

Клинико-экономическая эффективность применения препарата дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях здравоохранения Российской Федерации

Зырянов С. К.¹, Дьяков И. Н.^{2,3}

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

³ — Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Аннотация. *Цель.* Оценить фармакоэкономическую эффективность применения дапаглифлозина для интенсификации гипогликемической терапии — в сравнении с добавлением к терапии препарата группы ингибиторов дипептидил пептидазы 4 типа (иДПП-4) или базального инсулина. *Материалы и методы.* Анализ влияния на бюджет проводился ретроспективно с использованием опубликованных данных клинических исследований. Оценку проводили согласно 2 сценариям интенсификации терапии пациентов с сахарного диабета 2-го типа (СД2): при помощи дапаглифлозина в сравнении с иДПП-4 (сценарий № 1) или при помощи дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами (сценарий № 2). При этом в первом сценарии учитывались как прямые, так и непрямые затраты, во втором — только прямые затраты. *Результаты.* Анализ влияния на бюджет показал, что при использовании дапаглифлозина в сравнении с препаратами класса иДПП-4 возможно достичь снижения общих затрат уже на 2-м году терапии, при этом за 5 лет экономия составит 19,4-24,2 % или 21 985-29 123 руб. на 1 пациента. У пациентов, ранее не получавших инсулины, при одинаковой эффективности в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина применение дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами позволяет снизить затраты на лекарственную терапию на 9,3 % или на 3 566 руб. в год. При использовании в качестве критерия эффективности комбинированной «суррогатной» конечной точки снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела, интенсификация терапии с применением дапаглифлозина является доминантной схемой: большее количество пациентов достигает конечной точки на дапаглифлозине по сравнению с базальным инсулином (57 и 37 % соответственно), при этом прямые затраты, ассоциированные с применением дапаглифлозина, меньше на 9,3 % или 1 763 руб. за 180 дней. *Заключение.* Применение дапаглифлозина для интенсификации терапии у пациентов с СД2 является экономически обоснованным. С точки зрения фармакоэкономики схемы терапии, включающие дапаглифлозин, доминируют над схемами терапии сравнения. Дапаглифлозин может быть рекомендован для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения, формулярные перечни медицинских организаций.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; дапаглифлозин; анализ влияния на бюджет; интенсификация гипогликемической терапии; сахарный диабет

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая эффективность применения препарата дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях здравоохранения Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.23-32. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-23-32

Clinical and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type 2 diabetes mellitus in Russian health care conditions

Zyryanov SK¹, Dyakov IN^{2,3}

¹ — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

² — Federal State Budget Scientific Institution I.I. Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow

³ — Autonomous non-profit organization "Scientific and Practical Center for the Study of the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics", Moscow

Abstract. *Purpose.* To evaluate pharmacoeconomic efficiency of dapagliflozin application for intensification of hypoglycemic therapy — in comparison with addition to therapy of group of inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4) or basal insulin. *Materials and methods.* Budget impact analysis was done retrospectively using published clinical research data. The evaluation

was carried out according to 2 scenarios of intensification of therapy of patients with diabetes mellitus: using dapagliflozine in comparison with iDP-4 (scenario No. 1) or using dapagliflozine in comparison with basal insulins (scenario No. 2). In the first scenario, both direct and indirect costs were taken into account, and in the second scenario, only direct costs were taken into account. *Results.* The analysis of influence on the budget showed that when using a dapagliflozin in comparison with medicines of class IDPP-4 it is possible to reach decrease in the total costs on the 2nd year of therapy, at the same time in 5 years economy will make 19.4-24.2 % or 21,985-29,123 rub per 1 patient. In patients who have not previously received insulin, with the same effectiveness in reducing the level of glycated hemoglobin, the use of dapagliflozin in comparison with basal insulin reduces the cost of drug therapy by 9.3 % or by 3,566 rubles per year. If combined «surrogate» endpoint is used as an efficiency criterion, reduction of glycated hemoglobin level and body weight, intensification of therapy using dapagliflozin is dominant scheme: More patients reach the end point on dapagliflozine compared to basal insulin (57 and 37 % respectively), with direct costs associated with using dapagliflozine less by 9.3 % or 1,763 rubles in 180 days. *Conclusion.* The use of dapagliflozin to intensify therapy in patients with diabetes mellitus is economically viable. From the point of view of pharmacoeconomics, therapy schemes involving dapagliflozin dominate comparison therapy schemes. Dapagliflozin can be recommended for inclusion in medical care standards, drug programs, and formula lists of medical organizations.

Keywords: clinical and economic analysis; dapagliflozin; budget impact analysis; intensification of hypoglycemic therapy; diabetes mellitus

For citations:

Zyryanov SK, Dyakov IN. Clinical and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type 2 diabetes mellitus in Russian health care conditions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:23—32. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-23-32

Введение

Прогрессирующее снижение продукции инсулина, а также нарастание инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) обуславливает необходимость интенсификации гипогликемической терапии [1]. В соответствии с российскими рекомендациями по терапии СД2 [1], на первом этапе обычно назначаются пероральные препараты в режиме монотерапии, при неудовлетворительном контроле следующим этапом является комбинированная терапия — двойная или тройная; при этом многим пациентам в дальнейшем требуется назначение инсулинов для достижения рекомендуемых уровней гликемического контроля [2], что на первом этапе заключается в назначении инсулина длительного действия. В соответствии с данными российского регистра СД около половины пациентов СД2, получающих инсулиновую терапию, продолжают принимать пероральные гипогликемические препараты [2] преимущественно препараты сульфонилмочевины и метформин [2].

На настоящий момент в российских [1] и зарубежных [3] руководствах стратегия выбора сахароснижающих препаратов (ССП), в том числе при интенсификации инсулинотерапии, базируется на принципах персонализации выбора. Согласно этим алгоритмам, препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортёра типа 2 (иНГЛТ-2) являются приоритетными при многих сопутствующих заболеваниях, в том числе у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, с высоким риском гипогликемий, с хронической болезнью почек (ХБП), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1].

Кроме того, в настоящий момент у лиц, получающих в составе комбинированной терапии инсулин,

возможно продолжение интенсификации лечения посредством присоединения других сахароснижающих препаратов, в том числе и препаратов группы иНГЛТ-2, в частности, дапаглифлозина (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации).

При выборе различных комбинаций необходимо также учитывать рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов [1, 4].

Последние исследования [5—7] препаратов группы иНГЛТ-2 по оценке сердечно-сосудистых исходов, проведённые в том числе и с использованием дапаглифлозина (DECLARE-TIMI-58 [7]), показали снижение количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД2.

В проведённых метаанализах по результатам этих исследований [8, 9] было показано, что иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо снижают риск серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (86,9 против 99,6 случаев на 1 000 пациентов-лет, отношение рисков (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,83-0,96), а также и комбинированную конечную точку, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (48,2 против 65,6 случаев на 1 000 пациентов-лет, ОР 0,77; 95 % ДИ 0,71-0,84).

Более того, недавно опубликованное исследование DAPA-HF [10] показало, что применение дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF) показало снижение относительного риска ухудшения течения сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти, а также смертности от всех причин у пациентов как с СД2, так и без него.

Таким образом, первый зарегистрированный в России препарат группы иНГЛТ-2 — дапаглифлозин —

имеет доказательную базу, включающую данные о его эффективности в качестве монотерапии, двойной и тройной терапии [11], с доказанными сердечно-сосудистыми эффектами [7, 10]. Кроме возможности применения его в составе различных комбинаций с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) дапаглифлозин был исследован и в режиме комбинированного применения с инсулинами [12, 13].

В этой связи представляется интересным оценить фармакоэкономическую эффективность применения дапаглифлозина в различных этапах интенсификации терапии СД2, которые являются наиболее ресурсоёмкими с точки зрения затрат и распространённости использования в РФ:

- в сравнении с добавлением к терапии препаратов группы иДПП-4;
- в сравнении с добавлением к терапии базального инсулина.

Материалы и методы

Сценарий 1: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина в сравнении с иДПП-4

Для оценки экономического эффекта в сценарии сравнения дапаглифлозина с препаратами класса иДПП-4 учитывали следующие виды затрат:

- прямые лекарственные затраты на сравниваемые препараты;
- прямые затраты на лечение нежелательных явлений;
- не прямые затраты на оплату временной нетрудоспособности;
- объём недополученного ВВП за период нетрудоспособности;
- объём недополученного ВВП в результате смерти пациентов.

Стоимость лекарственной терапии рассчитана на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень ЖНВЛП (табл. 3). Согласно данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом средняя продолжительность терапии с применением препаратов класса иНГЛТ-2 составляет 1 год, иДПП-4 — 1,6 года, при этом в анализе учитывалась стоимость только 1 года лекарственной терапии с использованием дапаглифлозина и препаратов класса иДПП-4.

Данные о частоте нежелательных явлений были взяты из исследования CVD-REAL Nordic [14] (табл. 1).

Затраты на терапию нежелательных явлений рассчитывали исходя из стоимости законченного случая согласно ТФОМС по г. Москва за 2018 г. (табл. 2). В связи с тем, что в тарифах ТФОМС в отношении стоимости ХСН имеется 2 тарифа, а именно тариф, содержащий «гипертоническую болезнь, артериаль-

ную гипертонию, с сердечной недостаточностью и ХПН», и второй тариф «сердечная недостаточность застойного характера», стоимость госпитализации по поводу сердечной недостаточности рассчитывали как среднее значение между стоимостью терапии по этим двум тарифам. Стоимость терапии фибрилляции и мерцания предсердий рассчитывали как среднее значение законченного случая лечения с оперативным вмешательством и без него. Прямые затраты на коррекцию нежелательных явлений учитывались в течение первого года терапии, что соответствовало среднему значению периода наблюдения в исследовании CVD-REAL Nordic.

Таблица 1

Частота нежелательных явлений при лечении пациентов с СД2 с использованием дапаглифлозина и препаратов класса иДПП-4 согласно данным CVD-REAL Nordic [14]

Нежелательные явления	Частота событий на 100 пациенто/лет	
	Дапаглифлозин (Форсига)	иДПП-4
Сердечно-сосудистая смертность	0,4	0,53
Инфаркт миокарда нефатальный	0,91	1,02
Инсульт нефатальный	0,72	0,9
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	0,99	1,57
Фибрилляция предсердий	1,47	1,58
Тяжёлая гипогликемия	0,95	1,01
Общая смертность	1,03	1,75

Таблица 2

Стоимость терапии нежелательных явлений

Нежелательное явление	Стоимость одного случая, руб.	Среднее значение, руб.
Инсульт	93 321,38	-
Инфаркт миокарда	84 049,07	-
Сердечная недостаточность застойного характера	52 097,71	45 941,86
Гипертоническая болезнь, артериальная гипертония с сердечной недостаточностью и ХПН	39 786,00	
Фибрилляция и мерцание предсердий	42 000,00	121 000,00
Фибрилляция и мерцание предсердий (с оперативным пособием)	200 000,00	
Кома при сахарном диабете (гипергликемическая, гипогликемическая, кетоацидотическая)	24 914,22	-

При оценке не прямых затрат учитывали затраты на оплату нетрудоспособности и недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) из-за невыхода сотрудника на работу по причине болезни или смерти. Длительность нетрудоспособности при оцениваемых нежелательных явлениях, принятая в расчётах, была определена в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения от 21.08.2000 г. № 2510/9362-34 и Фонда социального страхования Российской Федерации от 21.08.2000 г. № 02-08/10-1977П. Согласно данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом наибольшая распространённость СД2 наблюдается в возрастных группах от 55 до 75 лет как у мужчин, так и женщин (64 и 60,9 % соответственно). При проведении расчётов было сделано допущение, что пациенты сохраняют экономическую активность в течение 5 лет. Стоимость 1 дня оплаты нетрудоспособности составила 1 438 руб. при средней месячной заработной плате за 2018 г. 43 724 руб. [15]. Размер недополученного ВВП за 1 сутки на 2018 г. составляет 3 735 руб.

Анализ влияния на бюджет рассчитывали на 1 пациента для горизонтов исследования 1 год, 2 года, 3 года и 5 лет.

Препараты, оцениваемые в анализе, входят в перечень ЖНВЛП, при проведении расчётов использовали зарегистрированные цены на препараты согласно Государственному реестру предельных отпускных цен с 10 % НДС и 12 % средней торговой надбавкой по России.

Сценарий 2: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина или базального инсулина

Оценка экономического эффекта второго сценария: интенсификации терапии с использованием добавления дапаглифлозина либо базального инсулина.

Современная структура лечения пациентов СД2 в РФ [16] показывает, что 46,75 % пациентов получают монотерапию (вероятнее всего метформином), 25,61 % получают 2-компонентную терапию ПССП и 10,83 % пациентов получают ПССП в комбинации с инсулинами. Крайне редкое (<0,01 %) применение препаратов иНГЛТ-2 говорит о том, что в условиях необходимости интенсификации пациентов, находящихся на 2-компонентной терапии, врачи не используют возможность добавления иНГЛТ-2, предпочитая использовать инсулины. Возможной причиной данного решения может быть большая доступность базальных инсулинов в связи с программами государственного возмещения. В этой связи проведение фармакоэкономического анализа применения дапаглифлозина в сравнении с базальным инсулином представляет большое практическое значение.

С целью упрощения расчётов для проведения анализа в рамках данной работы моделировалась клиническая ситуация, в которой пациенты СД2 полу-

чали метформин и какие-либо другие пероральные сахароснижающие препараты, и не получали базальные инсулины или дапаглифлозином. В связи с тем, что «другие сахароснижающие препараты» получали пациенты обеих групп, мы пренебрегли стоимостью данных компонентов.

Фармакоэкономический эффект рассчитывали для применения препаратов из расчёта на 1 пациента. При интенсификации дапаглифлозин добавлялся к терапии в дозе 10 мг/сут [11]; суточную дозу базального инсулина определяли на средне-суточных дозировках инсулинов, рекомендованных ВОЗ [17]. Анализ чувствительности проводили в отношении изменения суточной дозы базальных инсулинов: 40 МЕ ± 10 % (36-44 МЕ).

Анализ «затраты-эффективность» (англ. *cost-effectiveness analysis*, CEA) проводили в отношении двух критериев эффективности:

- первичной конечной точки — снижения уровня гликированного гемоглобина;
- комбинированной конечной точки — одновременного снижения уровня гликированного гемоглобина и массы тела.

В отношении первичной конечной точки (снижение уровня гликированного гемоглобина), принимая равную эффективность сравниваемых медицинских вмешательств, проводили анализ минимизации затрат, при котором определяли показатель минимизации затрат (англ. *cost-minimisation ratio*, CMR), рассчитываемый по формуле:

$$CMR = DC_1 - DC_2$$

где CMR — показатель минимизации затрат;
 DC_1 и DC_2 — прямые затраты на сравниваемые медицинские технологии.

Для анализа фармакоэкономической эффективности комбинированной конечной точки проводили анализ «затраты-эффективность» с определением показателя отношения затрат и эффективности (англ. *cost-effectiveness ratio*, CER), рассчитываемого по формуле:

$$CER = DC \div Ef$$

где DC — прямые затраты;
 Ef — значение эффективности.

Горизонт исследования составил 1 год (52 недели) при анализе минимизации затрат и 6 месяцев (180 суток) для анализа «затраты-эффективность».

При оценке затрат на базальные инсулины учитывали стоимость 3 доступных в настоящее время препаратов: инсулина гларгин (оригинальный и дженерик), инсулина детемир и инсулина деглудек с учётом их доли в общей популяции. Согласно данным Дедова И.И. и соавт. (2017 г.) [2] Лантус

Таблица 3

Препараты, включённые в исследование

МНН	Торговое наименование	Упаковка	Зарегистрированная предельная отпускная цена упаковки, руб.	Стоимость с НДС и ТН, руб.
Базальные инсулины				
Инсулин гларгин	Лантус Солостар	3 мл по 100 МЕ/мл, №5	3 203,09	3 946,21
Инсулин гларгин	Туджео Солостар	1,5 мл по 300 МЕ/мл, №3	2 558,33	3 151,86
Инсулин детемир	Левемир Флекс Пен	3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2 263,68	2 788,85
Инсулин деглудек	Тресиба Флекс Тач	3 мл по 100 МЕ/мл, №5	3 762,43	4 635,31
Ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы типа 2				
Дапаглифлозин	Форсига	10 мг №30	2 040,00	2513,28
Ингибитор дипептидил пептидазы				
Вилдаглиптин	Галвус	50 мг №28	647,45	797,66
Ситаглиптин	Кселевия	100 мг №28	1 266,44	1 560,25
Саксаглиптин	Онглиза	5 мг №30	1 589,70	1 958,51
Алоглиптин	Випидия	25 мг №28	1 038,00	1 278,82
Метформин				
Метформин	Глюкофаж лонг	500 мг №60	280,14	345,13

Примечания: НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговая надбавка.

СолоСтар занимал 52 % рынка, Туджео СолоСтар — 14 %, Левемир Флекс Пен — 33 %, Тресиба Флекс Тач — 1 %. Рассчитанная средневзвешенная стоимость 1 МЕ базального инсулина составила 2,34 руб.

Результаты

Сценарий 1: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина в сравнении с иДПП-4

Препараты иНГЛТ-2 и иДПП-4 представляют собой 2 класса препаратов, разрешённых к применению в терапии пациентов СД2. Следует отметить, что для иНГЛТ-2 доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [6, 18, 19], в то время как для препаратов группы иДПП-4 было показано от-

сутствие значительного положительного эффекта на сердечно-сосудистые исходы [20—22].

Следует отметить, что хроническая сердечная недостаточность представляет собой ведущую причину смертности пациентов с СД2 в РФ и составляет 28,6 % от 98 653 пациентов, умерших от СД2 в РФ в 2017 году [2]. В этой связи применение дапаглифлозина, может оказать значимый экономический эффект в среднесрочной и долгосрочной перспективе за счёт сохранения жизни экономически активного населения.

Для оценки величины этого эффекта проводили сравнительную фармакоэкономическую оценку эффективности применения дапаглифлозина в сравнении с препаратами класса иДПП-4 с учётом прямых и непрямых затрат.

Таблица 4

Суммарные затраты за 1-й год при лечении пациентов с СД2 дапаглифлозином и препаратами класса иДПП-4 (на одного пациента)

Лекарственный препарат	Лекарственные затраты, руб.	Затраты на лечение нежелательных явлений, руб.	Оплата временной нетрудоспособности по причине болезни, руб.	Недополученный ВВП в результате невыхода на работу по причине болезни, руб.	Недополученный ВВП в результате смерти пациента, руб.	Суммарно, руб.
Дапаглифлозин	30 494	3 907	2 623	6 815	4 751	48 591
Вилдаглиптин	20 739	4 582	3 169	8 234	8 073	44 797
Ситаглиптин	20 283	4 582	3 169	8 234	8 073	44 341
Саксаглиптин	23 763	4 582	3 169	8 234	8 073	47 821
Алоглиптин	16 625	4 582	3 169	8 234	8 073	40 683

Ниже приведены результаты определения стоимости болезни на группу 1 000 человек для периодов 1 год, 2 года, 3 года и 5 лет (табл. 5, и рис. 1).

Таблица 5

Результаты анализа влияния на бюджет (расчёт на одного пациента для горизонтов 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет)

Препараты	Стоимость болезни, руб.			
	1 год	2 года	3 года	5 лет
Дапаглифлозин	48 591	62 845	72 348	91 354
Вилдаглиптин	44 797	69 016	85 162	117 453
Ситаглиптин	44 341	68 560	84 706	116 997
Саксаглиптин	47 821	72 040	88 186	120 477
Алоглиптин	40 683	64 901	81 047	113 339
иДПП4 (среднее)	44 411	68 629	84 775	117 067

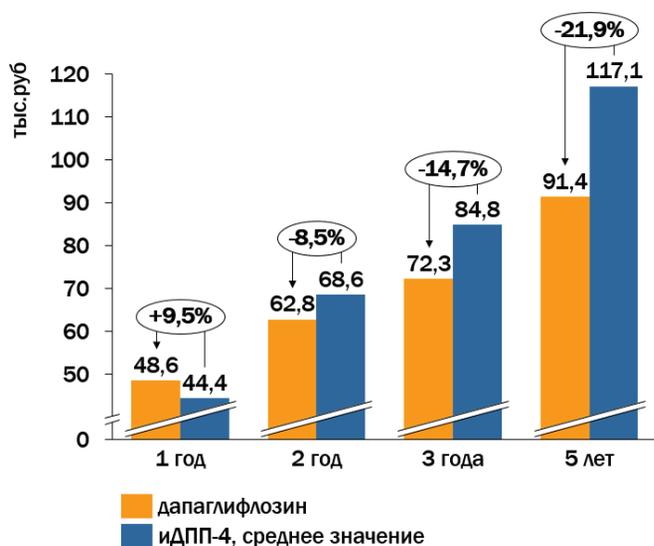


Рис. 1. Результаты анализа влияния на бюджет (расчёт на одного пациента для горизонтов 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет)

Как видно из приведённых данных, в результате снижения смертности суммарные затраты при использовании дапаглифлозина будут на 19,4-24,2 % ниже (в зависимости от препарата сравнения, среднее значение 22,0 %), чем при использовании терапии препаратами класса иДПП-4, что позволит сэкономить порядка 21 985-29 123 руб. за 5 лет на одного пациента (среднее значение — 25 713 руб.). Снижение затрат в течение 2-5 лет анализа обусловлено тем, что риск смерти по всем причинам в течение первого года в случае применения дапаглифлозина меньше в сравнении иДПП-4, что приводит к меньшим потерям от недополученного ВПП в долгосрочной перспективе.

Сценарий 2: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина или базального инсулина

Оценка экономического эффекта интенсификации терапии за счёт добавления дапаглифлозина либо базального инсулина к метформину, у пациентов с СД2, ранее не получавших базальные инсулины, показала, что утилитарная стоимость лечения с использованием базального инсулина составила 38 248 000 рублей, с использованием дапаглифлозина — 34 682 000 руб. Таким образом, в сравнении с использованием дапаглифлозина интенсификация сахароснижающей терапии с использованием базального инсулина приводит к дополнительным расходам в размере 3 566 000 руб., или +10,3 % стоимости схемы интенсификации с применением дапаглифлозина (см. рис. 2, результат расчёта при суточной дозе базальных инсулинов 40 МЕ с учётом различных компонентов затрат).

Поскольку суточная доза базальных инсулинов варьирует в зависимости от степени гликемического контроля у пациента, был проведён анализ чувствительности в отношении суточной дозы базальных

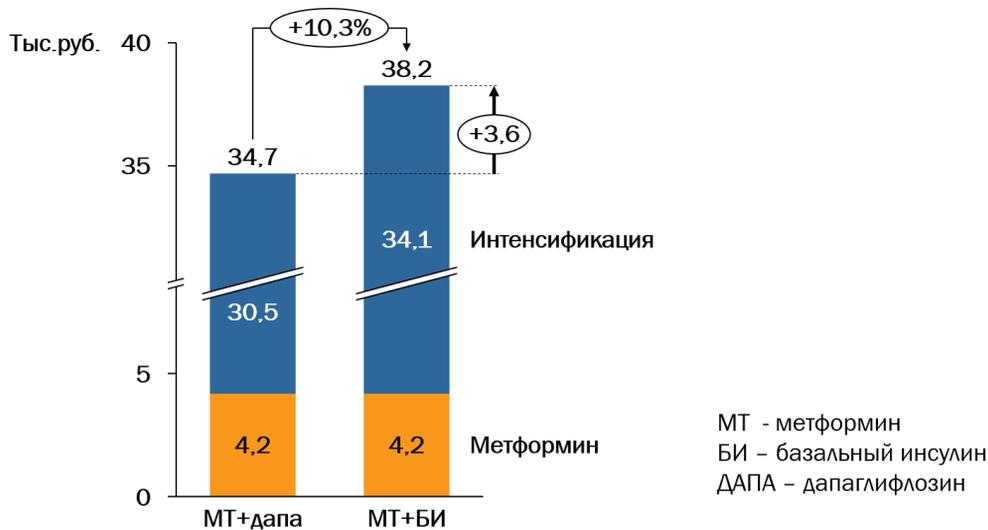


Рис. 2. Затраты на 1 пациента за 52-недельный курс терапии при суточной дозе базального инсулина 40 МЕ

инсулинов с учётом изменения дозы в интервале $\pm 10\%$ исходного значения. Для каждой точки в анализе чувствительности также оценивали минимизацию затрат, поскольку в отношении первичной конечной точки — снижения уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} , сравниваемые схемы терапии показали сопоставимую эффективность (табл. 6).

Как видно из приведённых данных, интенсификация терапии с использованием дапаглифлозина позволяет снизить затраты на лечение СД2 на 3 566 руб. (или на 9,32 %). Как показал анализ чувствительности, при изменении суточной дозировки в интервале $\pm 10\%$ экономическая выгодность дапаглифлозина сохраняется. При этом увеличение дозы базального инсулина более 10 % будет сопровождаться ещё большей экономической эффективностью схемы интенсификации с применением дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами.

В рандомизированных клинических исследованиях при оценке эффективности гипогликемических препаратов в качестве первичной конечной точки использу-

ют показатель HbA_{1c} . В то же время одним из наиболее частых побочных эффектов инсулинотерапии является увеличение массы тела пациента, что приводит к дополнительному снижению качества жизни и повышению риска сердечно-сосудистых событий. Согласно данным *Kostev K, et al.* (2017 г.) [23] в отношении снижения уровня HbA_{1c} добавление дапаглифлозина и базальных инсулинов к комбинации препаратов сульфонилмочевины и метформина показало одинаковую эффективность. В то же время значительно больше пациентов, получавших дапаглифлозин в сравнении с пациентами, получавшими базальный инсулин, достигли комбинированной конечной точки — одновременного снижения уровня HbA_{1c} и массы тела — 57 и 30 % соответственно. Результаты анализа «затраты-эффективность» приведены ниже (табл. 7). Поскольку данные по достижению конечной точки были получены за 6 месяцев, рассчитывали затраты на 180 суток терапии. Ниже в табл. 8 также приведены результаты анализа чувствительности при изменении суточной дозы базальных инсулинов 40 МЕ в интервале $\pm 10\%$.

Таблица 6

Анализ чувствительности затрат на терапию при интенсификации лечения посредством добавления дапаглифлозина либо базальных инсулинов в зависимости от суточной дозы инсулина

Группа сравнения	Затраты в сравниваемых группах при разной суточной дозе базальных инсулинов, руб.				
	36 МЕ (-10 %)	38 МЕ (-5 %)	40 МЕ	42 МЕ (+5 %)	44 МЕ (+10 %)
МТ + ДАПА	34 682				
МТ + БИ	34 842	36 545	38 248	39 951	41 654
CMR, руб.	-160	-1 863	-3 566	-5 269	-6 972
CMR, %	-0,46	-5,10	-9,32	-13,19	-16,74

Примечания: МТ — метформин; БИ — базальный инсулин; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 7

Клинико-экономическая эффективность сравниваемых режимов терапии в отношении суррогатной конечной точки при суточной дозе базального инсулина 40 МЕ для периода 180 суток

Группа сравнения	Процент пациентов, достигших комбинированную конечную точку	Затраты на лечение 1 пациента за 180 суток, руб.	CER, руб.	Δ CER, руб.	Δ CER, %
МТ + ДАПА	57,0 %	17 150	30 089	-32 957	-52,3
МТ + БИ	30,0 %	18 914	63 046	-32 957	-52,3

Примечания: CER — показатель отношения затрат и эффективности; МТ — метформин; БИ — базальный инсулин; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 8

Анализ чувствительности в отношении показателя CER при изменении суточной дозы базального инсулина 40 МЕ

Доза базальных инсулинов	Δ CER, руб.	Δ CER, %
36 МЕ	-27 344	-47,6
38 МЕ	-30 151	-50,1
40 МЕ	-32 957	-52,3
42 МЕ	-35 765	-54,3
44 МЕ	-38 572	-56,2

Примечания: МЕ — международные единицы; CER — показатель отношения затрат и эффективности.

Обсуждение

Результаты анализа данных реальной клинической практики, проведённые в условиях исследования CVD-REAL Nordic, показали, что применение дапаглифлозина ассоциируется с более низким риском возникновения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (MACE), госпитализации по поводу сердечной недостаточности, и общей смертности по сравнению с ингибиторами ДПП-4: ОР 0,79 (95 % [ДИ] 0,67-0,94), 0,62 (95 % ДИ 0,50-0,77) и 0,59 (95 % ДИ 0,49-0,72) соответственно [14]. Аналогичным образом, было показано, что применение дапаглифлозина позволяет снизить риски указанных выше сердечно-сосудистых осложнений и в перерасчёте на 1 000 пациенто-лет. Риск возникновения MACE снизился с 2,34 до 1,86 событий на 1 000 пациенто-лет, риск госпитализации по поводу СН — с 1,57 до 0,99, смертность от всех причин с 1,75 до 1,03, что составляет отношение шансов 0,44 [14].

В исследованиях DECLARE, DAPA-HF и CVD-REAL было показано снижение риска госпитализаций от сердечной недостаточности (СН). Для проведения расчётов нами было сделано предположение, что снижение рисков прогрессирования СН приведет к снижению смертности пациентов от СН, а также снижению смертности от всех причин (по причине того, что последний показатель включает в себя смертность от СН). В этой связи в расчётах мы использовали показатели смертности от всех причин для моделирования динамики числа пациентов в группах.

Введённое нами предположение о том, что данные CVD-REAL Nordic [14] экстраполируются на российскую популяцию пациентов, показали: фармакоэкономические различия в пользу дапаглифлозина в сравнении с иДПП4 развиваются вследствие снижения сердечно-сосудистых рисков, проявляются уже через 2 года лечения, в дальнейшем нарастают вследствие накопительного эффекта снижения смертности. Данные фармакоэкономические различия получены на фоне большей утилитарной стоимости препарата дапаглифлозин по сравнению с препаратами группы иДПП4.

Результаты второй части проведённого анализа показали, что дапаглифлозин показывает фармакоэкономические преимущества перед базальным инсулином также в условиях расчёта утилитарной стоимости препаратов даже без учёта влияния на показатели сердечно-сосудистой безопасности.

Следует отметить, что 2 больших клинических исследования, направленных на изучение сердечно-сосудистых эффектов применения инсулина гларгин, ORIGIN [24], и инсулина деглудек, DEVOTE [25], не показали снижения каких-либо сердечно-сосудистых рисков при применении этих препаратов в течение длительного времени.

С другой стороны, исследование DECLARE [7, 19, 26, 27] продемонстрировало, что применение дапаглифлозина сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также предотвращает прогрессирование почечной недостаточности (вторичная конечная точка), по сравнению с плацебо.

Расчёты, проведённые в данной работе, для пары сравнения «базальный инсулин — дапаглифлозин» не включают фармакоэкономическую оценку снижения сердечно-сосудистых рисков и снижения риска прогрессирования ХПН, которые по всей видимости будут наблюдаться в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, и скорее всего будут отсутствовать при применении базальных инсулинов [24, 25].

В этой связи преимущество дапаглифлозина, полученное на основании оценки утилитарной стоимости применения препаратов, показывает заниженные результаты. По всей видимости, в реальной клинической практике применения сравнительные фармакоэкономические эффекты будут выше.

Аналогичным образом основные преимущества применения дапаглифлозина по сравнению с препаратами группы иДПП4 обусловлены более низким риском сердечно-сосудистых нежелательных явлений при использовании дапаглифлозина. При этом в данном анализе мы не учли потенциальные преимущества, которые можно ожидать со стороны снижения риска прогрессирования почечной недостаточности.

Кроме того, в рамках сравнения с иДПП4 не были учтены потенциальные преимущества, связанные со снижением массы тела, которые можно ожидать от дапаглифлозина, но которые не характерны для препаратов иДПП4.

Таким образом, при проведении оценки фармакоэкономических преимуществ для комбинированной конечной точки, включающей снижение HbA_{1c} и массы тела, результаты анализа «затраты-эффективность» будут ещё в большей степени отличаться в пользу дапаглифлозина. Следует отметить, что в расчётах также не было учтено потенциальное увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и увеличения конечного объёма левого желудочка, которое было отмечено для некоторых препаратов группы иДПП4 [21, 28, 29].

Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования является ретроспективный характер анализа и проведение расчётов на основании непрямого сравнения базального инсулина и дапаглифлозина. С другой стороны, сравнение дапаглифлозина и иДПП4 проведено на основании данных реальной клинической практики большого наблюдательного исследования

CVD-REAL. То есть результаты, которые получены, можно с большой степенью уверенности ожидать и у пациентов, которые будут получать данную терапию в условиях здравоохранения России.

Основные выводы

Анализ влияния на бюджет показал, что при использовании дапаглифлозина в сравнении с препаратами класса иДПП-4 возможно достичь снижения затрат уже на 2-м году терапии, при этом за 5 лет экономия составит 19,4-24,2 % или 21 985-29 123 руб. на 1 пациента.

У пациентов, ранее не получавших инсулины, при одинаковой эффективности в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина применение дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами позволяет снизить затраты на терапию на 9,3 % или на 3 566 руб. в год. При использовании в качестве критерия эффективности комбинированной «суррогатной» конечной точки снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела, интенсификация терапии с применением дапаглифлозина является доминантной схемой: большее количество пациентов достигает конечной точки на дапаглифлозине по сравнению с базальным инсулином (57 и 37 % соответственно), при этом прямые затраты, ассоциированные с применени-

ем дапаглифлозина, меньше на 9,3 % или 1 763 руб. за 180 дней (коэффициент затраты-эффективность для дапаглифлозина — 30 895 руб., для базального инсулина — 63 046 руб.).

Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что применение дапаглифлозина для интенсификации терапии у пациентов с СД2 является экономически обоснованным. Полученные результаты, с точки зрения фармакоэкономики, свидетельствуют о доминировании схем терапии, включающих дапаглифлозин, по сравнению со схемами терапии сравнения.

Дапаглифлозин можно рекомендовать для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения населения, формулярные перечни медицинских организаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка концепции исследования, написание и редактирование текста рукописи; Дьяков И.Н. — разработка концепции исследования, расчёты, моделирование, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dyakov.ilya@gmail.com
SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Dyakov Ilya
Corresponding author
e-mail: dyakov.ilya@gmail.com
SPIN code: 1854-0958

Candidate of Biological Sciences, General Director Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

Zyryanov Sergey
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Литература / References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). — М.: Сахарный диабет; 2019. [Standards of specialized diabetes care. 9th Edition. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Moscow: Diabetes mellitus; 2019. (In Russ).] DOI:10.14341/DM221S1.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK,

Zheleznyakova AA, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9686.

3. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.

4. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.

5. Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* (2016). DOI:10.1056/NEJMoa1515920.

6. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
7. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Zelniker TA, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation.* 2019 Apr 23;139(17):2022-2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
9. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
10. McMurray JJV, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019 May;21(5):665-675. DOI: 10.1002/ejhf.1432.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Форсига (дапаглифлозин), ЛП-002596. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Forsiga (dapagliflozin), ЛП-002596. (In Russ).] grls.rosminzdrav.ru Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0be604a2-bf33-4a1e-9fd2-4ae2e2066da5&t=-. (Accessed: 8th November 2019).
12. Wilding JB, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 20;156(6):405-15. DOI: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
13. Das G, Surya A & Abusahmin H. Use of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018 25;9(8):269-270. DOI: 10.1177/2042018818771434.
14. Persson F, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy?: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):344-351 DOI:10.1111/dom.13077.
15. Gks.ru. Доходы-Федеральная служба государственной статистики. [Dohody-Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. (In Russ).].
16. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV & Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-159. DOI: 10.14341/DM9686.
17. WHO. Defined Daily Dose (DDD) — WHO: A10A INSULINS AND ANALOGUES. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018). Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10AE04&showdescription=yes. (Accessed: 28th November 2019).
18. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
19. Leiter LA, McGuire DK & Wilding JPH. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2019 May 28;139(22):2516-2527 DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
20. White WB, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1327-35. DOI:10.1056/NEJMoa1305889.
21. Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26. DOI:10.1056/NEJMoa1307684.
22. Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
23. Kostev K, Pscherer S, Rist R, et al. Changes in Glycemic Control and Body Weight After Initiation of Dapagliflozin or Basal Insulin Supported Oral Therapy in Type 2 Diabetes: A Primary Care Database Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 05 4;11(3):590-596.
24. The ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):319-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858
25. Marso SP, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692.
26. Mosenzon O, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes?: an analysis from the DECLARE — TIMI 58 randomised trial. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
27. Furtado RHM, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Prior Myocardial Infarction: A Sub-analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. *Circulation.* 2019 May 28;139(22):2516-2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
28. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB & Lukashevich V. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 6(1) 2017. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.004.
29. Nissen SE, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;1—9. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.