Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации

С.В. Недогода, А.С. Саласюк✉, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2–4-й стадий в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен анализ «затраты-эффективность (полезность)». Разработана математическая модель, адаптированная к условиям здравоохранения РФ путем использования российских стоимостных показателей и показателей характеристик заболевания. В качестве критериев эффективности использовались годы жизни (LYG) и годы жизни, скорректированные по качеству (QALY). Учитывались только прямые медицинские затраты. Анализ «затраты-эффективность (полезность)» проводился в краткосрочном (3 года) и долгосрочном (10 лет) горизонтах.

Результаты. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии (СТ) в сравнении с СТ ХБП 2–4-й стадий в краткосрочном горизонте (3 года) является экономически целесообразным: позволяет дополнительно получить 0,042LYGs/0,035QALYs, при этом инкрементальная стоимость дополнительного года жизни составляет 827 399 руб., дополнительного года жизни с поправкой на качество – 988 424 руб., что не превышает порог готовности платить согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2 191 061 руб. В долгосрочном горизонте (10 лет) применение дапаглифлозина в добавление к СТ позволит дополнительно получить 0,437LYGs/0,356QALYs и приводит к снижению прямых медицинских затрат на 96 546 руб. в среднем на 1 пациента. Таким образом, в горизонте 10 лет схема терапии дапаглифлозин + СТ является строго предпочтительной или доминирующей – одновременно более эффективной и менее затратной.

Заключение. Применение дапаглифлозина в дополнение к СТ для терапии пациентов с ХБП 2–4-й стадий в долгосрочном горизонте (10 лет) позволяет продлить пребывание на преддиализных стадиях ХБП на 8 мес в среднем на 1 пациента. Схема терапии дапаглифлозин + СТ в когорте 1 тыс. пациентов с ХБП 2–4-й стадий на горизонте 10 лет позволит избежать 30 случаев госпитализаций по причине сердечной недостаточности (число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход, – number needed to treat – NNT – 34), 59 случаев острого повреждения почек (NNT – 18), 73 случая смерти по всем причинам (NNT – 14).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дапаглифлозин, анализ «затраты-эффективность (полезность)», фармакоэкономическое моделирование

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2021;23(12):932–938. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201332

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and economic analysis of using dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda, Alla S. Salasyuk✉, Irina N. Barykina, Viktoria O. Smirnova, Ekaterina A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical and economic efficiency of the use of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 2–4 in Russian Federation.

Materials and methods. Cost-effectiveness (utility) analysis has been carried out. Mathematical model has been developed, adapted to the healthcare system of the Russian Federation by using Russian cost and patients characteristics inputs. Life years (LYG) and quality-adjusted life years

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение 3 мес или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомиче-

ской основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к дисфункции органа. ХБП характеризуется повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инсульта,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Саласюк Алла Сергеевна** – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164

✉ **Alla S. Salasyuk** – D. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-7061-6164

(QALY) were used as efficiency criteria. Only direct medical costs were taken into account. Cost-effectiveness (utility) analysis was carried out in the short-term (3 years) and long-term horizons (10 years).

Results. The use of dapagliflozin in addition to standard therapy (ST) versus ST for CKD stage 2–4 in the short term (3 years) is cost effective: it allows you to additionally receive 0.042LYGs/0.035QALYs, while the incremental cost of an additional year of life is 827,399 rubles, an additional year of life adjusted for quality is 988,424 rubles, which does not exceed the threshold of willingness to pay according to World Health Organization recommendations 2 191,061 rubles. In the long term (10 years), the use of dapagliflozin in addition to ST will provide an additional 0.437LYGs/0.356QALYs and lead to a decrease of direct medical costs by 96,546 rubles on average for 1 patient. Thus, in the horizon of 10 years, the dapagliflozin + ST regimen is strictly preferred or dominant – at the same time more effective and less costly.

Conclusion. The use of dapagliflozin in addition to ST for the treatment of patients with CKD stages 2–4 in the long-term horizon (10 years) allows to extend the stay in the pre-dialysis stages of CKD by 8 months an average of 1 patient. Dapagliflozin therapy regimen and ST in a cohort of 1,000 patients with CKD stages 2–4 on the horizon of 10 years will avoid 30 hospitalizations due to heart failure (number needed to treat – NNT – 34), 59 cases of acute kidney injury (NNT – 18), 73 deaths from all causes (NNT – 14).

Keywords: chronic kidney disease, dapagliflozin, cost-effectiveness (utility) analysis, pharmacoeconomic modeling

For citation: Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Smirnova VO, Popova EA. Clinical and economic analysis of using dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):932–938. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201332

инфаркта миокарда), а также, при прогрессировании заболевания, приводит к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), потребности в диализе или трансплантации почки [1]. Ожидается, что к 2040 г. ХБП займет 5-е место в списке основных причин смерти в мире [2]. Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как артериальная гипертензия и сахарный диабет (СД), а также с ожирением и метаболическим синдромом. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют как минимум у каждого 10-го представителя общей популяции [3]. В РФ по данным эпидемиологических исследований признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [4]. Основными причинами развития ХБП 5-й стадии являются СД (46,9%), артериальная гипертензия (28,8%) и в меньшей степени гломерулонефрит (7,1%) и поликистозные болезни (2,8%) [5]. В патогенезе ХБП существенное значение имеют кардиоваскулярные изменения, которые являются доминирующей причиной смертности в этой популяции пациентов [3].

Экономические затраты, ассоциированные с ХБП, являются существенным бременем для системы здравоохранения [1]. В первую очередь это касается проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с ТПН. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджетов здравоохранения. Так, существенная расходная часть бюджетов систем здравоохранения, направляемая на обеспечение ЗПТ, непропорциональна относительно небольшой доле этих пациентов в общей структуре заболеваемости [6].

В РФ, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2015 г. различные виды ЗПТ получали более 35 тыс. человек, ежегодный прирост числа этих пациентов в среднем составляет 10,8% [7]. В нашей стране средний возраст пациентов, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная

часть населения. В настоящее время, несмотря на определенный прогресс в развитии ЗПТ в РФ в течение последних 10 лет, обеспеченность населения этими видами лечения остается в 2,5–7,0 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США [7]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на ЗПТ, используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для РФ.

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям базовая терапия ХБП одновременно направлена на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекцию), коррекцию осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекцию) с целью улучшения исходов болезни [3]. К базовой терапии ХБП относят диетотерапию, борьбу с ожирением и курением, коррекцию нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, ингибирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – РААС (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II), ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, некоторыми блокаторами кальциевых каналов и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. По влиянию на комбинированный исход, включающий развитие ТПН и сердечно-сосудистых осложнений, оценивают эффективность лечения пациентов с ХБП.

Однако не прекращаются поиски новых эффективных стратегий терапии таких пациентов.

Дапаглифлозин (Форсига®) является первым одобренным к применению в России селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), который показан для лечения ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации, наступления ТПН, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН)¹.

Смирнова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Попова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Viktoria O. Smirnova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-3498-7718

¹Государственный реестр лекарственных средств. Лекарственный препарат дапаглифлозин (Форсига®). РУ ЛП-002596, дата регистрации 21.08.2014. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e308a20-7f4f-4f14-9152-3ba83f385423&t= Ссылка активна на 26.06.2021.

Относительно недавно опубликованы результаты исследования DAPA-CKD, которые признаны наиболее значимым достижением в лечении ХБП более чем за 20 лет. Исследование DAPA-CKD – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 4304 пациентов, целью которого было оценить эффективность препарата дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП 1–4-й стадий с повышенной экскрецией альбумина с мочой независимо от наличия СД 2-го типа [8]. В данном исследовании продемонстрировано, что дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии (СТ) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина снижает относительный риск ухудшения функции почек, развития ТПН и смерти от сердечно-сосудистых или почечных осложнений на 39% по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,61; 95% доверительный интервал 0,51–0,72; $p < 0,0001$) у пациентов с ХБП 1–4-й стадий и повышенной экскрецией альбумина с мочой. Снижение абсолютного риска составило 5,3% за медиану времени в исследовании продолжительностью 2,4 года. Дапаглифлозин также значительно снизил относительный риск общей смертности на 31% (снижение абсолютного риска на 2,1%; отношение рисков 0,69; 95% доверительный интервал 0,53–0,88; $p = 0,0035$) по сравнению с плацебо.

Таким образом, назначение дапаглифлозина является прорывной стратегией при ведении пациентов с ХБП, в связи с чем проведение фармакоэкономического анализа применения лекарственного препарата дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ ХБП 1–4-й стадий методом моделирования с использованием анализа «затраты-эффективность (полезность)» является актуальным, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования разработана аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2016, которая позволяет провести анализ «затраты-эффективность (полезность)» при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ для лечения ХБП 1–4-й стадий. В качестве источника данных об эффективности и безопасности для разработки модели использованы результаты исследования DAPA-CKD [8].

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались Методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (утверждены приказом ФГБУ ЦЭКММП от 29.12.2018 №242-од).

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели заложены характеристики пациентов исследования DAPA-CKD [8]. При адаптации модели для РФ использованы данные ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП», целью которого явилось описание доступных клинических и демографических характеристик больных с ХБП, оценка ее встречаемости по обращаемости в первичное звено, а также анализ клинических исходов и текущей терапии ХБП в г. Кирове [9].

Модель использует марковскую структуру перехода между состояниями. Прогрессирование заболевания моделируется посредством переходов между дискретными состояниями здоровья, характеризующимися стадией ХБП, и ЗПТ с уменьшением полезности и исходами в зависимости от состояния. Кроме того, модель фиксирует частоту госпитализаций по поводу СН и острого повреждения почек (ОПП) с помощью метода обобщенных оценочных

уравнений. Состояния здоровья, описывающие эти события, считаются временными, т.е. пациенты остаются в состоянии здоровья в течение 1 цикла, что ассоциировано с дополнительными затратами и снижением полезности, обусловленными конкретным событием. Смертность пациентов моделируется путем применения параметрических моделей выживаемости, описывающих смертность от всех причин, и не стратифицируется по причинам смерти. При параметризации использовалась модель распределения Вейбулла, которое показало наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости.

В модель заложены следующие базовые показатели: численность когорты – 1 тыс. человек, горизонты моделирования – краткосрочный (3 года) и долгосрочный (10 лет). В качестве критериев эффективности приняты годы жизни (LYG) и годы жизни, скорректированные по качеству (QALY). Начиная со 2-го года затраты дисконтировались на 5% ежегодно. Результаты анализа «затраты-эффективность (полезность)» представлены в виде разницы затрат, эффективности, инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности (стоимость дополнительной единицы эффективности). Последний сравнивался с порогом готовности платить, рассчитанным по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), адаптированной для РФ отечественными исследователями, который составляет 3 валовых внутренних продукта (ВВП) на душу населения [10].

В модели учитывались прямые медицинские затраты в расчете на одного пациента:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХБП (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Для определения структуры и стоимости стандартной лекарственной терапии, а также стоимости прямых медицинских затрат на ведение пациентов в каждой из стадий ХБП использовались данные фармакоэпидемиологического исследования О.Н. Котенко и соавт. «Стоимость хронической болезни почек в РФ» [11]. Стоимость ведения пациентов с различными стадиями ХБП рассчитана авторами с использованием методики анализа «стоимости болезни» [включая прямые медицинские затраты на лекарственную терапию, диализ и госпитализации (помимо диализа), а также амбулаторные посещения] в расчете на 1 пациента. При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и международных непатентованных наименований в реальной клинической практике.

Стоимость терапии дапаглифлозином определялась по данным мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2021 г.² Вероятность прекращения терапии дапаглифлозином принята равной таковой в исследовании DAPA-CKD.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным с ХБП при плановой и экстренной госпитализации для купирования НЯ, а также по поводу госпитализации по причине СН и развития ОПП использованы коэффициенты затратноемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)³, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 37 382,30 руб., дневной стационар (ДС) – 22 261,50 руб. или в отделение медицинской реабилитации – 38 617,00 руб. в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 №2299 «О программе госу-

²Информационно-аналитическая система IQVIA. Режим доступа: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia>. Ссылка активна на 26.06.2021.

³Письмо Минздрава России №11-7/И/2-20691, ФФОМС №00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

Таблица 1. КСГ, применяемые при лечении осложнений ХБП и развитии НЯ

№	КСГ	Заболевание/состояние, требующее оказания медицинской помощи	КЗ	Код профиля	Профиль	Условие оказания помощи
31	ds13.001	Застойная СН	0,8	13	Кардиология	ДС
42	ds18.001	Гломерулярные болезни, почечная недостаточность (без диализа)	1,6	18	Нефрология (без диализа)	ДС
104	ds29.001	Ампутация пальцев нижней конечности	1,44	29	Травматология и ортопедия	ДС
107	ds29.004	Лекарственный остеопороз с патологическим переломом	1,05	29	Травматология и ортопедия	ДС
132	ds35.001	Инсулинонезависимый СД с кетоацидозом	1,08	35	Эндокринология	ДС
133	ds35.002	Дегидратация	1,41	35	Эндокринология	ДС
133	ds35.002	Медикаментозная гипогликемия без комы	1,25	36	Прочее	ДС
144	ds37.003	Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего травму опорно-двигательной системы	1,52	37	Медицинская реабилитация	ДС
42	ds18.001	Гломерулярные болезни, почечная недостаточность (без диализа)	1,6	18	Нефрология (без диализа)	ДС
255	st29.009	Ампутация пальцев нижней конечности	0,79	29	Травматология и ортопедия	КС
235	st27.008	Застойная СН	0,78	27	Терапия	КС
326	st35.002	Инсулинонезависимый СД с кетоацидозом	1,49	35	Эндокринология	КС
102	st16.003	Лекарственный остеопороз с патологическим переломом	0,68	16	Нейрохирургия	КС
328	st35.004	Медикаментозная гипогликемия без комы	1,25	35	Эндокринология	КС
337	st36.004	Последующее обследование после лечения перелома	0,32	36	Прочее	КС
119	st18.001	Почечная недостаточность	1,66	18	Нефрология (без диализа)	КС
337	st36.004	Состояние выздоровления после лечения перелома	0,32	36	Прочее	КС
331	st35.007	Дегидратация	1,06	35	Эндокринология	КС

Таблица 2. Стоимостные показатели, использованные в модели

	Стоимость, руб.	Источник
<i>Затраты на лекарственную терапию (за 1 год)</i>		
Дапаглитозин	27 302	IQVIA ²
СТ	0,00	Затраты на СТ учтены в прямых медицинских затратах, ассоциированных с различными стадиями ХБП
<i>Прямые медицинские затраты, ассоциированные с различными стадиями ХБП (за 1 год)</i>		
ХБП 1	3603	[11]
ХБП 2	5509	[11]
ХБП 3а	10 765	[11]
ХБП 3б	14 970	[11]
ХБП 4	35 233	[11]
ХБП 5 (пре-ЭПТ)	437 205	[11]
Диализ	1 376 958	[11]
Трансплантация почки (первично)	1 952 270	[11]
Трансплантация почки (последующие года)	122 506	[11]
<i>Прямые медицинские затраты, ассоциированные с госпитализацией (за 1 случай оказания медицинской помощи)</i>		
По причине СН	28 094	КСГ
По причине ОПП	30 853	КСГ
<i>Прямые медицинские затраты, ассоциированные с наступлением НЯ (за 1 случай оказания медицинской помощи)</i>		
Дегидратация	22 295	КСГ
Тяжелая гипогликемия	23 535	КСГ
Перелом	33 201	КСГ
Диабетический кетоацидоз	25 315	КСГ
Ампутация	29 366	КСГ

дарственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»⁴. В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи (расходы 2 713,40 руб. на 1 вызов)³. Ввиду отсутствия данных о фактическом распределении случаев госпитализации между ДС и КС предполагалось, что распределение было равномерным.

Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах обязательного медицинского страхования (ОМС) и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь⁵, в соответствии с Методическими рекомендациями по сравнительной клинко-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од⁶, использовались поправочные коэффициенты (ПК) – 0,65 для ДС и 0,60 для КС соответственно:

$$C_{\text{КС}} = N_{\text{КС}} \times \text{ПК} \times K_{\text{З}},$$

где $C_{\text{КС}}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их

⁴Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (подготовлен Минздравом России 27.12.2020).

⁵Федеральный закон от 08.12.2020 №391-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?searchres=&bpas=cd000000&intelsearch=08.12.2020+N+391-%D4%C7+&sort=-1>. Ссылка активна на 26.06.2021.

⁶Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 26.06.2021.

Таблица 3. Результаты анализа затрат и анализа «затраты-эффективность» на 1 пациента при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, горизонт моделирования 10 лет

Горизонт анализа	Краткосрочный (3 года)			Долгосрочный (10 лет)		
Критерий/затраты, руб./вмешательство	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница
LYGs	2,884	2,842	0,042	8,174	7,737	0,437
ICER _{LYG} /ППП	827 399/2 191 061 Дапаглифлозин + СТ – затратно-эффективная технология			Дапаглифлозин + СТ – строго предпочтительная (доминантная) технология		
QALYs	2,204	2,169	0,035	6,203	5,847	0,356
ICER _{QALY} /ППП	988 424/2 191 061 Дапаглифлозин + СТ – затратно-эффективная технология			Дапаглифлозин + СТ – строго предпочтительная (доминантная) технология		
Прямые затраты, руб., из них:	231 927	197 084	34 843	1 078 032	1 174 578	-96 546
Стоимость ведения пациентов:						
лекарственная терапия (дапаглифлозин)	68 964	0	68 964	143 994	0	143 994
стоимость ведения ХБП (за исключением ЗПП)	72 027	77 402	-5375	210 376	217 058	-6681
Стоимость событий:						
диализ	62 938	88 666	-25 728	508 988	688 872	-179 884
трансплантация почек	21 647	24 544	-2897	197 461	251 127	-53 666
госпитализация по поводу ХСН	451	795	-345	1347	2068	-721
ОПП	1319	1814	-495	4634	6111	-1477
НЯ	4581	3862	719	11 232	9343	1889

Примечание. ППП – пероральные гипогликемические препараты

структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; N_{KC} – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат (коэффициент сложности лечения пациента с СД 2-го типа); $K3_{KC}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

КСГ, использованные для расчета прямых медицинских затрат, представлены в табл. 1. Рассчитанные стоимостные показатели, использованные в модели, приведены в табл. 2.

Анализ «затраты-эффективность (полезность)». Поскольку при проведении анализа эффективности выявлена различная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ ХБП 2–4-й стадий, при проведении собственно фармакоэкономического анализа применен анализ «затраты-эффективность (полезность)», в качестве критериев эффективности использовались LYG и QALY, горизонт анализа составил 3 и 10 лет.

При условии, если стратегия дапаглифлозин + СТ характеризуется большей эффективностью и меньшими затратами, результат анализа приводился в виде разницы затрат и эффективностей.

При условии, что более эффективная стратегия дапаглифлозин + СТ требует больших затрат на достижение единицы эффективности, чем СТ, дополнительно рассчитывался инкрементальный показатель соотношения затрат и эффективности (ICER) по формуле:

$$ICER = (Cost1 - Cost2) / (Ef1 - Ef2),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»; Ef1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода; Ef2 – эффективность лечения при

использовании 2-го метода; Cost1, Cost2 – затраты на использование 1 и 2-го методов соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, в настоящем исследовании – дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к СТ. Далее полученные инкрементальные коэффициенты сравнивались с рассчитанным на основании данных о размере ВВП 2020 г. (106 967 млрд руб.)⁷ и численности постоянного населения в среднем за 2020 г. (146 459 803)⁸ порогом готовности платить (3 ВВП на душу населения), который на 2021 г. составил 2 191 061 руб.

Результаты

Анализ «затраты-эффективность (полезность)» показал, что в краткосрочном горизонте (3 года) схема применения дапаглифлозина в дополнение к СТ позволит получить дополнительно 0,042LYGs и 0,035QALYs. При этом ICER_{LYG} составил 827 399 руб., ICER_{QALY} – 988 424 руб., что не превышает значения порога готовности платить согласно рекомендациям ВОЗ (2 191 061 руб.). Таким образом, применение дапаглифлозина в составе СТ ХБП является затратно-эффективной стратегией в сравнении с СТ.

В долгосрочном горизонте (10 лет) применение дапаглифлозина в дополнение к СТ позволит получить дополнительно 0,437LYGs и 0,356QALYs, а также приводит к снижению затрат на 96 546 руб. в среднем на 1 пациента. Следовательно, в долгосрочной перспективе применение дапаглифлозина в составе СТ ХБП по сравнению со СТ является строго предпочтительной или доминантной стратегией (табл. 3).

Стоит отметить, что при анализе общих затрат на 1 пациента начиная с 5-летнего периода терапия, включающая дапаглифлозин, начинает быть доминирующей в плане экономической выгоды над СТ ХБП (рис. 1).

При анализе смоделированной продолжительности нахождения пациента на различных стадиях ХБП показано,

⁷Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/accounts>. Ссылка активна на 26.06.2021.

⁸Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения в среднем за год. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 26.06.2021.

Рис. 1. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования, тыс. руб. **Рис. 2. QALY на 1 пациента в зависимости от стадии ХБП на 10-летнем горизонте моделирования.** **Рис. 3. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования (тыс. руб.).**

что стратегия применения дапаглифлозина + СТ приводит к более длительному нахождению пациента на преддиализных стадиях ХБП, замедляя прогрессирование заболевания (рис. 2).

Анализ вклада отдельных компонентов ведения ХБП в общие затраты на ведение 1 пациента еще раз продемонстрировал, что ЗПТ является наиболее дорогостоящим компонентом ведения пациентов с ХБП, таким образом, стратегия, приводящая к отсрочке необходимости ЗПТ, является одновременно и наиболее ресурсосберегающей (рис. 3).

Показано, что при назначении дапаглифлозина пациентам с ХБП 2–4-й стадий на горизонте моделирования 10 лет возможно продление пребывания пациента в преддиализных стадиях ХБП в среднем на 8 мес для каждого пациента (табл. 4). Согласно матрице вероятностей переходов в марковской модели, рассчитанной на основании результатов исследования DAPA-CKD, пациенты из состояний «ХБП 2–5-й стадий (пре-ЗПТ)» могли переходить на более ран-

Рис. 4. Кривые выживаемости при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, когорта 1 тыс. человек, горизонт моделирования 10 лет. **Таблица 4. Время нахождения пациента в каждой стадии (годы) при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, горизонт моделирования 10 лет**

Стадия	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница
ХБП 1	0,04	0,03	0,01
ХБП 2	0,55	0,51	0,04
ХБП 3a	1,50	1,33	0,18
ХБП 3b	2,89	2,44	0,45
ХБП 4	2,30	2,30	0,00
ХБП 5 (пре-ЗПТ)	0,26	0,30	-0,04
Диализ	0,49	0,66	-0,17
Трансплантат почки	0,14	0,17	-0,04

Таблица 5. Количество предотвращенных конечных точек при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, когорта 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет

	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница	NNT
Госпитализация СН	59	89	-30	34
ОПП	189	248	-59	18

нюю стадию заболевания, а для пациентов из состояний «диализ» и «трансплантат почки» переход в более ранние состояния «ХБП 1–5-й стадий (пре-ЗПТ)» невозможен.

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 30 случаев госпитализаций по поводу СН, а также предотвратить 59 случаев развития ОПП. Показатель NNT (number need to treat – число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход) для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу СН составил 34 пациента, ОПП – 18 пациентов (табл. 5).

При визуальной оценке кривых общей выживаемости, полученных в результате моделирования, отмечено, что они начинают расходиться начиная с 1 года и сохраняют эту тенденцию в течение всего горизонта исследования (рис. 4). Так, в моделируемой когорте численностью 1 тыс. пациентов количество возможных предотвращенных смертей по всем причинам на горизонте 3 года составило 29 случаев (NNT – 34), на горизонте 10 лет – 73 случая (NNT – 14).

Заключение

Применение дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ ХБП 2–4-й стадий в краткосрочном горизонте (3 года) является экономически целесообразным: позволяет дополнительно получить 0,042LYGs/0,035QALYs, при

этом инкрементальная стоимость дополнительного года жизни составляет 827 399 руб., дополнительного года жизни с поправкой на качество – 988 424 руб., что не превышает порог готовности платить согласно рекомендациям ВОЗ 2 191 061 руб.

В долгосрочном горизонте (10 лет) применение дапаглифлозина в добавление к СТ позволит дополнительно получить 0,437LYGs/0,356QALYs и приводит снижению прямых медицинских затрат на 96 546 руб. в среднем на 1 пациента. Таким образом, в горизонте 10 лет схема терапии дапаглифлозин + СТ является строго предпочтительной или доминирующей – одновременно более эффективной и менее затратной.

Применение дапаглифлозина в дополнение к СТ для терапии пациентов с ХБП 2–4-й стадий в долгосрочном горизонте (10 лет) позволяет продлить пребывание на преддиализных стадиях ХБП на 8 мес в среднем на 1 пациента.

Схема терапии дапаглифлозин + СТ в когорте 1 тыс. пациентов с ХБП 2–4-й стадий на горизонте 10 лет позволит избежать 30 случаев госпитализаций по причине СН (NNT – 34), 59 случаев ОПП (NNT – 18), 73 случая смерти по всем причинам (NNT – 14).

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АСТРАЗЕНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS. During the

preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–33. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–90. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31694-5
3. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. Ссылка активна на 26.06.2021 [Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. Accessed: 26.06.2021 (in Russian)].
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009;11(3):144–233 [Bikbov BT, Tomilina NA. Sostoianie zamestitel'noi terapii bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2007 gg. (Analiticheskii otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii). *Nefrologiia i dializ*. 2009;11(3):144–233 (in Russian)].
5. Батушин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(6):938–47 [Batiushin MM. Khronicheskaya bolezn' pochek: sovremennoe sostoianie problemy. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2020;16(6):938–47 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06
6. United States Renal Data System Report. Available at: <https://www.usrds.org/annual-data-report/>. Accessed: 26.06.2021.
7. Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017;19(5):1–95 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Zamestitel'naia terapiia terminal'noi khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti. Otchet po dannym Obshcherossiiskogo Registra zamestitel'noi pochechnoi terapii Rossiiskogo dializnogo obshchestva. Chast' pervaya. *Nefrologiia i dializ*. 2017;19(5):1–95 (in Russian)].
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
9. Батушин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В., и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ*. 2021;23(2):192–200 [Batiushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, et al. Rasprostranennost' khronicheskoi boleznii pochek po dannym retrospektivnogo kogortnogo issledovaniia "epidemiologiia KhBP" (gorod Kirov). *Nefrologiia i dializ*. 2021;23(2):192–200 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
10. Ягудина Р.И., Куликова А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика для ВУЗов: учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017 [Iagudina RI, Kulikova AI, Serpik VG. *Farmakoeconomika dlia VUZov: ucheb. posobie*. Rostov on Don: Feniks, 2017 (in Russian)].
11. Котенко О.Н., Омеляновский В.В., Игнатьева В.И., и др. Стоимость хронической болезни почек в РФ. *Клиническая нефрология*. 2021;4 [Kotenko ON, Omel'ianovskii VV, Ignat'eva VI, et al. Stoimost' khronicheskoi boleznii pochek v RF. *Klinicheskaiia nefrologiia*. 2021;4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

OMNIDOCTOR.RU