

Фармакоэкономика

теория и практика



ФЭ

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

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИНАГЛИПТИНА (ТРАЖЕНТА®) В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Куликов А.Ю.¹, Новиков И.В.²

¹Лаборатория фармакоэкономических исследований, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

²Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Первый МГМУ им. И. М.

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.3.2014.4>

Резюме:

Цель исследования: Определить, является ли линаглиптин фармакоэкономически обоснованным выбором при включении его в терапию у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получающих максимально переносимые дозы метформина в монотерапии, либо комбинации с производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами, а также в сравнении с присутствующими на рынке препаратами иДПП-4 в условиях Санкт-Петербурга.

Материалы и методы: Ретроспективное моделирование проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам: «затраты-полезность», «минимизация затрат», «влияние на бюджет» и «анализ чувствительности». Для прогноза долгосрочного влияния сравниваемых методов терапии на результаты анализа «затраты-полезность» была использована модель Маркова с 10-летним горизонтом моделирования. Методом анализа «минимизации затрат» было проведено сравнение препаратов группы иДПП-4 (линаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) в комбинации с метформинном. Метод анализа «затраты-полезность» был использован для оценки экономической эффективности добавления линаглиптина к монотерапии метформинном, терапии комбинацией метформина и глимегирида и к терапии пиоглитазоном.

Результаты: Анализ «минимизации затрат» показал, что затраты на ЛС в течение года составили 17 943, 25 361, 18 335, 18 832, 21 835 и 19 491 руб. для комбинаций метформина с препаратами Тражента®, Янувия®, Галвус®, Онглиза® и терапии препаратами Янумет® и Галвусмет® соответственно. Рассчитанный инкрементальный коэффициент «затраты - полезность» (ICUR) показал, что стоимость обеспечения 1 дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALY), при добавлении к терапии метформинном линаглиптина, составляет 475 884 руб., к терапии глимегиридом в комбинации с метформинном - 491 236 руб. и к терапии пиоглитазоном - 609 132 руб.

Выводы: Терапия линаглиптином в комбинации с метформинном является предпочтительной альтернативой по сравнению с использованием любых других иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин) в комбинации с метформинном, т.к. сопровождается наименьшими затратами. Добавление линаглиптина к терапии метформинном, комбинации глимегирида и метформина и пиоглитазону является экономически эффективным.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, QALY, ICUR, анализ «затраты-полезность», линаглиптин, иДПП-4, метформин

Введение

Сахарный диабет (СД) – 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 страдающих СД, а по прогнозам ВОЗ к 2035 году это число возрастет до 592 млн. человек [2]. Осложнения СД, включая сердеч-

нососудистые заболевания, послужили причиной 4,8 миллионов смертей в 2012 году [3]. При этом доля больных с СД 2 типа составляет 85-90%. По данным Государственного регистра больных СД, на 2013 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 3,8 млн. человек, из них более 3,2 млн. – пациенты с СД 2 типа [31], однако, по данным эпидемиологических исследований, реальное число пациентов с СД 2 типа в нашей стране может быть в 3 - 4 раза выше [4]. По данным Минздрава, смертность от осложненной СД в РФ составляет 6,7 случаев на 100 000 населения в год; инвалидизация, по причине СД наступает в 2,1 случаев на 100 000 населения в год [1,4]. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF), в 2010 году глобальные расходы на лечение и профилактику диабета составили более 376 млрд. долларов США [2].

Выработка тактики лечения больных СД 2 типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач современной медицины. Современная стратегия борьбы с диабетом направлена на максимально эффективное предупреждение и контроль прогрессирования заболевания и связанных с ним рисков осложнений.

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

Материалы и методы

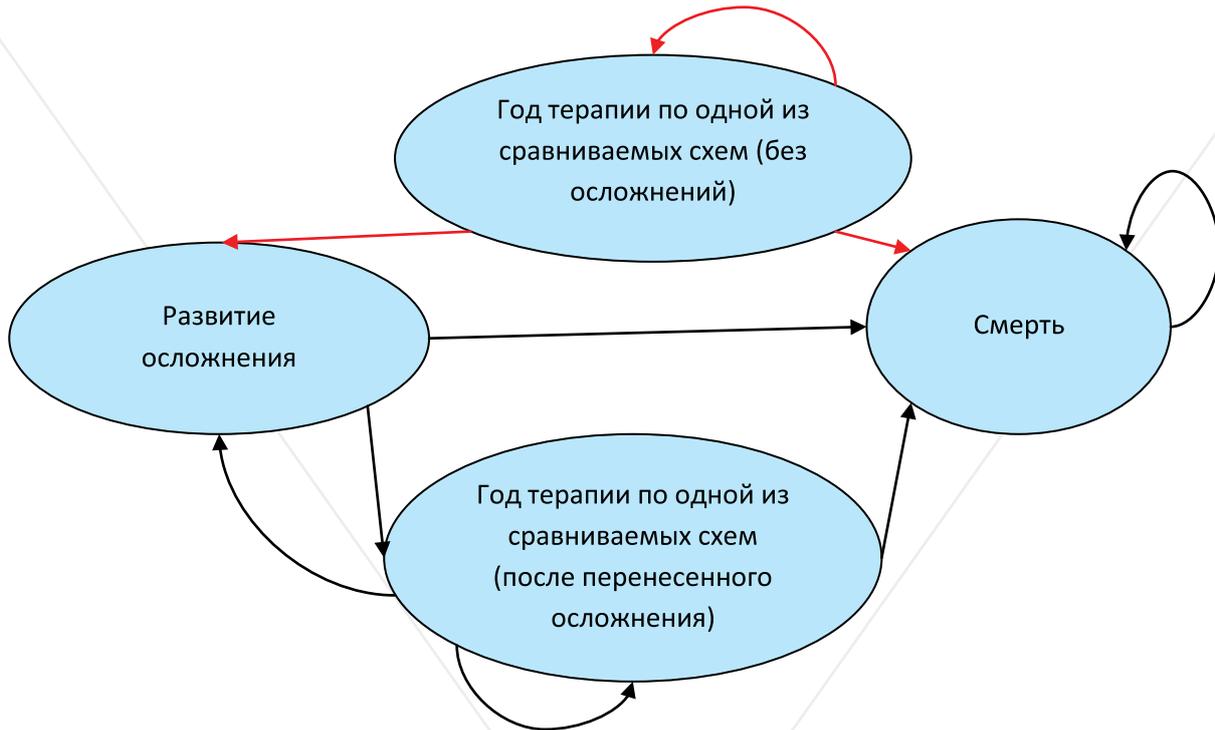
Описание структуры модели.

По дизайну исследование являлось ретроспективным и сопровождалось проведением по стандартной методике ряда фармакоэкономических анализов: «затраты-полезность», «минимизация затрат», «влияние на бюджет» и «анализ чувствительности».

Для прогноза долгосрочного влияния сравниваемых методов терапии на прогрессию заболевания и определения результатов в дополнительных годах жизни с поправкой на качество (QALY) была использована вероятностная Марковская модель переходов, построенная в Microsoft Excel с 10-летним горизонтом моделирования и ставкой дисконтирования, равной 3%.

Длительность цикла моделирования, использованного в ходе анализа «затраты-полезность» составила 1 год (рис. 1). Для получения исходных данных для моделирования в ходе анализа «затраты-полезность» по данным из рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценивалось влияние применения сравниваемых схем терапии на изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c%). Далее прогнозировалось влияние изменения уровня HbA1c% на частоту развития микрососудистых и макрососудистых осложнений СД 2 типа. На заключительном этапе оценки полезности сравниваемых схем терапии проводился расчет дополнительных лет жизни с поправкой на качество за весь период моделирования с учетом влияния осложнений СД 2 типа и их последствий.

Рис.1 Структура модели Маркова, применяемая при проведении анализа «затраты-полезность»



Препараты сравнения

В настоящем фармакоэкономическом исследовании рассматривались следующие схемы терапии:

1. Монотерапия метформином (2000 мг в сутки)
2. Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и линаглиптином (5 мг в сутки)
3. Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и ситаглиптином (100 мг в сутки)
4. Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и вилдаглиптином (100 мг в сутки)
5. Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и саксаглиптином (5 мг в сутки)
6. Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки), линаглиптином (5 мг в сутки) и глимепиридом (4 мг в сутки)
7. Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и глимепиридом (4 мг в сутки)
8. Комбинированная терапия пиоглитазоном (30 мг в сутки) и линаглиптином (5 мг в сутки)
9. Монотерапия пиоглитазоном (30 мг в сутки)

В настоящем исследовании препаратами сравнения являлись оригинальные препараты, т.к. они использовались в РКИ, по которым проводился анализ эффективности. Анализ минимизации затрат был проведен для следующих препаратов, входящих в состав сравниваемых схем: линаглиптин (Тражента®), ситаглиптин (Янвувия®), вилдаглиптин (Галвус®), саксаглиптин (Онглиза®), ситаглиптин в комбинации с метформином (Янумет®), вилдаглиптин в комбинации с метформином (Галвусмет®), глимепирид (Амарил®), метформин (Глюкофаж®) и пиоглитазон (Актос®).

Анализ эффективности

Для оценки эффективности сравниваемых схем терапии был проведен информационный поиск и отобран ряд исследований, в которых проводилось сравнение комбинированной терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и метформином с монотерапией метформином, а также препаратами сульфонилмочевины (на фоне терапии метформином) и тиазолидиндионом с добавлением линаглиптина или без него по их способности снижать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c%) и безопасности, связанной, главным образом, с частотой развития гипогликемических со-

стояний, а также влиянием на массу тела пациента. Продолжительность всех выбранных исследований составила 24 недели. Первичной конечной точкой исследований являлось изменение уровня HbA1c% к концу исследования. Эффективность и безопасность добавления линаглиптина к терапии метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем СД 2 изучались в исследовании, проведенном Taskinen MR, Rosenstock et al., (n=701) [7]. После 6 недель терапии метформином в дозах, превышающих 1500 мг в сутки, пациенты были рандомизированы в группы, получающие линаглиптин в дозе 5 мг в сутки (n = 524) или плацебо (n = 177) в дополнение к терапии метформином. Исходный уровень HbA1c% составлял в среднем 8,09% в группе линаглиптина и 8,02% в группе плацебо. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c% составило -0,49% и 0,15% для групп линаглиптина и плацебо, соответственно; для пациентов с исходным уровнем больше 9 – 0,95% в группе линаглиптина [7].

В исследовании, проведенном Charbonnel B, Karasik A, et al., (n=701) изучались эффективность и безопасность добавления ситаглиптина к терапии метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем СД 2 [8]. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки или плацебо в соотношении 1:2 в дополнение к терапии метформином в дозах, превышающих 1500 мг в сутки. Исходный уровень HbA1c% составлял в среднем 7,96% в группе ситаглиптина и 8,03% в группе плацебо. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c% составило -0,67% и -0,02% для групп ситаглиптина и плацебо, соответственно [8]. Аналогично предыдущим двум описанным исследованиям, комбинация вилдаглиптина с метформином, сравнивается с монотерапией метформином в работе Bosi E, Camisasca RP et al., (n=544) [9]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. В первых двух группах пациенты получали вилдаглиптин в дозах 50 и 100 мг в сутки (n=177 и 185, соответственно) в дополнение к терапии метформином. В 3 группе пациенты получали плацебо в дополнение к терапии метформином (n=182). Во всех группах суточные дозы метформина превышали 1500 мг. Исходный уровень HbA1c% составлял в среднем 8,4% в обеих группах вилдаглиптина и 8,3% в группе плацебо. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c% составило -0,5%, -0,9% и 0,20% для групп вилдаглиптина в дозах 50 и 100 мг в сутки и группы плацебо, соответственно [9].

Добавление саксаглиптина к терапии метформином оценивалось с позиции влияния на эффективность и безопасность в исследовании, проведенном DeFronzo RA, Hissa MN et al., (n=743) [10]. Пациенты были рандомизированы в 4 группы, получающие саксаглиптин в дозах 2,5; 5 и 10 мг в сутки или пла-



цебо в соотношении 1:1:1 в дополнение к терапии метформином (1500-2500 мг в сутки). Исходный уровень HbA1c% составлял в среднем 8,5% для всех групп. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c% составило -0,59%, -0,69%, -0,58% и 0,13% для групп саксаглиптина в дозах 2,5; 5; 10 мг в сутки и группы плацебо, соответственно [10].

Таким образом, иДПП-4 обладают сравнимой эффективностью, что подтверждается рядом клинических исследований [7,8,9,10]. Ввиду отсутствия данных о различиях в эффективности и безопасности линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина сравнение клинико-экономической эффективности различных иДПП-4 между собой проводили методом «минимизации затрат».

У пациентов с недостаточным гликемическим контролем изучалось воздействие добавления линаглиптина к терапии метформином и сульфонилмочевинной на эффективность и безопасность в исследовании, проведенном Owens DR, Swallow R et al., (n=1058) [11]. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие линаглиптин в дозе 5 мг в сутки (n = 792) или плацебо (n = 263) в дополнение к терапии метформином и глимепиридом. Исходный уровень HbA1c% составлял в среднем 8,14%. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c% составило -0,72% и -0,1% для групп линаглиптина и плацебо, соответственно [11].

В исследовании Gomis R, Espadero RM et al., (n=389) [12] была произведена оценка добавления линаглиптина к терапии тиазолидиндионом у пациентов с непереносимостью терапии метформином. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие линаглиптин в дозе 5 мг в сутки (n = 259) или плацебо (n = 130) в дополнение к терапии пиоглитазоном. Значения исходного уровня HbA1c% находились в диапазоне от 7,5% до 11% в обеих группах. К концу исследования среднее изменение уровня HbA1c% составило -1,06% и -0,56% для групп линаглиптина и плацебо, соответственно [12]. Для оценки экономической эффективности добавления линаглиптина к терапии метформином, терапии глимепиридом в комбинации с метформином и к терапии пиоглитазоном использовался метод «затраты-полезность». Результаты анализа эффективности, использованного для дальнейшего проведения анализа «затраты-полезность» представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анализа эффективности

Препарат	Среднее изменение уровня HbA1c% (%)	
метформин (монотерапия)	0,15	[7-10]
линаглиптин +метформин	-0,49	[7]
метформин+глимепирид	-0,1	[11]
линаглиптин +метформин+глимепирид	-0,72	[11]
пиоглитазон	-0,56	[12]
линаглиптин+пиоглитазон	-1,06	[12]

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

Для оценки влияния конечных точек исследований, использованных в анализе эффективности, на прогноз возникновения осложнений СД 2 типа использовались данные исследований UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [13].

В исследовании UKPDS 35 (средняя продолжительность наблюдения – 10 лет), 4585 пациентов были привлечены для оценки снижения рисков, связанных с уменьшением на 1% среднего уровня HbA1c%, с учетом влияния возможных факторов на момент постановки диагноза сахарного диабета 2 типа. Первичными конечными точками являлись смерть, связанная с диабетом или смерть по другой причине. Вторичные конечные точки связаны с возникновением инфаркта миокарда, инсульта, ампутаций и микрососудистых осложнений (преимущественно ретинопатии), а также сердечной недостаточности и катаракты [13].

Результаты исследования UKPDS 35, а также средняя частота возникновения конечных точек при базовых характеристиках пациентов, аналогичных наблюдаемым в исследованиях, описанных в анализе эффективности, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота осложнений СД 2 типа при исходном уровне HbA1c%, равном 8-9% по данным исследования UKPDS 35

Событие:	Снижение риска при уменьшении уровня HbA1c% на 1%	Частота событий на 1000 пациенто-лет*
Смерть, связанная с диабетом	21%	23,5
Смерть по другой причине	14%	8,3
Инсульт	12%	7,4
Инфаркт миокарда	14%	30
Сердечная недостаточность	16%	4,4
Ампутация	43%	4
Микрососудистые осложнения	37%	22,8
Катаракта	19%	6,9

* - при среднем уровне HbA1c% равном 8,4% и среднем возрасте 54 года

В настоящем исследовании также использованы значения снижения риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и стенокардии при уменьшении уровня HbA1c% на 1% из исследования, проведенного Khaw KT et al. (n=10232, 2,4% с СД), составляющие 23% и 14%, соответственно [15]. В связи с отсутствием долгосрочных данных по базовой средней частоте возникновения ИБС и стенокардии, было принято допущение о приравнивании их к частоте инфаркта миокарда. Таким образом, при среднем уровне HbA1c% равном 8,4% и среднем возрасте пациента 54 года, базовое количество случаев развития ИБС и стенокардии составило 30 событий на 1000 пациенто-лет. При изменении уровня HbA1c% на значения, отличные от 1%, значения частоты осложнений изменялись пропорционально изменению уровня HbA1c%.

Анализ влияния на осложнения показал, что добавление линаглиптина к терапии метформином приведет к предотвращению за 10 лет дополнительно (на 1000 пациентов): 32 смертельных исхода, 27 случаев инфаркта миокарда, 11 ампутаций и 6 инсультов, а добавление линаглиптина к терапии сульфонилмочевинной и метформином к предотвращению 31 смертельного исхода, 26 случаев инфаркта миокарда, 11 ампутаций и 6 инсультов. Аналогично, 25 смертельных исходов, 21 случай инфаркта миокарда, 9 ампутаций и 4 инсульта будут предотвращены при добавлении линаглиптина к терапии пиоглитазоном.

Оценка полезности

В анализе «затраты-полезность» для оценки полезности использовался инкрементальный показатель полезности, отображающий число сохраненных лет качественной жизни – QALY.

Для расчёта суммарного QALY на весь период моделирования были использованы показатели полезности для каждого из состояний, в котором пребывает пациент в течение одного годового цикла. Существование различного уровня полезности обусловлено возникновением у пациента осложнений сахарного диабета, каждое из которых приводит к определенному уменьшению QALY в год события и в последующие годы.

Для оценки общего качества жизни пациента с СД 2 типа, а также влияния на него возникших осложнений, увеличения массы тела, применялись значения полезности из расчёта на год терапии. Базовое значение QALY для пациентов с СД 2 типа, не имевших до вступления в исследование серьёзных микрососудистых и макрососудистых осложнений было принято за 0,82, по данным из исследования «Использование шкалы EQ-5D как предиктора исходов у пациентов с СД 2» (n=738) [17]. Возникновение осложнения или гипогликемического состояния, изменение массы тела или смерть пациента означало уменьшение QALY. В случае смерти значение QALY уменьшалось до 0 с года наступления события до конца периода моделирования. Возникновение осложнения означало серьёзную потерю в QALY в год события и равную или меньшую потерю каждый год после года события до конца периода моделирования (таблица 3).

Например, значение QALY для пациента, перенесшего инфаркт миокарда на 2 год терапии, при горизонте моделирования, равном 5 годам, на первый год терапии было равно 0,82. На второй год значение QALY уменьшилось на 0,055 и составляло 0,765. Каждый из последующих моделируемых лет, в связи с перенесенным инфарктом миокарда, значение QALY было уменьшено на 0,012, что составляло 0,808 QALY. Таким образом, за 5 лет качество жизни пациента было равно $0,82+0,765+0,808*3 = 4,009$ QALY.

Таблица 3. Значения уменьшения полезности при возникновении осложнений СД 2 типа

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

a - по данным исследования «Оценка значений полезности, связанных с состоянием здоровья у пациентов с СД2 на основе шкалы EQ-5D. (UKPDS 62)» [18]

b - по данным фармакоэкономического исследования «Затраты-эффективность аналогов инсулина для сахарного диабета.» [19]

c - из материалов «Методы экономической оценки программ здравоохранения.» [21]

d - использован усредненный показатель уменьшения полезности при почечной недостаточности (-0,0263) из «Модель оценки исходов у пациентов с СД 2: » [22] и невропатии (-0,024) из ФЭ исследования «Затраты – эффективность аналогов инсулина для сахарного диабета» [19].

Анализ затрат

Анализ затрат на терапию СД 2 типа был представлен расчетом прямых затрат на терапию СД 2 типа для каждой из сравниваемых схем терапии и включал в себя только затраты на терапию препаратами сравнения. Используемая по умолчанию информация о схемах дозирования препаратов получена из исследований, на основе которых был проведен анализ эффективности комбинированных схем терапии. Используемые в исследованиях режимы терапии соответствуют стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулинезависимом сахарном диабете (амбулаторному) от 18 января 2013 года [24], а также инструкциям по применению препаратов. Стоимость лекарственных средств (ЛС) рассчитывалась исходя из оптовых цен, предоставленных компанией IMS, по состоянию на 11 марта 2014 [25]. Данные расчета средней стоимости терапии 1 пациента препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии представлены в таблице 4.

Таблица 4. Данные расчета средней стоимости года терапии 1 пациента препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии

ЛС	Суточная доза, мг	Стоимость дня лечения, руб. (IMS, 03.14)	Стоимость года лечения (затраты на ЛС), руб.
Тражента	5	38	13 688
Янувия	100	58	21 105
Галвус	100	39	14 079
Онглиза	5	40	14 576
Янумет	100	60	21 835
Галвусмет	100	53	19 491
Глимепирид	4	33	11 984
Пиоглитазон	30	20	7 373
Метформин	2000	12	4 256

Анализ «затраты-полезность»

Ввиду того, что количество добавленных лет качественной жизни (QALY), обеспечиваемых применением схемы терапии, в состав которой входит линаглиптин, выше количества QALY, связанных с применением монотерапии метформинном, при более высоких затратах в группе линаглиптина, был рассчитан инкрементальный коэффициент «затраты - полезность» (ICUR - incremental cost-utility ratio), показывающий дополнительные затраты, необходимые для обеспечения 1 дополнительного QALY при сравнении двух разных методов лечения, по формуле:

$$ICUR = (Cost_1 - Cost_2) : (QALY_1 - QALY_2), \text{ где}$$

Cost₁, Cost₂ – прямые затраты,

QALY₁, QALY₂ – полезность для медицинских вмешательств 1 и 2, соответственно.

Рассчитанный «порог готовности платить» (ПГП) в РФ за 2013 год показывает, что если величина инкрементального коэффициента «затраты - полезность» (ICUR) за один QALY ниже 1 333500 руб., сравниваемая альтернатива является экономически эффективной [27].

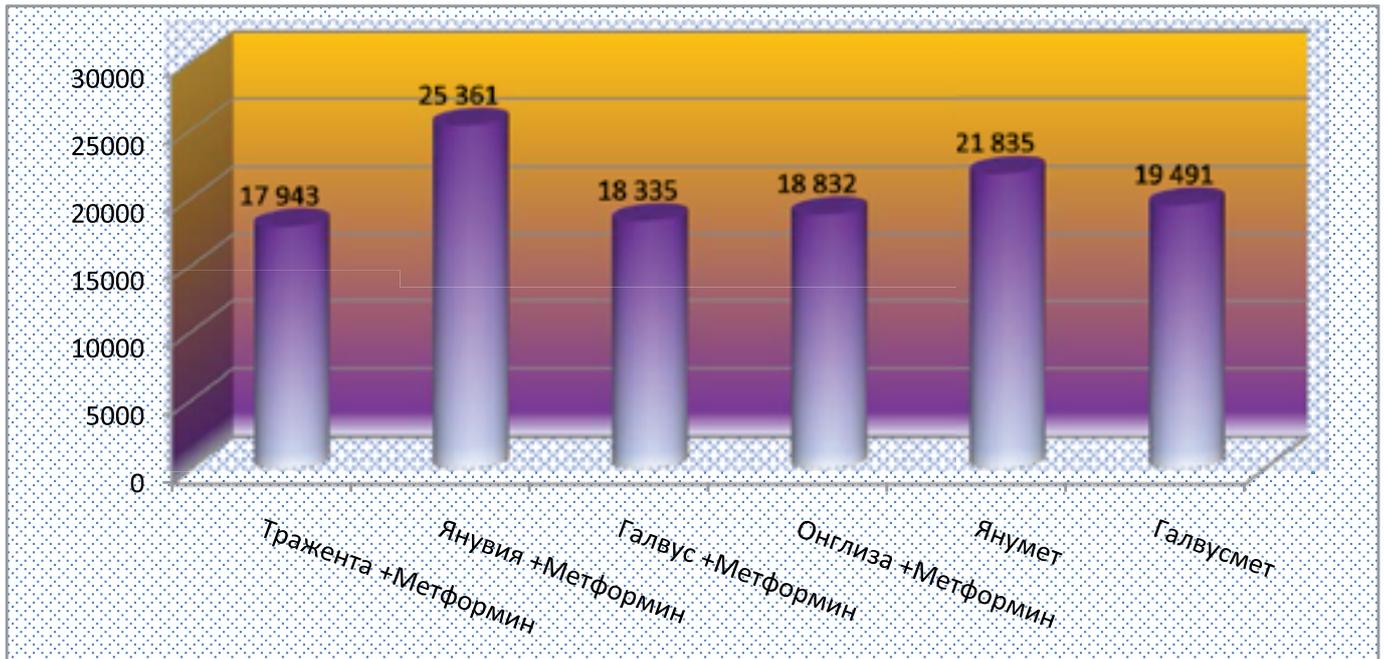
Результаты

Сравнение экономической эффективности применения иДПП-4 (анализ «минимизация затрат»)

Клинико-экономическая эффективность терапии препаратами Тражента®, Янувия®, Галвус® и Онглиза® в комбинации с метформинном, а также терапия препаратами Янумет® и Галвусмет® оценивались методом «минимизации затрат». Ввиду равных затрат на медицинские услуги для всех препаратов сравнения, в анализе учтены затраты только на ЛС.

Анализ «минимизации затрат» показал, что затраты на ЛС за год составили 17 943, 25 361, 18 335 и 18 832 руб. для терапии комбинациями метформина с препаратами Тражента®, Янувия®, Галвус® и Онглиза®, соответственно. Для терапии препаратами Янумет® и Галвусмет® затраты на ЛС составили 21 835 и 19 491 руб., соответственно. Результаты анализа «минимизации затрат» представлены на рисунке 2. Таким образом, затраты на терапию СД 2 типа минимальны при использовании препарата линаглиптин (Тражента®) в сравнении с остальными иДПП-4.

Рисунок 2. Стоимость года терапии ЛС, руб.



Экономическая эффективность добавления линаглиптина к терапии метформином, сульфонилмочевинной и тиазолидиндиолами (анализ «затраты-полезность»)

В ходе анализа эффективности было установлено, что добавление линаглиптина к терапии метформином приводит к увеличению суммарного QALY на 0,2187 за 10 лет (рисунок 3). Рассчитанный инкрементальный коэффициент «затраты - полезность» (ICUR) показал, что стоимость обеспечения 1 дополнительного года качественной жизни (QALY), при добавлении линаглиптина к терапии метформином, составила 475 885 руб. (табл. 5).

Анализ эффективности показал, что добавление линаглиптина к терапии метформином и глимепиридом приводит к приросту QALY на 0,2118 (рисунок 4), а при добавлении линаглиптина к терапии пиоглитазоном на 0,1708

(рисунок 5) за 10 лет. При этом, рассчитанный инкрементальный коэффициент «затраты - полезность» (ICUR) составил 491 236 руб. и 609 132 руб. за 1 дополнительный QALY при добавлении линаглиптина к схемам терапии, включающим глимепирид в комбинации с метформином и пиоглитазон, соответственно (табл. 5).

Таким образом, стоимость одного дополнительного QALY, полученного при добавлении линаглиптина к схемам терапии, включающим метформин (ICUR = 475 885 руб.), глимепирид в комбинации с метформином (ICUR = 491 236 руб.) и пиоглитазон (ICUR = 609 132 руб.) существенно ниже установленного уровня ППП в РФ, равного 1 333500 руб., соответственно добавление линаглиптина к рассматриваемым схемам терапии является экономически эффективным.

Рисунок 3. Результаты анализа затрат (а) и полезности (б) добавления линаглиптина к терапии метформином при 10-летнем горизонте моделирования.

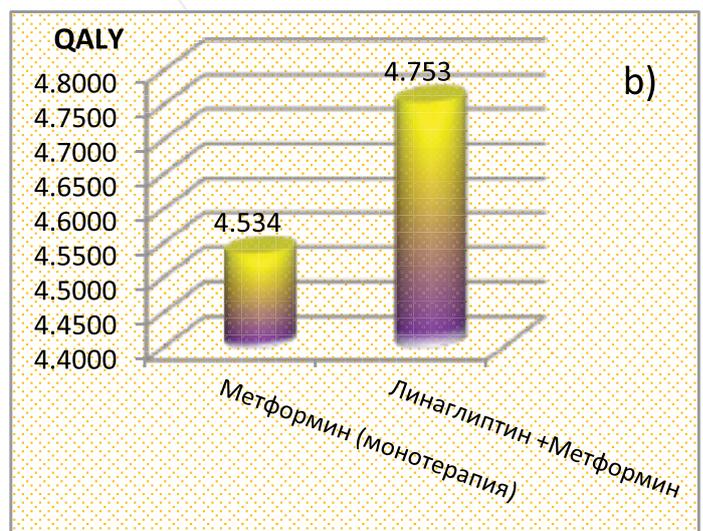
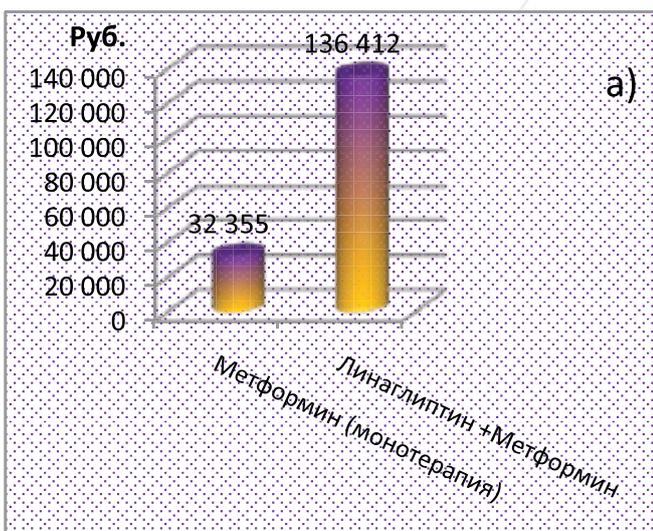


Рисунок 4. Результаты анализа затрат (а) и полезности (б) добавления линаглиптина к терапии метформином и глимепиридом при 10-летнем горизонте моделирования.

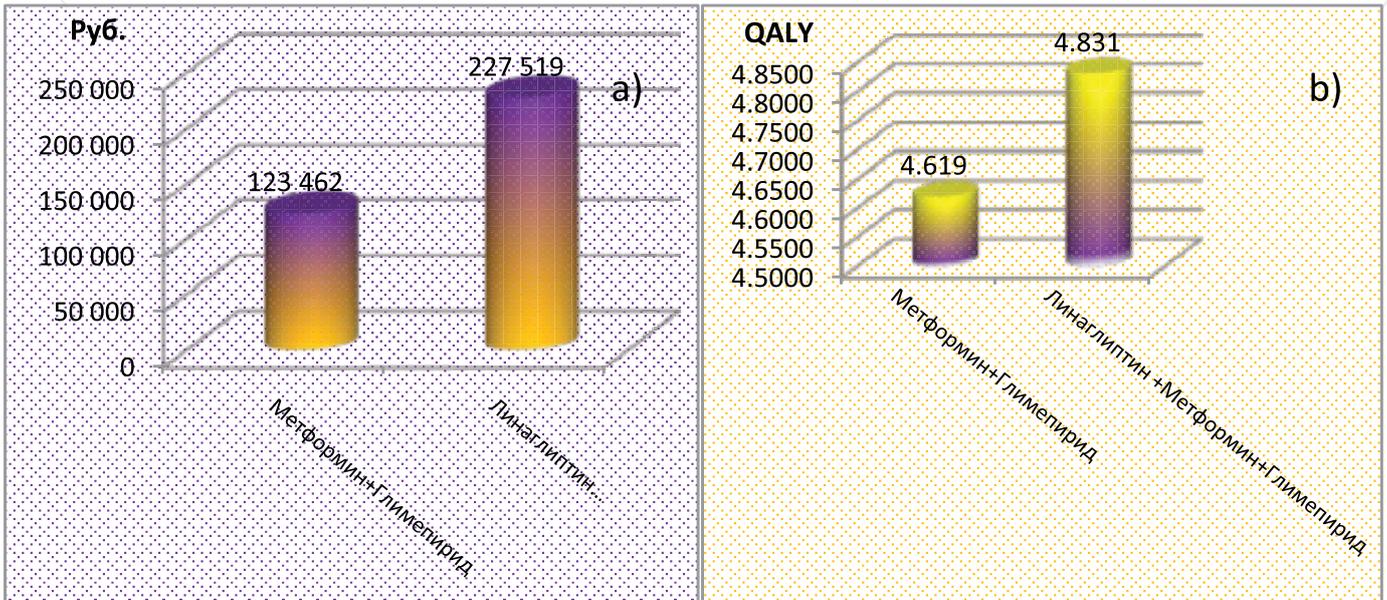


Рисунок 5. Результаты анализа затрат (а) и полезности (б) добавления линаглиптина к терапии пиоглитазоном при 10-летнем горизонте моделирования.

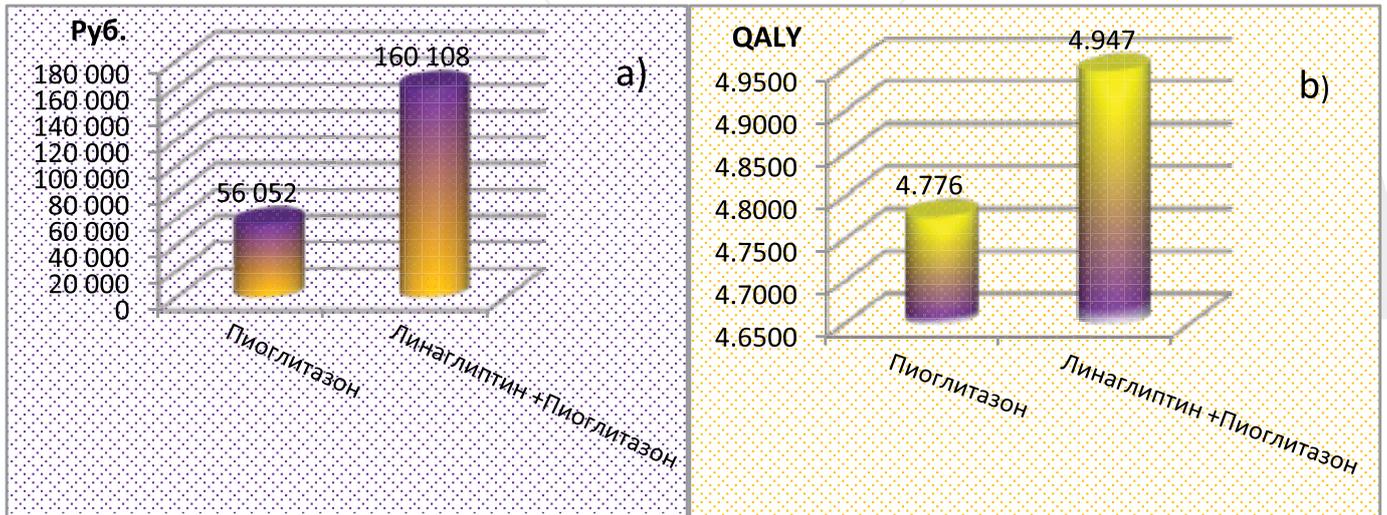


Таблица 5. Значения инкрементального коэффициента «затраты - полезность» (ICUR) для сравниваемых схем терапии, руб.

ICUR	Метформин (монотерапия)	ICUR	Метформин+Глимепирид	ICUR	Пиоглитазон
Линаглиптин+Метформин	475 884	Линаглиптин+Метформин+Глимепирид	491 235	Линаглиптин + Пиоглитазон	609 132

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 [29]. 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» был рассчитан по формуле:

$$BIA = S(1) - S(2), \text{ где}$$

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

S(1), S(2) – затраты на ЛС.

Для наглядного отображения результатов анализа был рассчитан экономи-

ческий эффект, полученный за год в результате перевода 100 пациентов с одного из ингибиторов ДПП-4 на линаглиптин.

Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств в системе здравоохранения при использовании линаглиптина вместо ситаглиптина, вилдаглиптина и саксаглиптина в размере 741732 руб. (29,25%), 39107 руб. (2,13%), 88817 руб. (4,72%), соответственно на 100 пациентов за 1 год. Экономия бюджета была достигнута за счет более низкой стоимости линаглиптина. Для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов моделирования был выполнен анализ чувствительности. Был выполнен 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 [30]. 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-полезность» устойчивы к изменению цены на линаглиптин более чем на 20%, что говорит о высокой степени достоверности модели.

Выводы

1. Моделирование результатов лечения пациентов, страдающих СД 2 типа, показало, что добавление препарата линаглиптин (Тражента®) к терапии метформином позволяет, за счет снижения уровня HbA1c% на 0,64%, дополнительно избежать 32 смертельных исхода, 27 случаев инфаркта миокарда, 11 ампутаций и 6 инсультов на 1000 пациентов за 10 лет. При добавлении линаглиптина к терапии глимепиридом в комбинации с метформином снижение уровня HbA1c% составляет 0,62%, что приведёт к предотвращению дополнительно 31 смертельного исхода, 26 случаев инфаркта миокарда, 11 ампутаций и 6 инсультов на 1000 пациентов за 10 лет. Добавление линаглиптина к терапии пиоглитазоном снижает уровень HbA1c% на 0,5% и позволяет дополнительно избежать 25 смертельных исходов, 21 случай инфаркта, 9 ампутаций и 4 инсульта на 1000 пациентов за 10 лет.

2. Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY, при добавлении линаглиптина к схемам терапии, включающим метформин, глимепирид в комбинации с метформином и пиоглитазоном, составляет 475 884, 491 236 и 609 132 руб., соответственно. С учетом рекомендованного для РФ порога «готовности платить» в 1 333 500 руб., применение линаглиптина для повышения качества жизни пациентов, страдающих СД 2 типа, в РФ является экономически оправданным.

3. Анализ экономической эффективности применения иДПП-4, показал, что затраты на лекарственные средства составили 17 943, 25 361, 18 335, 18 832, 21 835 и 19 491 руб. для комбинаций метформина с препаратами Тражента®, Янувия®, Галвус®, Онглиза® и терапии препаратами Янумет® и Галвусмет® соответственно за год терапии СД 2 типа. Таким образом, затраты на терапию СД 2 типа минимальны при использовании препарата линаглиптин (Тражента®) в сравнении с остальными иДПП-4.

4. Применение препарата линаглиптин сокращает расходы на лекарственные средства в системе здравоохранения за год при переводе 100 пациентов:

с ситаглиптина на линаглиптин - на 741 732 руб. (29,25%);

с вилдаглиптина на линаглиптин - на 39 107 руб. (2,13%);

с саксаглиптина на линаглиптин - на 88 817 руб. (4,72%).

Применение препарата линаглиптин (Тражента®) повышает качество жизни пациентов с СД 2 типа и является экономически эффективным при назначении в комбинации с метформином, глимепиридом и пиоглитазоном, а также сокращает затраты в системе здравоохранения в сравнении с другими иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин). Таким образом, схемы терапии, включающие линаглиптин, являются обоснованным выбором, приемлемым в рамках бюджетного здравоохранения с клинико-экономической точки зрения.

Литература:

- Sountsov Yu. I., Dedov I.: The State Register of Diabetic Patients – the main information system calculating and planning the state economic spending on Diabetes. *Saxarny Diabet* N2, 2005.
- IDF Diabetes Atlas 6th edition, 2013 update © International Diabetes Federation, 2013.
- 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.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 6-ое изд / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013 [Algoritmy` specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol`ny`m saxarny`m diabetom, 6-oe izd / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj. M., 2013].
- 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.
- 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 Feb; 34 Suppl 2:S91-5.
- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 65–74.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2638–43.

- Bosi E, Camisasca RP, Collober C et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):890-5. Epub 2007 Feb 2.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ et al. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes on Metformin Alone. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1649-55.
- Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011; 28: 1352–1361.
- Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 653–661.
- 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* 321:405–412, 2000.
- 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* 281:2005–2012, 1999.
- 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.
- De Fronzo RA: Pathogenesis of type 2 diabetes: implications for metformin. *Drugs* 58, 29–30, 1999.
- 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 Jan;47(1):61-8.
- 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 Jul-Aug;22(4)
- Chris G. Cameron MSc, Heather A. Bennett BPharm PhD. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus *CMAJ* February 17, 2009 vol. 180, 4
- Patrick W. Sullivan, PhD and Vahram Ghushchyan, PhD. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26(4): 410–420.
- 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.
- 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 Oct;47(10):1747-59.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline (2006) - CG43 Obesity: full guideline, section 6 - health economics. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43FullGuideline6v.pdf>
- Приказ МЗ РФ «Стандарт медицинской помощи больным с сахарным диабетом» от 18 января 2013 года [Prikaz MZ RF «Standart medicinskoj pomoshhi bol`ny`m s saxarny`m diabetom» ot 18 yanvarya 2013 goda]. 2015. *IMS Health*, 2014 г., <http://www.imshealth.com>
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: МИА, 2011. 352 с. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Arinina E.E. *Farmakoe`konomika saxarnogo diabeta vtorogo tipa.* M.: MIA, 2011. 352 s.]
- Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ// Фармакоэкономика.- No1 – 2011. С.7-12 [Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Nguen T. *Opređenje «poroga gotovnosti platit`» v Rossii, v Evropejskix stranax i v stranax SNG// Farmakoe`konomika.*- No1 – 2011. S.7-12].
- Ягудина Р. И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований// Фармакоэкономика.- No2 – 2012. С.9-12 [Yagudina R. I., Sorokovikov I.V. *Metodologiya provedeniya analiza «zatraty`-poleznost`» pri provedenii farmakoe`konomicheskix issledovaniy// Farmakoe`konomika.*- No2 – 2012. S.9-12]
- Методические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина. М. 2011 [Metodicheskie osnovy` farmakoe`konomicheskogo analiza / R.U. Xabrieve, A.Yu. Kulikov, E.E. Arinina. M. 2011].
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях// Фармакоэкономика. 2010; N4: с.8-12 [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Novikov I.V. *Sovremennaya metodologiya analiza chuvstvitel`nosti v farmakoe`konomicheskix issledovaniyax.*// *Farmakoe`konomika.* 2010; N4: с.8-12].
- Бахтеева Ф.Р., Гречушкина В.Н., Федотова Е.А. Распространенность сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте // Бюллетень медицинских Интернет-конференций, Vol. 3, 2013. — С. 147—148 [Baxteeva F.R., Grechushkina V.N., Fedotova E.A. *Rasprostranennost` saxarnogo diabeta 2 tipa s manifestaciej zabollevaniya v molodom vozraste* // *Byulleten` medicinskix Internet-konferencij*, Vol. 3, 2013. — S. 147—148].