


Фармакоэкономика

теория и практика



www.pharmacoeconom.com

- О ВОЗМОЖНОСТЯХ СОВМЕЩЕНИЯ АНАЛИЗА «ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ» И АНАЛИЗА «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» - СОЗДАНИЕ «3D» ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
- ФАРМАКОЭКОНОМИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА, РАКА ПОЧКИ, ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ
- СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТАБАКОКУРЕНИЯ

№3^{Том2}
2014



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СИТАГЛИПТИНА В СРАВНЕНИИ С ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА, НЕ КОНТРОЛИРУЕМОГО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

Куликов А. Ю., Новиков И. В., Аринина Е. Е., Толкушин А. Г.

Лаборатория фармакоэкономических исследований Первого МГМУ им И.М.Сеченова

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.3.2014.5>

Резюме

Цель исследования: Провести сравнительный фармакоэкономический анализ терапии комбинациями: ситаглиптина с метформином, и сульфанилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом второго типа, у которых на фоне монотерапии метформином в сочетании с диетой и физическими упражнениями целевой уровень гликемии не был достигнут.

Материалы и методы: Для проведения сравнительного фармакоэкономического анализа использовали моделирование с временным горизонтом 10 лет. В качестве исходных данных для расчетов использовали цены на лекарственные препараты, зарегистрированные в реестре цен ЖНВЛП, опубликованные ранее данные о стоимости осложнений, а также данные об исходах лечения и частоте развития гипогликемий в сравниваемых группах, полученные в моделирующем исследовании JADE на основе данных клинического исследования 024 для российской популяции пациентов.

Результаты: Сумма медицинских затрат на одного пациента составила 449 927 руб. в группе ситаглиптин+метформин, и 415 385 руб. в группе сульфанилмочевина+метформин – разница 7,7%. При этом доля затрат на собственно лекарственные препараты составляла 53% и 11%, соответственно, - что свидетельствует о более высоком бремени отдаленных последствий (гипогликемии, осложнения сахарного диабета второго типа, переход на инсулинотерапию) в группе сульфанилмочевины. При пересчете на 10 000 пациентов, стоимость лекарственных препаратов в группе ситаглиптина была на 2 149 млн. рублей больше, а затраты на осложнения включая гипогликемию и инсулинотерапию – на 1 559 млн. рублей меньше. При этом, в группе ситаглиптина, в отличие от группы сульфанилмочевины было предотвращено 410 000 случаев гипогликемии, а также 40 случаев макро- и микроангиопатических осложнений.

Вывод: полученные результаты позволяют считать применение комбинации «ситаглиптин+метформин» фармакоэкономически обоснованной в сравнении с комбинацией «сульфанилмочевина+метформин» для лечения больных сахарным диабетом второго типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ситаглиптин, сульфанилмочевина, метформин, фармакоэкономика, моделирование

Введение

Сахарный диабет второго типа (инсулинонезависимый сахарный диабет по МКБ-10) – неинфекционная эпидемия, которая является одним из опаснейших вызовов всему человечеству в XXI веке. По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2013 году в мире насчитывалось около 382 млн. человек с сахарным диабетом, а по прогнозам ВОЗ к 2035 году это число возрастет до 592 млн. человек [2]. Осложнения сахарного диабета, включая сердечнососудистые заболевания, послужили причиной 4,8 миллионов смертей в 2012 году [3]. При этом доля больных с сахарным диабетом второго типа составляет 85-90%. Количество больных диабетом в России, по данным Регистра в 2012 году превышало 3,5 миллиона человек, из них более 3,2 млн. – пациенты с сахарным диабетом второго типа. По данным эпидемиологических исследований, реальное число пациентов в нашей стране может быть в 3 - 4 раза выше [4]. По данным Минздрава, смертность от осложнений сахарного диабета составляет 6,7 случаев на 100 000 населения (9 478 случаев); инвалидизация по причине сахарного диабета наступает в 2,1 случаев на 100 000 населения (24 415 случаев) [1,4]. По оценкам IDF, в 2010 году глобальные расходы на лечение и профилактику диабета составили более 376 млрд. долларов США [2]. Затраты непосредственно на сахароснижающую терапию составляют лишь 9% от всех прямых расходов, а 91% этих затрат связаны с лечением осложнений диабета [5].

Поэтому, разработка тактики лечения больных сахарным диабетом второго типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач современной медицины. А, современная стратегия борьбы с диабетом направлена на максимально эффективное предупреждение и контроль прогрессирования заболевания и связанных с ним рисков и затрат на лечение осложнений.

Также одним из важнейших факторов при выборе тактики лечения является экономическая обоснованность.

Цель исследования

Провести сравнительный фармакоэкономический анализ терапии комбинаций: ситаглиптина с метформином, и комбинацией производных сульфанилмочевины у пациентов с сахарным диабетом второго типа, находившихся на монотерапии метформином в сочетании с диетой и физическими упражнениями, у которых целевой уровень гликемии не был достигнут.

Источники данных и методика фармакоэкономического анализа

На первом этапе анализа проводилась оценка эффективности и безопасности сравниваемых ЛП, а на втором этапе, была рассчитана сумма прямых медицинских затрат, связанных с сахароснижающей фармакотерапией, а также сумма затрат на коррекцию побочных эффектов и необходимость интенсификации лечения посредством перехода на инсулинотерапию. На третьем, заключительном, этапе были сопоставлены и интерпретированы данные полученные на первом и втором этапах с помощью метода «влияния на бюджет». Основным источником исходной информации для анализа эффективности и безопасности ЛП служили результаты международного рандомизированного клинического исследования 024 (Nauck et al 2007), которое легло в основу формирования прогноза клинических исходов с помощью модели JADE (Chen et al 2008). Модель учитывала российские данные о существующих подходах к ведению пациентов в реальной клинической практике. Модель JADE разработана на базе модели сахарного диабета второго типа исследовательской группы UKPDS с некоторыми усовершенствованиями, которые касаются особенностей применяемых сахароснижающих лекарственных средств. В исследовании 024 в качестве производного сульфонилмочевины выступал глипизид – представитель третьего поколения производных сульфонилмочевины с наименьшим количеством побочных эффектов, таких как эпизоды гипогликемии. Таким образом, перенос данных об этом лекарственном средстве на другие производные сульфонилмочевины являлся допущением в модели в пользу последних.

Анализ прямых медицинских затрат (второй этап) включал в себя: определение стоимости собственно сахароснижающей фармакотерапии сравниваемых ЛП и оценку затрат, связанных с отдаленными последствиями сахарного диабета второго типа (осложнения, необходимость интенсификации терапии и перехода на инсулины), а также затрат, связанных с возникновением эпизодов гипогликемии. Другие категории затрат (связанные с побочными эффектами со стороны ЖКТ) не оценивались ввиду их малозначительности. Данные о стоимости ЛП были получены на основе государственного реестра предельных отпускных цен на ЖВНЛП (по состоянию на первый квартал 2014 года) [9].

Так как Янумет не входил в перечень ЖВНЛП, то в расчетах использовали цену упаковки, которую держатель регистрационного удостоверения (MSD) готов зарегистрировать как предельную отпускную в случае включения в перечень ЖВНЛП (Янумет №56 – 1974,6 руб. Янувия №28 – 1894 руб.; по данным от MSD).

При определении стоимости метформина, производных сульфонилмочевины и инсулинотерапии были выбраны наиболее часто используемые торговые наименования - имеющие наибольшую долю рынка по данным IMS. Среди метформинов наибольшую долю рынка (45%) имеет Сиофор, среди производных сульфонилмочевины - Диабетон (доля рынка 52%; дозировка 60мг №30), среди базальных инсулинов – Лантус Солостар (доля рынка среди инсулинов – 22%), среди короткодействующих инсулинов – Актрапид. Стоимость лекарственных препаратов рассчитывалась с учетом дозировок и режимов назначения, рекомендуемых в инструкциях по медицинскому применению. При наличии нескольких дозировок (например, для Сиофора 500 мг, 850 мг и 1000 мг) использовали информацию о доле каждой ассортиментной позиции и рассчитывали среднее взвешенное значение.

Для расчета затрат, связанных с осложнениями сахарного диабета второго типа и сахароснижающей терапией, а также с переходом на инсулинотерапию, были использованы данные, полученные на первом этапе (анализ эффективности), а также данные о стоимости одного осложнения, эпизода гипогликемии или одного года инсулинотерапии по формуле 1:

$$C=N \times P; (1)$$

Где: С – стоимость, связанная с конкретным последствием (например инфаркта миокарда или гипогликемии степени 3);

N – среднее количество случаев возникновения конкретного последствия (в пересчете на одного пациента);

P – стоимость одного случая конкретного последствия.

Стоимость одного эпизода гипогликемии рассчитывалась исходя из следующих допущений:

- Гипогликемия степени 1 соответствует эпизодам гипогликемии, при которых нет необходимости в медицинской помощи согласно определению PNO24 или эпизодам с легкой гипогликемией согласно определению Holman et al (2009) [8].
- Гипогликемия степени 2 соответствует эпизодам гипогликемии с необходимостью помощи, при отсутствии очевидно тяжелого состояния, согласно определению в исследовании 024 или умеренным эпизодам

гипогликемии согласно определению Holman et al 2009. Предполагали, что стоимость умеренной гипогликемии (средней степени) складывается из стоимости вызова бригады скорой помощи и 3-х койко-дней в стационаре, следующих за вызовом бригады скорой помощи и транспортировкой пациента.

- Гипогликемия степени 3 соответствует эпизодам гипогликемии с необходимостью медицинской помощи и с очевидно тяжелым состоянием согласно определению в исследовании 024 или тяжелым эпизодам гипогликемии согласно определению Holman et al 2009. Предполагали, что стоимость умеренной гипогликемии (средней степени) складывается из стоимости вызова бригады скорой помощи, 3-х койко-дней и одной инъекции глюкагона.

Данные о тарифах на один койко-день и вызов скорой помощи определялись согласно тарифам московского городского фонда обязательного медицинского страхования.

Данные о стоимости лечения осложнений сахарного диабета второго типа были взяты из опубликованных ранее данных (Дедов И.И., 2010), и пересчитаны в цены первого квартала 2014 года (таблица 1) [7].

Для сопоставления полученных данных о затратах и эффективности проводился анализ «влияния на бюджет». Была выбрана гипотетическая когорта пациентов сахарным диабетом второго типа, получавших метформин + производное сульфонилмочевины (10 000 пациентов), и проводилась оценка возможных изменений бюджета и возникающих клинически-значимых изменений для сахарного диабета второго типа исходов лечения при возможном использовании ситаглиптина вместо производных сульфонилмочевины. То есть моделировалась ситуация вариантов изменения бюджета при переводе пациентов с комбинации метформин+сульфонилмочевина на комбинацию метформин + ситаглиптин.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа эффективности включали вероятность макро- и микрососудистых осложнений, время до перехода на инсулины и количество эпизодов гипогликемии.

По вероятности развития осложнений, сравниваемые ЛП были сопоставимы между собой, а различия были малозначительными (табл. 1). Это связано с тем, что как производные сульфанилмочевины, так и ситаглиптин эффективно снижают уровень гликированного гемоглобина а, следовательно, и риск развития осложнений сахарного диабета второго типа.

Время до интенсификации лечения и перехода на инсулинотерапию составляло 6,28 и 5,15 лет, в группах ситаглиптина и сульфонилмочевины, соответственно. В группе сульфонилмочевины, частота гипогликемии встречалась намного чаще: 6,9 против 2,8 на одного пациента, но в основном была легкой степени и на общие медицинские затраты не влияла. Влияние гипогликемических эпизодов при использовании противодиабетической терапии в первую очередь носит негативную эмоциональную окраску, ухудшение самочувствия пациента, и подталкивают пациентов к частому приему пищи с целью избежания такого состояния и, как следствие, увеличению массы тела.

Стоимость сахароснижающей терапии на одного пациента в год составила 23 695 руб. для Янумета (фиксированная комбинация), 25 937 руб. для Янувии в нефиксированной комбинации с Сиофором и 4 649 руб. для комбинации Диабетона с Сиофором (в средней рассчитанной дозировке).

Как видно из полученных на этом этапе данных, стоимость Янумета на 2 242 руб. меньше стоимости нефиксированной комбинации при том, что цена упаковки Янумета выше цены упаковки Янувии на 80,6 руб. Стоимость сульфонилмочевины значительно ниже (на 19 047 руб. в год), что вполне закономерно для сравнения инновационного ЛП и ЛП, имеющего генерики. Учет других видов затрат (на лечение осложнений, купирование приступов гипогликемии, переход к инсулинотерапии) в ходе дальнейших расчетов сокращает эту разницу в затратах.

В ходе дальнейшего анализа было выявлено, что при использовании производных сульфонилмочевины возникает больше эпизодов гипогликемии, больше вероятность осложнений. Также пациенты вынуждены раньше переходить на инсулинотерапию из-за достижения порогового значения уровня гликированного гемоглобина (10%), требующего интенсификации терапии, затраты. Поэтому, затраты, связанные с этими событиями в группе производных сульфонилмочевины оказались выше, чем в группе ситаглиптина: 368 900 руб. против 212 975 руб. (табл. 1).

При суммировании затрат получилось, что общие медицинские затраты составили 449 927 руб. и 415 385 руб. в группах ситаглиптина и производных сульфонилмочевины, соответственно (рис. 1).



Далее были сопоставлены медицинские затраты с данными об эффективности и безопасности, что позволяет сделать предпочтительный вывод в пользу инновационного ЛП. Для сопоставления результатов анализа эффективности с результатами анализа затрат проводилось моделирование при помощи гипотетической когорты (10 000 пациентов с сахарным диабетом второго типа) изменения бюджета при переводе пациентов с сульфонилмочевины на ситаглиптин. Результаты моделирования показали, что, то влияние на различные составляющие бюджета были следующие (сокращение бюджета говорит о его экономии, увеличение – о росте затрат):

- бюджет на закупку ЛП может увеличиться на 1,9 млрд. руб.,
- бюджет на лечение осложнений может сократиться на 11 млн. руб.,
- бюджет на инсулинотерапию может сократиться на 328 млн. руб.,
- бюджет на купирование гипогликемических приступов (в основном это бюджет скорой неотложной медицинской помощи) может сократиться на 1,220 млн. руб.
- суммарное влияние на бюджет – 345 млн. руб на 10 000 пациентов за 10 лет, что составляет 7,7% от общей стоимости сахарного диабета второго типа в моделируемой когорте. Такое влияние может быть рассмотрено как незначительное, так как оно меньше влияния разброса оптовых цен, налога на добавленную стоимость, оптовую надбавку на препараты из списка ЖНВЛП, а также близко к индексу роста потребительских цен в России за год.

При этом может быть предотвращено:

- 210 000 эпизодов гипогликемии степени 1;
- 100 000 эпизодов гипогликемии степени 2;
- 100 000 эпизодов гипогликемии степени 3;
- 6 случаев ишемической болезни сердца;
- 10 случаев инфаркта миокарда;
- 8 случаев сердечной недостаточности;
- 9 случаев ампутации при критической ишемии конечности;
- 6 случаев слепоты;
- 1 случай почечной недостаточности.

Предотвращение этих событий может внести вклад в рост эффективности системы здравоохранения, быть его индикаторами.

Выводы

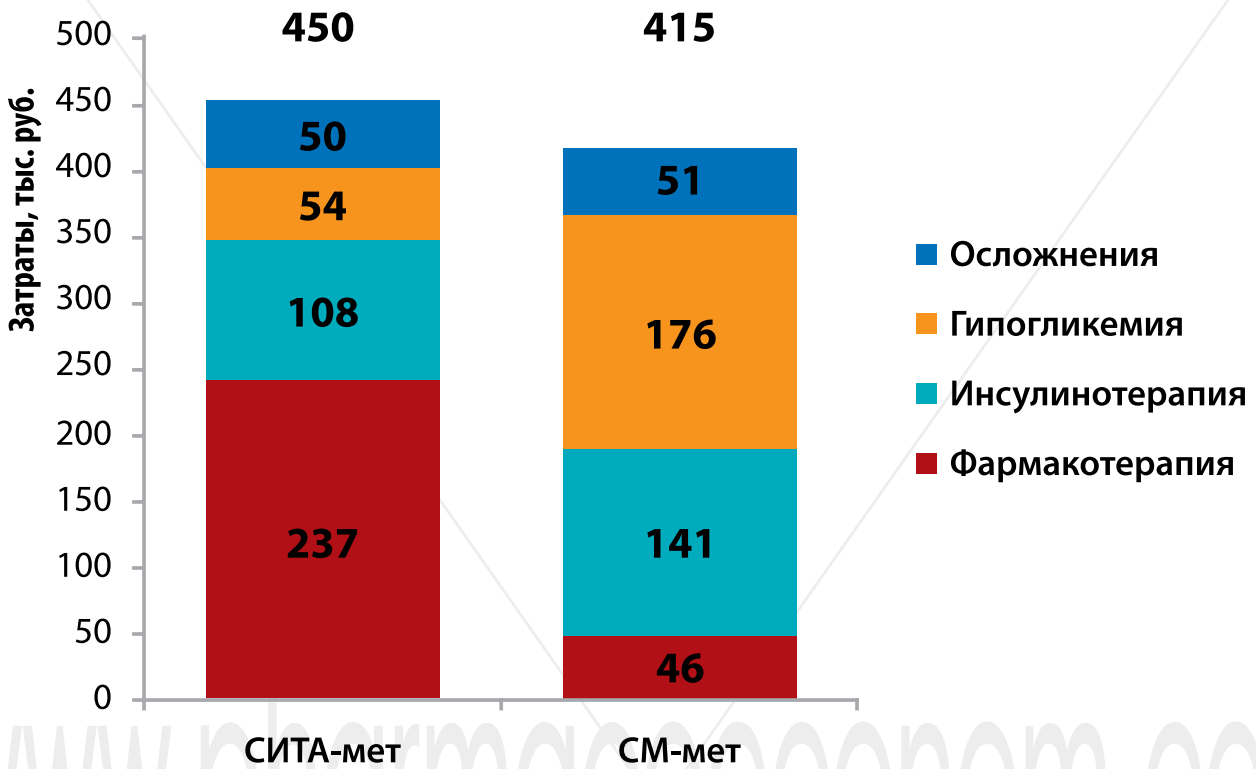
Таким образом, использование ситаглиптина на фоне терапии метформинном оказывает малозначительное влияние на бюджет, при этом позволяет предотвращать осложнения сахарного диабета второго типа и нежелательные явления от сахароснижающей фармакотерапии.

При выборе между нефиксированной (ситаглиптин + метформин) и фиксированной (Янумет) комбинациями предпочтение следует отдать фиксированной комбинации из-за меньшей стоимости и большем удобстве применения. Монопрепарат ситаглиптина (Янувия) остается необходимым при наличии показания в качестве стартовой монотерапии, а также когда метформин противопоказан или вызывает серьезные побочные эффекты, а также у пациентов, лечение которых начато не с метформина, а с других сахароснижающих препаратов.

Таблица 1 Исходные данные о прогнозируемой эффективности и безопасности за 10 лет и о стоимости за единицу (один случай осложнений, одни сутки инсулинотерапии)

Осложнения	Прогнозируемая эффективность и безопасность		Стоимость за единицу	Затраты на все случаи	
	Ситаглиптин + Мет	СМ + Мет		Ситаглиптин + Мет	СМ + Мет
Ишемическая болезнь сердца	3,60%	3,66%	260 552 руб/год	9 380 руб.	9 536 руб.
Инфаркт миокарда	6,13%	6,23%	417 027 руб/случай	25 564 руб.	25 981 руб.
Застойная сердечная недостаточность	1,44%	1,52%	27 946 руб/год	402 руб.	425 руб.
Инсульт	1,38%	1,38%	307 446 руб/случай	4 243 руб.	4 243 руб.
Ампутация	1,41%	1,50%	450 996 руб/случай	6 359 руб.	6 765 руб.
Слепота	1,57%	1,63%	48 404 руб/случай	760 руб.	789 руб.
Почечная недостаточность	0,68%	0,69%	522 789 руб/случай	3 555 руб.	3 607 руб.
Время до перехода на инсулин	6,28 лет	5,15 лет	79,76 руб/сутки	108 353 руб.	141 148 руб.
Гипогликемия (количество эпизодов за один год)					
Легкая (степень 1)	1,8	3,9	10 руб/случай	180 руб.	390 руб.
Умеренная (степень 2)	1	2	5435,96 руб/случай	54 360 руб.	108 719 руб.
Тяжелая (степень 3)	0	1	6768,67 руб/случай	0 руб.	67 687 руб.

Рисунок 1. Общие медицинские затраты на 1 пациента за 10 лет при использовании комбинаций: метформин-ситаглиптин и метформин-СМ



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет - №3 – 2011(приложение), с 3-71 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A.A. soavt. Algoritmy` specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol`ny`m saxarny`m diabetom. Saxarny`j diabet - №3 – 2011(prilozhenie), s 3-71].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами. Сахарный диабет 2010;1:102—110 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Sunczov Yu.I. Farmakoe`konomicheskoe modelirovanie otдалenny`x rezul`tatov lecheniya saxarnogo diabeta 2-go tipa u pacientov, poluchavshix sovremenny`e analogi insulina po sravneniyu s terapijej peroral`ny`mi saxarosnizhayushhimi preparatami. Saxarny`j diabet 2010;1:102—110].
3. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 05.05.2014) [Gosudarstvenny`j reestr predel`ny`x otpuskny`x cen proizvoditelej na lekarstvenny`e preparaty`, vkluchenny`e v perechen` zhiznЕННО neobxodimy`x i vazhnejshix lekarstvenny`x preparatov (po sostoyaniyu na 05.05.2014)].
4. Сунцов Ю.И., болотская л.л., Рудакова О.Г., соавт. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его осложнений среди населения Московской области (данные одномоментного эпидемиологического исследования) // журнал «Сахарный диабет» 2013 -№4 – стр 6-10 [Sunczov yu.I., bolotskaya l.l., Rudakova O.G., soavt. Rasprostranennost` saxarnogo diabeta 2 tipa i ego oslozhnenij sredi naseleniya Moskovskoj oblasti (dannyye odnomomentnogo e`pidemiologicheskogo issledovaniya) // zhurnal «Saxarny`j diabet» 2013 -№4 – str 6-10].
5. Chen J, Alemao E, Yin D, Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification

6. Idf diabetes atlas 6th edition, 2013 update © International diabetes federation, 2013
7. 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;35:1364–1379.
8. Holman RR, farmer aJ, davis mJ, levy Jc, darbyshire JI, Keenan Jf, paul SK. 2009. three-Year efficacy of complex InCMlin Regimens in type 2 diabetes. n engl J med 2009; 361:1736-1747.
9. Rodbard h. W., 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.
10. Sountsov Yu. I., Dedov I. I.: The State Register of diabetec patients – the main information system calculating and planning the state economic spending on diabetes. Sakharny diabet n2, 2005.
11. Nauck MA, meiningner G, Sheng D, Terranella I, Stein PP, for the Sitagliptin Study 024 Group. efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the CMfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. diabetes, Obesity and metabolism (2007); 9:194-205.