мг	Инвокана, 300 мг	Янувия, 100 мг	Галвус, 100 мг	Амарил, 8 мг	Инвокана, 300 мг + Амарил, 4 мг	Янувия 100 мг + Амарил 4 мг
Общие прямые затраты, руб.	1 215 177	1 420 940	1 184 082	1 096 187	1 186 398	1 689 679	1 452 821
Общие непрямые затраты, руб.	1 911 653	1 831 020	1 992 080	1 992 080	2 011 874	1 774 719	2 074 648
Суммарные затраты, руб.	3 126 831	3 251 960	3 176 162	3 088 267	3 198 272	3 464 398	3 527 469
QALY	5,91237	6,11781	5,67146	5,67146	5,58509	6,22605	5,44138
CER	528 862,24	531 556,29	560 025,28	544 527,58	572 644,62	556 435,59	648 267,70

Таблица 8. Результаты моделирования количества осложнений, возникающих на каждом из сравниваемых режимов у 1000 пациентов за 20 лет

Наименование осложнения	Количество осложнений на терапии						
	Инвокана, 100 мг	Инвокана, 300 мг	Янувия, 100 мг	Галвус, 100 мг	Амарил, 8 мг	Инвокана, 300 мг + Амарил, 4 мг	Янувия, 100 мг + Амарил, 4 мг
Инсульт	125	119	132	132	135	115	139
Инфаркт миокарда	510	490	531	531	536	477	551
Слепота	152	138	161	161	163	126	175
Стенокардия	510	490	531	531	536	477	551
ИБС	448	413	485	485	495	391	521
Сердечная недостаточность	73	70	76	76	77	68	80
Ампутация	49	43	53	53	53	38	58
Микрососудистые осложнения	304	275	323	323	325	252	350
Катаракта	118	114	118	118	118	111	121
Смерть от диабета	366	343	389	389	395	328	412
Смерть по другой причине	141	136	147	147	148	132	152

Таблица 9. Влияние на бюджет анализируемых вариантов терапии СД 2 типа в соответствии с прогнозом изменения процентного соотношения их применения. Горизонт моделирования – 20 лет, ставка дисконтирования – 3%, количество пациентов – 100

Схема терапии*	Доля пациентов, получающих терапию в текущем году, %	Доля пациентов, получающих терапию в планируемые годы, %	Суммарные затраты на терапию в текущем году, руб.	Суммарные затраты на терапию в планируемые годы, руб.
Инвокана, 100 мг	0	65	0	203 244 015
Инвокана, 300 мг	0	10	0	32 519 600
Янувия, 100 мг	25	0	79 404 050	0
Галвус, 100 мг	25	0	77 206 675	0
Амарил, 8 мг	25	0	79 956 800	0
Инвокана, 300 мг + Амарил, 4 мг	0	25	0	86 609 950
Янувия, 100 мг + Амарил, 4 мг	25	0	88 186 725	0
Итого	100	100	324 754 250	322 373 565

*Все сравниваемые режимы терапии включают также метформин в дозе 2000 мг.

Общая сумма затрат на ведение 100 пациентов с СД 2 типа в течение 20 лет составила 324 754 250 руб. при обозначенном выше текущем процентном соотношении использования ЛП групп иДПП-4 и производных сульфонилмочевины и 322 373 565 руб. при планируемом соотношении, включающем канаглифлозин. Экономия бюджета в размере 2 380 685 руб. достигнута, главным образом, за счет снижения частоты возникновения осложнений СД 2 типа, которые в долгосрочной перспективе являются наиболее затратной статьей лечения заболевания.

Для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов моделирования выполнен анализ чувствительности. Осуществлен однофакторный анализ чувствительности, который проводится при отсутствии необходимости более подробного анализа или невозможности его проведения (например, из-за большого количества переменных) в рамках предпринятого объема исследования [26]. Наибольшей степенью неопределенности в модели обладали переменные, характеризующие стоимость препаратов сравнения. В рамках анализа чувствительности их значения изменялись по 1% до точки, в которой влияние изменения на результаты исследования становилось существенным (например, экономия бюджета сменялась на дополнительные затраты). Однофакторный анализ чувствительности показал, что результаты анализа «затраты-эффективность» устойчивы к изменению цены на канаглифлозин более, чем на 10%, что говорит о высокой степени достоверности результатов моделирования.

Выводы

Анализ эффективности показал, что применение лекарственного средства канаглифлозин в дозировке 300 мг в сутки в комбинации с метформином связано с наилучшим контролем гликемического профиля и сАД. Уровень HbA1c был снижен при терапии канаглифлозином на 0,14 и 0,15% больше, чем при терапии препаратом группы иДПП-4 и глимепиридом, соответственно. Уровень сАД был снижен на 3,96 и 4,84 мм.рт.ст. больше, в сравнении с теми же компараторами.

По итогам моделирования оценено, на сколько эти показатели в долгосрочной перспективе влияют на частоту осложнений СД 2 типа в сторону уменьшения. Так за 20-летний период применение канаглифлозина в сравнении с препаратом группы иДПП-4 и глимепиридом позволит сократить количество смертей, вызванных диабетом, на 46 и 51 случай, инфарктов миокарда - на 40 и 46, инсультов - на 14 и 16 случаев развития заболевания на 1000 пациентов соответственно.

Оптимальный контроль величины HbA1c и сАД опосредованно в совокупности с наилучшим контролем массы тела пациента отражены в виде интегрального показателя эффективности QALY, значение которого для препарата Инвокана в дозе 300 мг в сутки составило 6,1178 при его применении в комбинации с метформином и 6,2261 в комбинации с метформином и глимепиридом. Эти значения являлись максимальными среди всех сравниваемых схем терапии при горизонте моделирования, равном 20 годам, и ставке дисконтирования, равной 3%.

Анализ затрат показал, что наименьшие прямые затраты приходятся на применение лекарственного средства вилдаглиптин, что связано, с низкой стоимостью препарата и лучшим относительно производного сульфонилмочевины гликемическим контролем. При этом, наименьшие непрямые затраты (затраты в связи с развитием осложнений СД 2 типа) пришлось на применение препарата Инвокана в дозировке 300 мг в сутки, что связано с наилучшим снижением частоты возникновения осложнений, которые в долгосрочной перспективе являются наиболее затратной статьей заболевания.

В проведенном анализе «затраты-эффективность» наименьший уровень показателя CER среди комбинаций препаратов сравнения с метформином связан с применением препарата Инвокана в дозировке 100 мг в сутки (528 862 руб.). Для схем, включающих препараты Инвокана в дозировке 300 мг в сутки, Янувия, Галвус и Амарил, значения CER составили 531 556 руб., 560 025 руб., 544 528 руб. и 572 645 руб., соответственно.

Целесообразным с точки зрения фармакоэкономики также оказалась применение тройной комбинации, включающей Инвокану, глимепирид и метформин. Значение коэффициента CER в этом случае составило 556 436 руб., тогда как применение аналогичной комбинации с препаратом Янувия характеризовалось значением CER, равным 648 268 руб.

Таким образом, применение канаглифлозина (Инвокана) в комбинациях с метформином или метформином и глимепиридом повышает качество жизни пациентов с СД 2 типа за счет улучшения гликемического профиля, лучшего контроля сАД и способности снижать массу тела в сравнении с препаратами группы иДПП-4 и группы производных суль-

фонилмочевины в аналогичных комбинациях. При этом, применение ЛП Инвокана сокращает затраты в системе здравоохранения, в том числе за счет уменьшения частоты возникновения осложнений СД 2 типа, и, соответственно, связанных с ними расходов.

Литература:

1. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом — основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. Сахарный диабет. 2005;(2):2–5.
2. IDF Diabetes Atlas 6th edition, 2014 update © International Diabetes Federation, 2012.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35:1364–79.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. Сахарный диабет 2015;18(1S):1-112.
5. Rodbard HW. The AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocrine Pract. 2007;13(suppl 1):3–68.
6. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? Diabetes Metab. 2008;34(Suppl 2):S91–5.
7. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. Diabetologia. 2013;56:2582–92.
8. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;382:941–50.
9. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care. 2013;36(9):2508–15.
10. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321:412–9.
11. Федеральный фонд общего медицинского страхования. URL: <http://ora.ffoms.ru/> (дата обращения: 16.08.2015).
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Ягудина Р.И., Крысанов И.С., Кулик А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получивших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами. Сахарный диабет. 2010;(1):102–10.
13. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405–12.
14. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA. 1999;281:2005–12.
15. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004;141:413–20.
16. LawMR, Morris JK, WaldNJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
17. Clarke PM, Hayes AJ, Glasziou PG. Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes. Med Care. 2009;47(1):61–8.
18. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Med Decis Making. 2002;22(4).
19. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ. 2009;180(4):400–7.



20. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410–20.
21. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 3rd ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005.
22. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747–59.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline Summary (2006) — CG43 Obesity: full guideline, section 6 — health economics. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43FullGuideline6v.pdf>.
24. Приказ МЗ РФ «Стандарт медицинской помощи больным с сахарным диабетом» от 18 января 2013 года.
25. Государственный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://www.diaregistry.ru/registr.html#content> (дата обращения: 16.08.2015).
26. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. *Фармакоэкономика*. 2010; (4):8–12.
27. Методические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Арина. М. 2011.

www.pharmacoeconom.com