

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, С.Н. Терещенко^{2,3}, И.В. Жиров^{2,3}, А.С. Саласюк^{✉1}, С.В. Виллевалде⁴, И.Н. Барыкина¹, В.О. Лутова¹, Е.А. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉salasyukas@outlook.com

Аннотация

Цель. Оценить экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации.

Методология. Проведены анализ «затраты–эффективность/анализ минимизации затрат и влияния на бюджет». Расчет затрат проводился в глобальной модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ путем использования российских стоимостных показателей и показателей характеристик заболевания.

Результаты. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией позволит в течение 10 лет лечения дополнительно получить у каждого пациента 0,356 LYGs (life years gained) и 0,306 QALYs (quality adjusted life years). Увеличение затрат по сравнению со стандартной терапией в указанном в горизонте 10 лет составит 33,3% или 164 307 руб. При этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни составит 460 943 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 537 230 руб., что не превышает значения одного валового внутреннего продукта на душу населения в 2019 г. (749 813 руб.). Таким образом, интенсификация терапии ХСН дапаглифлозином является экономически рентабельной. Применение препарата в течение 10 лет у 1 тыс. целевых пациентов позволит избежать 128 случаев госпитализаций и 23 срочных амбулаторных визитов по поводу ХСН, а также предотвратить 47 сердечно-сосудистых смертей. Показатель NNT (number need to treat) для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу ХСН составляет всего 8 пациентов, сердечно-сосудистой смерти – 22. Интенсификация стандартной терапии ХСН дапаглифлозином в сравнении с валсартаном/сакубитрилом позволит сократить затраты системы здравоохранения на 29 417 руб. на 1 пациента за 1 год терапии и на 73 167 руб. на 1 пациента за 3 года терапии при сопоставимой эффективности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, сакубитрил/валсартан, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты–эффективность», фармакоэкономическое моделирование.

Для цитирования: Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II–IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200349

Original Article

Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II–IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Sergey N. Tereshhenko^{2,3}, Igor V. Zhironov^{2,3}, Alla S. Salasyuk^{✉1}, Svetlana V. Villevalde⁴, Irina N. Barykina¹, Viktoriia O. Lutova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

✉salasyukas@outlook.com

Abstract

Aim. To evaluate the economic efficiency of using dapagliflozin in patients with chronic heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ NYHA II–IV in the Russian Federation

Methods. Conducted a cost-benefit analysis/cost-minimization analysis and budget impact analysis. The calculation of costs was carried out in a global model adapted to the health care system of the Russian Federation by using Russian cost indicators and indicators of disease characteristics.

Results. The addition of dapagliflozin to standard care compared to standard care only will provide an additional 0.356 LYGs (life years gained) and 0.306 QALYs (quality adjusted life years) for each patient during 10 years of therapy, which will lead to an additional cost of 33.32%. The incremental cost of 1 added year of life with dapagliflozin will amount to 460 943 rubles per patient, 1 year of life adjusted for quality – 537 230 rubles, which does not exceed the value of one GDP per capita in 2019 (749 813 rubles). Thus intensification of CHF therapy with dapagliflozin is economically viable. At the same time, the use of dapagliflozin for 10 years in 1000 target patients will avoid 128 hospitalizations and 23 urgent outpatient visits for CHF, as well as prevent 47 CV deaths. The NNT (number need to treat) index for the compared strategies for hospitalization for CHF is only 8 people. Intensification of standard therapy for CHF with dapagliflozin in comparison with valsartan/sacubitril will reduce the costs of the healthcare system by 29 417 rubles per patient for one year of therapy and 73 167 rubles per patient over 3 years of therapy with comparable efficiency.

Key words: chronic heart failure, dapagliflozin, sacubitril/valsartan, cost minimization analysis, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomic modeling.

For citation: Nedogoda S.V., Tereshhenko S.N., Zhironov I.V. et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II–IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200349

Введение

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важных проблем современной медицины и распространенной сердечно-сосудистой патологией в Российской Федерации. Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10% [1]. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (в 1998 г.) до 8,8% (в 2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части РФ. Следует отметить, что наиболее значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН – с 1,2 до 4,1%. За 16 лет число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 до 6,0 млн человек). Распространенность в репрезентативной выборке РФ ХСН I ФК составляет 23%, II ФК – 47%, III ФК – 25% и IV ФК – 5% (госпитальный этап ЭПОХА-ХСН) [2].

После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50 и 10% соответственно [3]. Годовая смертность при ХСН превышает таковую при инфаркте миокарда и составляет в РФ порядка 612 тыс. больных, несмотря на большой прогресс, достигнутый в терапии данного заболевания в последние годы. ХСН фигурирует в диагнозе более 90% больных терапевтических стационаров, а декомпенсация ХСН является причиной каждого 2-го случая госпитализации в кардиологическое отделение.

Следует отметить, что экономические затраты, ассоциированные с сердечной недостаточностью (СН), являются существенным бременем для системы здравоохранения. Так, согласно оценке отечественных исследователей, прогнозные затраты в 2014 г. на оказание медицинской помощи при ХСН могли составлять около 400 млрд руб. [4].

В РФ основными причинами ХСН остаются артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца [5]. Примерно 1/2 пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ), и ее распространенность по отношению к другой форме СН – с низкой ФВ – продолжает увеличиваться с частотой 1% в год. Характеристики группы пациентов с ХСН и промежуточной ФВ от 40 до 49% находятся в промежуточном положении между ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) и ХСН с сохраненной ФВ.

До 1990-х годов 60–70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее в РФ средняя годовая смертность среди лиц с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН – 12% [6].

Основные задачи лечения больных с ХСН:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.);
- улучшение качества жизни;
- снижение количества госпитализаций;
- улучшение прогноза.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Для любого пациента также чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ХСН. Тем не менее отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных целей лечения.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, базовая терапия ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ), β -адреноблокаторы (β -АБ) и альдостерона антагонисты (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР), которые рекомендуются для

лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) и сниженной ФВ ЛЖ < 40% для сокращения числа госпитализаций из-за СН и смерти. Сакубитрил/валсартан (АРНИ) рекомендуется применять вместо ИАПФ/БРА у пациентов с симптоматической СН со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную терапию ИАПФ/БРА, β -АБ и АМКР для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [6]. 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 для терапии СН (II–IV ФК по классификации NYHA) со сниженной ФВ у взрослых пациентов для сокращения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [7].

Относительно недавно опубликованы результаты исследования DAPA-HF (дапаглифлозин и предотвращение нежелательных исходов при СН) – первого международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах пациентов с СН и сниженной ФВ (ФВ ЛЖ \leq 40%) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него. Показано, что дапаглифлозин снижает первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% ($p < 0,0001$), а также достоверно уменьшает каждый из ее компонентов в отдельности [8]. Результаты анализа в подгруппах исследования DAPA-HF, в том числе пациентов без СД (55% всех включенных больных), показали, что относительный риск для первичной конечной точки у пациентов с СД 2-го типа в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо составил 0,75 (95% доверительный интервал 0,63–0,90), в группе пациентов без СД – 0,73 (95% доверительный интервал 0,60–0,88; p для взаимодействия 0,80). Авторы объясняют этот феномен как возможным позитивным влиянием дапаглифлозина на почечную функцию, так и общей нейрогормональной модуляцией [9]. Также представлен анализ в возрастных подгруппах: наибольшие преимущества от приема дапаглифлозина зарегистрированы для пациентов 75 лет и старше [10]. При стратификации пациентов с СД 2-го типа по уровню гликированного гемоглобина не получено достоверных данных о различии эффекта дапаглифлозина в различных подгруппах. Помимо влияния на смертность и частоту декомпенсаций ХСН дапаглифлозин уменьшает выраженность симптомов последней.

Таким образом, проведение фармакоэкономического анализа применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСНнФВ \leq 40% ФК NYHA II–IV методом моделирования с использованием анализа «затраты–эффективность (полезность)/минимизации затрат» и анализа чувствительности результата исследования к переменным исходным данным считается актуальным, что и *явилось целью настоящего исследования.*

Материалы и методы

В ходе данного исследования проведена адаптация глобальной аналитической модели принятия решений DAPA-HF Cost-Effectiveness Model в MS Excel 2016, которая позволяет провести анализ «затраты–эффективность/минимизация затрат» при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией и терапией сакубитрил/валсартан для лечения ХСНнФВ. В качестве плацебо рассматривалось государство.

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались следующими рекомендациями:

- методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од;

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов, используемые в модели

Характеристика	Значение
Возраст, лет	63,5 (13,8)*
Женщины, %	0,23 (0,01)*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,15 (0,09)
KCCQ TSS Q1: 0–<58	0,23 (0,01)
KCCQ TSS Q2: 58–<77	0,25 (0,01)
KCCQ TSS Q3: 77–<92	0,28 (0,01)
KCCQ TSS Q4: 92–100	0,24 (0,01)
NTproBNP, пг/мл	2342,53 (43,52)
Пациенты с ишемическим генезом ХСН, %	0,56 (0,01)
Длительность заболевания более 2 лет	0,62 (0,01)
Предыдущие госпитализации по поводу ХСН	0,47 (0,01)
ФВ	0,31 (6,14)*
Креатинин, мкмоль/л	104,44 (0,44)
СД 2-го типа	0,25 (0,01)*
Примечание. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение). *Данные адаптированы для РФ.	

- методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од.

Исходно в качестве индивидуальных данных больных в модели заложены характеристики пациентов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) DAPA-HF [8]. При адаптации модели для РФ использованы данные фармакоэпидемиологического исследования «Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ», включившего 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 10 регионах РФ [11]. Базовые характеристики пациентов, использовавшиеся при моделировании, приведены в табл. 1.

Прогрессирование ХСН моделировалось с помощью переходов между отдельными марковскими состояниями, характеризующимися общей оценкой симптомов в Канзаском опроснике для больных кардиомиопатией (KCCQ TSS), с уменьшением полезности для конкретных состояний. Эти состояния здоровья дополнительно стратифицированы наличием СД 2-го типа.

Моделирование смертности (по всем причинам и по причине ССЗ) выполнялось с применением параметрических уравнений, рассчитанных на основании экстраполяции данных скорректированных кривых выживаемости. При параметризации использовалась модель Вейбулла, которая показала наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости.

Кроме того, модель фиксирует частоту госпитализаций по поводу ХСН, обращений за медицинской помощью по поводу ухудшения течения ХСН. Состояния здоровья, описывающие эти события, являются временными, т.е. пациенты будут оставаться в таком состоянии только в течение одного марковского цикла (1 мес), и эти состояния ассоциированы с дополнительными затратами, связанными с конкретными событиями и снижением полезности. Также модель позволяет рассчитать затраты, ассоциированные с сердечно-сосудистой смертностью.

На основании данных РКИ DAPA-HF построены две матрицы вероятностей перехода между состояниями, характеризующимися общей оценкой симптомов KCCQ: для первых 4 мес, 5-го и последующих месяцев.

При адаптации модели использованы таблицы дожития пациентов согласно Russia Life Tables 2014 [The Human Mortality Database. Russia. Life tables by year of death (period),

1959–2014, 1x1, females, males]; qx признавался равным 1 для пациентов 101 года и более [12]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний исключена из оценок в таблице продолжительности жизни с использованием пропорций смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения [13].

Поскольку прямых сравнительных РКИ дапаглифлозина и сакубитрила/валсартана не обнаружено, в качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий приняты результаты скорректированного непрямого сравнения [14]. В таком скорректированном непрямом сравнении индивидуальные данные пациентов, получавших дапаглифлозин в исследовании DAPA-HF, скорректированы для соответствия средним базовым характеристикам популяции, получавшей терапию сакубитрил/валсартан в исследовании PARADIGM-HF. Для стратегий сравнения дапаглифлозин + ИАПФ и/или БРА в составе стандартной терапии ХСН vs сакубитрил/валсартан + стандарт терапии ХСН (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ) показано, что статистически значимых различий в эффективности не наблюдалось по следующим критериям эффективности:

- время до наступления первой госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти;
- время до наступления сердечно-сосудистой смерти (или по неустановленной причине);
- время до госпитализации по поводу СН;
- время до наступления смерти по любой причине.

Не обнаружено статистически значимых различий в безопасности сравниваемых стратегий. Таким образом, для целей данного исследования эффективность и безопасность медицинских вмешательства дапаглифлозин + ИАПФ и/или БРА в составе стандартной терапии ХСН признавалась соответствующей вмешательству сакубитрил/валсартан + стандарт терапии ХСН (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ) [14]. Согласно клиническим рекомендациям ИАПФ являются 1-й линией терапии ХСН, поэтому для сравнения использовали стратегию с применением дапаглифлозин + ИАПФ в составе стандартной терапии ХСН [6].

В модель заложены следующие базовые показатели: объем когорты – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – 10 лет для сравнения дапаглифлозин + стандартная терапия vs стандартная терапия, 1 и 3 года для сравнения дапаглифлозина с терапией сакубитрил/валсартан. Коэффициент дисконтирования для затрат – 5% и эффективности – 5%. Результаты моделирования «затраты–эффективность» показывают соотношение затрат в расчете на 1 добавленный год жизни, соотнесенный с его качеством (QALYs – quality adjusted life years) и количество добавленных лет жизни (LYGs – life years gained) при лечении больного с ХСН. Оценки полезности для расчета QALY были получены из объединенного анализа данных опросников EQ-5D-5L отдельных пациентов РКИ DAPA-HF. Для расчета LYG использовались данные РКИ DAPA-HF и таблицы дожития для РФ.

В модели учтены прямые медицинские затраты системы здравоохранения РФ на одного пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН (на амбулаторном и госпитальных этапах, включая сердечно-сосудистую смерть);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Для определения структуры лекарственной терапии использовались результаты фармакоэпидемиологического исследования «Оценка бремени сердечной недостаточности в РФ», включившего данные 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 10 регионах РФ [11].

Стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных

Стратегия терапии	Годовая стоимость терапии, руб.
Дапаглифлозин	30 531,83
ИАПФ	276,15
БРА	9183,85
Сакубитрил/валсартан	61 883,39
Общая стоимость стандартной терапии (с учетом частоты назначения)	92 159,51

отпускных цен (Государственный реестр лекарственных средств, расчет проводился 01.03.2020). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывались налог на добавленную стоимость – НДС (10%) и предполагаемая 12% оптовая надбавка по данным Федеральной антимонопольной службы РФ о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ (данные по состоянию на 10.02.2020) [15]. Стоимость препаратов, не включенных в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, определялась по данным Единого справочника-каталога лекарственных препаратов (по состоянию на 27.05.2019) с учетом 10% НДС, поскольку в соответствии с Приказом 871н [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2017 № 871н «Об утверждении Порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения»] до 1 июля 2019 г. в расчет референтной цены за единицу лекарственного препарата принимаются данные заключенных контрактов без учета НДС, после указанной даты – данные исполненных контрактов без учета НДС и оптовой надбавки. Для расчета использовались данные о стоимости референтных лекарственных препаратов по данным Государственного реестра лекарственных средств.

При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и международном непатентованном наименовании в реальной клинической практике.

Данные о стоимости терапии, использованные в анализе, представлены в табл. 2.

Нужно отметить, что стоимость базовой терапии ХСНнФВ, которая включала в себя ИАПФ/БРА, β-АБ, диуретики и альдостерона антагонисты (АМКР), а также статины и оральные антикоагулянты и антиагреганты [6], рассчитывалась с учетом реальной частоты предоставления. В стоимость стандартной терапии также включали стоимость назначения блокаторов кальциевых каналов, антиаритмиков, антиангинальных препаратов, ивабрадина и других симптоматических препаратов, применяемых по поводу основного заболевания. Стоимость терапии дапаглифлозином и сакубитрил/валсартаном рассчитывалась исходя из гипотезы о 100% комплаентности пациентов в соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание помощи при купировании НЯ, вызванных назначением лекарственной терапии, использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинко-статистическим группам (КСГ), и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный – КС

Событие	Затраты, руб.
Дегидратация	22 925,08
Почечное событие	28 546,15
Тяжелая гипогликемия	49 245,75
Перелом	32 976,52
Диабетический кетоацидоз	25 751,33
Ампутация	27 076,25
Смерть	2 314,00
Госпитализация по поводу ХСН	25 956,96
Срочный амбулаторное обращение по поводу ХСН	1 314,80

(34 713,70 руб.) или дневной стационар – ДС (20 454,40 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 07.12.2019 №1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»^{1,2}.

При отсутствии данных о фактическом распределении пациентов между госпитализацией в ДС и КС предполагалось распределение между данными условиями оказания помощи в пропорции 50 на 50%.

В соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинко-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од при расчете затрат использовались поправочные коэффициенты «к», равные для КС 0,65 и ДС 0,60 (65 и 60% от среднего норматива финансовых затрат соответственно), отражающие нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного Программой государственных гарантий.

Таким образом, расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), которые оказывают медицинскую помощь в системе обязательного медицинского страхования (ОМС), осуществлялся по следующим формулам:

$$C_{КС} = N_{КС} \times 0,65 \times K3_{КС},$$

$$C_{ДС} = N_{ДС} \times 0,60 \times K3_{ДС},$$

где $C_{КС}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), которые оказывают медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; $C_{ДС}$ – средняя стоимость законченного случая лечения, включенного в КСГ, в условиях ДС за счет средств ОМС; $N_{КС}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; $N_{ДС}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях ДС за счет средств ОМС; 0,65 – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; 0,60 – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в условиях ДС, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; $K3_{КС}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации; $K3_{ДС}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

¹Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 №1610 «Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». <http://government.ru/docs/38547/>

²Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2020 г. (Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения РФ №11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования №17033/26-2/И). <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>

Итоговая стоимость купирования 1 случая развития серьезного НЯ представлена в табл. 3.

Анализ «затраты–эффективность и минимизация затрат»

Поскольку при проведении анализа эффективности выявлены разная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией и сопоставимая эффективность при проведении скорректированного непрямого сравнения дапаглифлозина и сакубитрила/валсартана, при осуществлении собственно фармакоэкономического анализа применен анализ «затраты–эффективность» при сравнении дапаглифлозина и стандартной терапии (критерий эффективности – количество добавленных лет жизни – LYGs с поправкой на качество – QALYs) и анализ минимизации затрат при сравнении дапаглифлозина и сакубитрила/валсартана.

Анализ «затраты–эффективность» с расчетом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness ratio – CER) проводили с помощью следующей формулы:

$$CER_i = \frac{Cost_i^t}{Eff_i^t},$$

где CER_i – соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i;

Cost_i^t – средние расходы на одного пациента за t-период при применении соответствующего варианта терапии i; Eff_i^t – значение критерия эффективности, измеренного за t-период при применении варианта терапии i.

При условии, что более эффективная стратегия дапаглифлозин + стандартная терапия требует больших затрат на достижение единицы эффективности, чем стандартная терапия, определяли инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (ICER) по формуле:

$$ICER = (Cost 1 - Cost 2) / (Ef1 - Ef2),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»; Cost 1, Cost 2 – затраты на использование 1 и 2-го методов соответственно; Ef1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода, Ef2 – эффективность лечения при использовании 2-го метода.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, т.е. дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии.

Анализ минимизации затрат при сравнении дапаглифлозина с сакубитрил/валсартаном производили по формуле:

$$CMA = (DC1 - DC2),$$

где CMA – разница затрат сравниваемых вмешательств; DC1 – прямые затраты при 1-м методе лечения; DC2 – прямые затраты при 2-м методе лечения.

При расчете затрат учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равной 5%, по следующей формуле:

$$Consts_{disc} = \sum Consts_t \times (1+i)^{-t}$$

где Consts_{disc} – дисконтированные затраты, руб.; Consts – недисконтированные затраты; i – ставка дисконтирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали цены на лекарственные препараты. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

Результаты

Анализ «затраты–эффективность» при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией показал, что добавление дапаглифлозина позволит дополнительно получить 0,356 LYGs и 0,306 QALYs на одного пациента. Применение дапаглифлозина + стандартной терапии в сравнении с применением только стандартной терапии ассоциировано с увеличением затрат на 164 307 руб. (33,3%) на горизонте 10 лет. При этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни с дапаглифлозином составит 460 943 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 537 230 руб. (табл. 4).

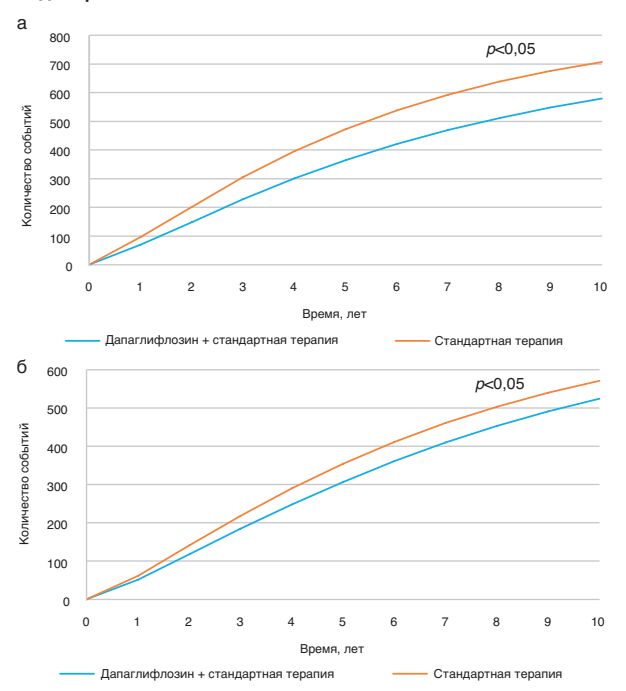
	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Плацебо + стандартная терапия ХСН	Разница
LYGs	5,038	4,682	0,356
QALYs	3,755	3,449	0,306
Прямые затраты, руб., из них:	657 403	493 096	164 307
• стоимость лекарственной терапии	595 630	431 474	164 156
• затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН и терапией НЯ	61 773	61 623	151
Инкрементальная стоимость 1 LYG	460 943		
Инкрементальная стоимость 1 QALY	537 230		

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Плацебо + стандартная терапия ХСН	Разница	NNT
Госпитализации по поводу ХСН	579	707	-128	8
Срочные амбулаторные обращения по поводу ХСН	22	45	-23	44
Сердечно-сосудистая смертность	525	571	-47	22

	Дапаглифлозин + ИАПФ в составе стандартной терапии ХСН	Валсартан/сакубитрил + стандартная терапия ХСН (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ)	Разница (минимизация затрат)
<i>На горизонте моделирования 1 год</i>			
Прямые затраты, руб., из них:	40 107	69 525	-29 417
• стоимость лекарственной терапии	29 169	58 587	-29 417
• затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН и терапией НЯ	10 938	10 938	0
<i>На горизонте моделирования 3 года</i>			
Прямые затраты, руб., из них:	102 435	175 602	-73 167
• стоимость лекарственной терапии	72 579	145 746	-73 167
• затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН и терапией НЯ	29 856	29 856	0

В связи с отсутствием в РФ официально утвержденной методики определения порога готовности платить, отражающего дополнительные затраты, которые готово нести общество за одну дополнительную единицу эффективности (инкрементальную стоимость одного добавленного года жизни), для определения порога готовности платить исполь-

Кривые количества госпитализаций по поводу ХСН (а) и сердечно-сосудистой смертности (б) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. человек, горизонт моделирования 10 лет.



зована методика, предложенная отечественными исследователями. Согласно данной методике в том случае, когда инкрементальная стоимость добавленного года жизни (ICER LYG или QALY) более эффективного лекарственного препарата не превышает величины одного валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, такое медицинское вмешательство считается рентабельным [16]. В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики ВВП РФ в 2019 г. составил 110 046,052 млрд руб., население РФ в среднем за 2019 г. – 146 764 655 человек [17, 18]. Таким образом, ВВП на душу населения составляет 749 813 руб., и полученное значение инкрементальной стоимости 1 добавленного года жизни не превышает данное значение, что говорит об экономической рентабельности интенсификации стандартной терапии ХСН дапаглифлозином (см. табл. 4).

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 128 случаев госпитализаций и 23 срочных амбулаторных обращений по поводу ХСН, а также предотвратить 47 сердечно-сосудистых смертей. Показатель NNT (number need to treat) для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу ХСН составил всего 8 пациентов, сердечно-сосудистой смерти – 22 (табл. 5).

По данным моделирования, количество госпитализаций у пациентов уменьшается уже через год терапии, а кривые сердечно-сосудистой смертности расходятся уже через 1,5 года терапии (см. рисунок).

Анализ затрат при применении дапаглифлозина + ИАПФ в составе стандартной терапии ХСН в сравнении с валсартаном/сакубитрилом в сочетании со стандартной терапией (за исключением ИАПФ и других БРА или АРНИ) показал, что применение дапаглифлозина приводит к сокращению затрат на 29 417 руб. на 1 пациента при сопоставимой эффективности за 1 год терапии и на 73 167 руб. на 1 пациента при сопоставимой эффективности за 3 года терапии (табл. 6).

Выводы

Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией позволит у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ II–IV ФК NYHA в течение 10 лет терапии дополнительно получить у каждого

пациента 0,356 LYGs и 0,306 QALYs. Увеличение затрат в указанном в горизонте 10 лет составит 33,3% или 164 307 руб.

Инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни составит 460 943 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 537 230 руб., что не превышает значения одного ВВП на душу населения в 2019 г. (749 813 руб.). Таким образом, интенсификация терапии ХСН дапаглифлозином является экономически рентабельной.

Применение дапаглифлозина в течение 10 лет у 1 тыс. целевых пациентов позволит избежать 128 случаев госпитализаций и 23 срочных амбулаторных визитов по поводу ХСН, а также предотвратить 47 сердечно-сосудистых смертей. Показатель NNT для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу ХСН составляет всего 8 пациентов, сердечно-сосудистой смерти – 22.

Интенсификация стандартной терапии ХСН дапаглифлозином в сравнении с валсартаном/сакубитрилом у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40% II–IV ФК NYHA позволит сократить затраты системы здравоохранения на 29 417 руб. на 1 пациента за 1 год терапии и на 73 167 руб. на 1 пациента за 3 года терапии при сопоставимой эффективности.

Полученные данные позволяют заключить, что применение дапаглифлозина для терапии пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 40% II–IV ФК NYHA экономически обосновано.

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

Финансирование: исследование выполнено при поддержке ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журнал. 2016; (8): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Khronicheskaya serdetschnaya nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaim i chto dolzhny delat'. Ros. kardiolog. zhurnal. 2016; (8): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).]
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Журн. Сердечная Недостаточность. 2011; 12 (2): 63. [Belenkov Yu.N., Mareev V.Iu., Ageev F.T. et al. Istinnaia rasprostranennost' KhSN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (issledovanie EPOkHa, gospiatalnyi etap). Zhurn. Serdetschnaya Nedostatochnost'. 2011; 12 (2): 63 (in Russian).]
3. Mosterd A, Cost B, Hoes AW et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam study. Eur Heart J 2001; 22: 1318–27.

4. Горохова С.Г., Рязанов В.В., Пфаф В.Ф. О бремени сердечной недостаточности в России. Лечебное дело. 2014; 3: 42–50. [Gorokhova S.G., Riazhenov V.V., Pfaf V.F. O bremeni serdetschnoi nedostatochnosti v Rossii. Lechebnoe delo. 2014; 3: 42–50 (in Russian).]
5. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015; 55 (10): 13–21. [Sitnikova M.Iu., Iurchenko A.V., Liasnikova E.A. et al. Rezul'taty Rossiiskogo gospiatal'nogo registra khronicheskoi serdetschnoi nedostatochnosti v 3 sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii. Kardiologiya. 2015; 55 (10): 13–21 (in Russian).]
6. Клинические рекомендации. Сердечная недостаточность. 2020 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134> [Klinicheskie rekomendatsii. Serdetschnaya nedostatochnost'. 2020 g. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134> (in Russian).]
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига®. Дата регистрации 21.08.2014. РУ №ЛП-002596. http://grs.rosminzdrav.ru/Gris_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&t= [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Forsiga®. Data registracii 21.08.2014. RU №LP-002596. http://grs.rosminzdrav.ru/Gris_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&t= (in Russian).]
8. Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. Circulation 2019.
9. Petrie MC, Verma S, Docherty KF et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA 2020; 323 (14): 1353–68. doi: 10.1001/jama.2020.1906
10. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. Circulation 2019.
11. Недогода С.В. Бремя хронической сердечной недостаточности в РФ: мифы и реальность. Доклад на IV Межрегиональной научно-практической конференции «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам». <http://clinchpharmbook.ru/local/pages/?id=36> [Nedogoda S.V. Bremia khronicheskoi serdetschnoi nedostatochnosti v RF: mify i real'nost'. Doklad na IV Mezregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Ot klinicheskikh rekomendatsii – k klinicheskim algoritmam". <http://clinchpharmbook.ru/local/pages/?id=36> (in Russian).]
12. Russia Life Tables 2014. The Human Mortality Database. Russia. Life tables by year of death (period), 1959–2014.
13. WHO CAUSE-SPECIFIC MORTALITY, 2000–2016. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
14. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) for DAPA-HF vs. PARADIGM-HF Comparative efficacy of dapagliflozin as adjunctive therapy versus sacubitril/valsartan as adjunctive therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction for use in, health economic evaluation. Final MAIC Report February 2020.
15. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные на 10.02.2020). ФАС России. <https://fas.gov.ru/documents/686367> [Dannye o predel'nykh razmerakh optovykh nadbavok i predel'nykh razmerakh roznichnykh nadbavok k tsenam na zhizненно neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennyye preparaty, ustanovlennye v sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii (dannye na 10.02.2020). FAS Rossii. <https://fas.gov.ru/documents/686367> (in Russian).]
16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика для вузов. Учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2017. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. Pharmacoconomics for universities. Tutorial. Rostov-on-Don: Phoenix, 2017 (in Russian).]
17. Федеральная служба государственной статистики. Валовой внутренний продукт, годовые данные. [https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1\(2\).htm](https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1(2).htm) [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Valovoi vnutrennii produkt, godovye dannye. [https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1\(2\).htm](https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1(2).htm) (in Russian).]
18. Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения в среднем за год. <https://showdata.gks.ru/report/278930/> [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Chislennost' postoiannogo naseleniia v srednem za god. <https://showdata.gks.ru/report/278930/> (in Russian).]
19. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New Engl J Med 2019; 380 (4): 347–57.
20. Kato ET et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139 (22): 2528–36.
21. Presented by Dr. Felipe Martinez at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 17, 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Виллевалде Светлана Вадимовна – д-р мед. наук, проф., нач. службы анализа и перспективного планирования, управление по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-7652-2962

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Попова Екатерина Андреевна – ассистент каф. внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-3498-7718

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

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Zhironov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4066-2661

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

Svetlana V. Villevaude – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0001-7652-2962

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

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

Ekaterina A. Popova – Assistant, Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020