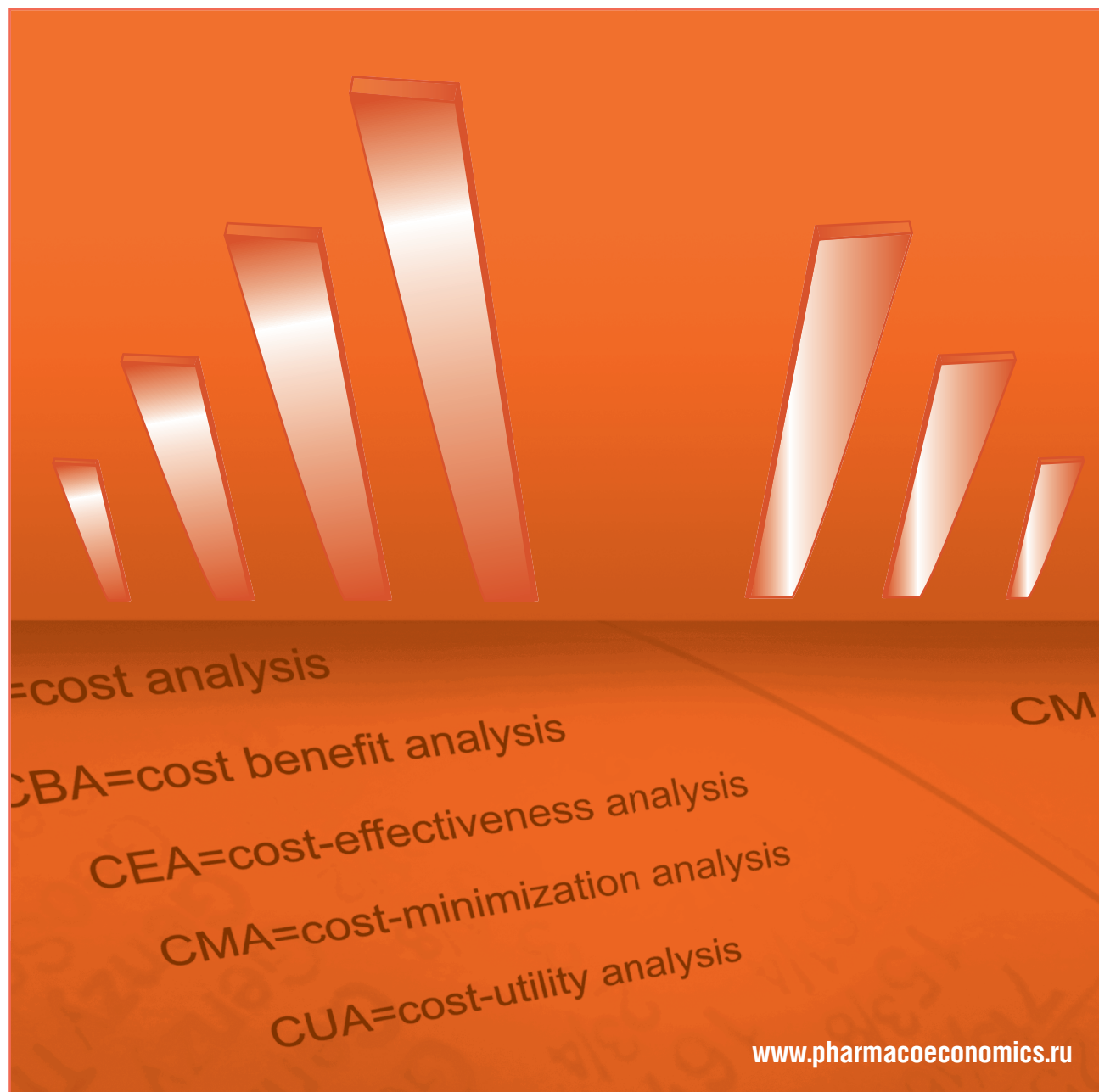


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 3

№3

Том 15

2022

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о размещении материала можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.150>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Долгосрочный анализ влияния на бюджет применения препарата канаглифлозин для лечения сахарного диабета 2-го типа у взрослых пациентов с наличием диабетической нефропатии в условиях Российской Федерации

Авксентьев Н.А.^{1,2}, Макарова Ю.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3/2, Москва 127006, Россия)

² Институт прикладных экономических исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (пр-т Вернадского, д. 84, стр. 1, Москва 119571, Россия)

Для контактов: Авксентьев Николай Александрович, e-mail: avksentev@ranepa.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете, которое приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии: диализа или трансплантации. Канаглифлозин – препарат класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), обладающий нефропротективным эффектом. Согласно литературным данным применение канаглифлозина у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ДН позволяло почти на 13 лет отсрочить возникновение потребности в диализе.

Цель: проведение долгосрочной оценки влияния на бюджет применения препарата канаглифлозин для лечения СД2 у взрослых пациентов с наличием ДН с позиции систем здравоохранения субъектов Российской Федерации.

Материал и методы. В качестве варианта сравнения для канаглифлозина выбрано отсутствие нефропротективной лекарственной терапии (плацебо). Предложена математическая модель прогрессирования ДН при применении канаглифлозина (в режиме дозирования 100 мг перорально ежедневно длительно) или плацебо на основании экстраполяции данных исследования CREDENCE. С помощью модели выполнен анализ прямых медицинских затрат на лекарственную терапию и проведение диализа в расчете на одного пациента до конца его жизни. Для оценки численности целевой популяции использованы эпидемиологические данные федерального регистра о числе состоящих на учете взрослых больных СД2 и распространенности ДН среди таких пациентов. На основании клинических рекомендаций и стандарта оказания медицинской помощи взрослым больным СД2, а также данных о фактических государственных закупках препаратов классов иНГЛТ-2 и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в 2021 г. была оценена доля пациентов с СД2+ДН, которые сегодня не получают нефропротективную терапию, но в соответствии со стандартом должны обеспечиваться канаглифлозином. Среди них были выделены больные с уровнем скорости клубочковой фильтрации в пределах 30–90 мл/мин/1,73 м², что обеспечивает сопоставимость характеристик целевой популяции пациентов с лицами, включенными в клиническое исследование CREDENCE.

Результаты. Прямые медицинские затраты в расчете на одного пациента в случае терапии канаглифлозином составляют 678 108 руб., что на 52,8% (759 239 руб.) ниже, чем при отсутствии нефропротективной лекарственной терапии (1 437 347 руб.). В результате за период моделирования расходы в рамках текущей практики терапии пациентов с СД2+ДН составляют 99,82 млрд руб., в рамках предлагаемой практики – 47,09 млрд руб. (разница в расходах бюджета – 52,73 млрд руб., или 52,8%). Накопленные расходы региональной системы здравоохранения при применении канаглифлозина оказываются меньше, чем при отсутствии нефропротективной лекарственной терапии через 11 лет после начала лечения.

Заключение. Расширение использования канаглифлозина для лечения пациентов с СД2+ДН позволяет в долгосрочной перспективе сокращать расходы бюджета за счет более позднего возникновения потребности в диализе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, канаглифлозин, диализ, анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 05.08.2022 г.; в доработанном виде: 14.09.2022 г.; принята к печати: 21.09.2022 г.

Финансирование

Публикация подготовлена при финансовой поддержке ООО «Мерк».

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В. Долгосрочный анализ влияния на бюджет применения препарата канаглифлозин для лечения сахарного диабета 2-го типа у взрослых пациентов с наличием диабетической нефропатии в условиях Российской Федерации. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (3): 309–318. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.150>.

Long-term analysis of canagliflozin budget impact in adult patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in the Russian Federation

Avxentyev N.A.^{1,2}, Makarova Yu.V.¹

¹ Financial Research Institute (3/2 Nastasyinskiy Aly, Moscow 127006, Russia)

² Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (84 bldg 1, Vernadskiy Ave., Moscow 119571, Russia)

Corresponding author: Nikolay A. Avxentyev, e-mail: avksentev@ranepa.ru

SUMMARY

Background. Diabetic nephropathy (DN) is a specific kidney lesion in patients with diabetes mellitus, which leads to the development of end-stage kidney disease and requires substitutive renal therapy (dialysis or transplantation). Canagliflozin is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, which exerts a renoprotective effect. According to the published data, the application of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and DN could postpone dialysis therapy for almost 13 years.

Objective: to perform a long-term analysis of canagliflozin budget impact in adult patients with DM2 and DN from the point of view of the constituent entities of the Russian Federation.

Material and methods. A group of comparison for canagliflozin was placebo (no renoprotective pharmacotherapy). The authors proposed a mathematical model for DN progression in groups of patients who received canagliflozin (100 mg orally, daily, long-term) or placebo. The model was based on the extrapolation of the CREDENCE study data. The model was used for the analysis of the direct costs on the lifetime pharmacotherapy and dialysis per one patient. Epidemiologic data from the federal register on the number of adult patients with DM and DN prevalence among these patients were used to evaluate the size of the target population. Based on the clinical recommendations and the medical care standards for patients with DM and the data on the actual state procurement of SGLT2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in 2021, we evaluated the share of patients with DM2+DN who currently do not receive renoprotective therapy but who must be supplied with canagliflozin according to the standards. Among this population, we determined the patients with the glomerular filtration rate within 30–90 ml/min/1.73 m², which provides the comparability of the target population with patients included in CREDENCE clinical study.

Results. Direct medical costs per one patient receiving canagliflozin therapy were 678 108 rubles, which was 52.8% (759,239 rubles) lower than without renoprotective pharmacotherapy (1,437,347 rubles). As a result, considering the modeling period and current practice, the budget costs for pharmacotherapy of patients with DM2+DN were 99.82 billion rubles, in comparison with the proposed practice, which was 47.09 billion rubles (difference in budget costs is 52.73 billion rubles, or 52.8%). The accumulated costs of the regional health care system were lower in patients receiving canagliflozin in comparison with patients without renoprotective pharmacotherapy 11 years after the beginning of treatment.

Conclusion. The expansion of canagliflozin application in the therapy for patients with DM2+DN leads to the budget cost cuts in the long run due to the extension of the dialysis-free period.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, canagliflozin, dialysis, budget impact analysis.

Received: 05.08.2022; **in the revised form:** 14.09.2022; **accepted:** 21.09.2022

Funding

The publication was prepared with the financial support of Merck LLC.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Avxentyev N.A., Makarova Yu.V. Long-term analysis of canagliflozin budget impact in adult patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* / *FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (3): 309–318 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.150>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Диабетическая нефропатия (ДН), развивающаяся при сахарном диабете (СД), приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, что требует проведения диализа или трансплантации
- ▶ В настоящее время не все пациенты с ДН получают предусмотренные клиническими рекомендациями препараты
- ▶ Канаглифлозин, обладающий нефропротективным эффектом, по результатам рандомизированного контролируемого исследования показал превосходство над плацебо по критерию бездиализного периода

Что нового дает статья?

- ▶ По результатам анализа влияния на бюджет, при использовании канаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа и ДН общие расходы бюджетов субъектов Российской Федерации снизятся на 52,8%
- ▶ Показано, что накопленные расходы региональной системы здравоохранения при применении канаглифлозина оказываются меньше, чем при отсутствии нефропротективной лекарственной терапии, через 11 лет после начала лечения

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Расширение использования канаглифлозина для лечения больных с СД 2-го типа и ДН позволяет в долгосрочной перспективе сокращать расходы бюджета за счет более позднего возникновения потребности в диализе

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Diabetic nephropathy (DN) developing in patients with diabetes mellitus (DM) is the leading cause of end-stage renal disease, which eventually terminates in dialysis or transplantation
- ▶ Only fractions of patients with DN currently receive medications according to the clinical guidelines
- ▶ Canagliflozin has a renoprotective function and extends dialysis-free period compared to placebo according to the results of randomized controlled trial

What are the new findings?

- ▶ The budget impact analysis demonstrated that using canagliflozin in patients with type 2 DM and DN will decrease the total budget expenditures of the constituent entities of the Russian Federation by 52.8%
- ▶ It was shown that cumulative expenses of a regional health care system when using canagliflozin become lower compared to absence of renoprotective therapy within 11 years after the start of treatment

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ More wide usage of canagliflozin in patients with type 2 DM and DN could cut budget expenses due to a later need in dialysis in the long run

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Диабетическая нефропатия (ДН) – это специфическое поражение почек при сахарном диабете, которое сопровождается формированием узелкового гломерулосклероза и в итоге приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии: диализа, трансплантации [1]. По данным Федерального регистра сахарного диабета по состоянию на 2021 г. ДН и хроническая болезнь почек (ХБП) были зарегистрированы у 18,5% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [2]. ХБП остается ведущим микрососудистым осложнением у пациентов с сахарным диабетом [3]; подобная коморбидность является основной причиной потребности в экстракорпоральной заместительной почечной терапии [4]. Терминальная стадия ХБП в 2020 г. являлась причиной 2% смертей среди больных СД2 [3].

В текущей версии клинических рекомендаций по лечению сахарного диабета 2-го типа у взрослых в качестве терапевтических опций для больных СД2+ДН рекомендовано применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий [1]. При этом напрямую такое показание (терапия

СД2 у пациентов с ДН для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности) определено только в инструкции по применению канаглифлозина [5].

Канаглифлозин (препарат класса иНГЛТ-2), ингибируя иНГЛТ-2 в проксимальных почечных канальцах S1/S2, способствует уменьшению реабсорбции отфильтрованной глюкозы в почках, тем самым увеличивая выведение глюкозы с мочой в количестве 77 и 119 г/сут при дозировках 100 и 300 мг соответственно. Отличительной особенностью препарата по сравнению с другими представителями класса иНГЛТ-2 является его способность умеренно ингибировать иНГЛТ-1 в тонком кишечнике и почках [6].

В рамках рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) CREDENCE было показано статистически значимое превосходство канаглифлозина по сравнению с плацебо по комбинированным критериям функции почек и их отдельным компонентам (табл. 1) у пациентов с СД2+ДН (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на уровне 30–90 мл/мин/1,73 м², отношение «альбумин/креатинин» в моче на уровне 300–5000 мг/сут) [7]. Так, отношение угроз наступления терминальной стадии ХБП при использовании канаглифлозина по сравнению с плацебо составило 0,68 (95% доверительный интервал 0,54–0,86).

Таблица 1. Результаты сравнения показателей эффективности канаглифлозина и плацебо в рандомизированном контролируемом исследовании CREDENCE [7]

Table 1. Comparison of the effectiveness parameters of canagliflozin and placebo in CREDENCE randomized controlled trial [7]

Показатель / Indicator	ОУ (95% ДИ) / HR (95% CI)
Почечный комбинированный исход (терминальная стадия ХБП, удвоение уровня креатинина сыворотки, смерть от почечных причин) / Combined renal outcome (end-stage CKD, double-fold levels of creatinine, death for nephropathological causes)	0,66 (0,53–0,81)
Терминальная стадия ХБП / End-stage CKD	0,68 (0,54–0,86)
Диализ, трансплантация почки или смерть от почечных причин / Dialysis, kidney transplantation, or death for renal causes	0,72 (0,54–0,97)

Примечание. ОУ – отношение угроз; ДИ – доверительный интервал; ХБП – хроническая болезнь почек.

Note. HR – hazard ratio; CI – confidential interval; CKD – chronic kidney disease.

В исследовании M. Durkin и J. Blais (2021 г.) [8] результаты РКИ CREDENCE в части динамики показателя СКФ для двух групп пациентов (находящихся на терапии канаглифлозином в режиме дозирования 100 мг ежедневно или получающих плацебо) были экстраполированы на более длительный срок для оценки времени до возникновения потребности в диализе (снижения СКФ до 10 мл/мин/1,73 м² и ниже). В соответствии с полученными результатами у больных, находившихся на терапии канаглифлозином, СКФ достигала критического уровня, сигнализирующего о необходимости начала диализа, через 22,85 года (274 мес терапии), в то время как у пациентов, получавших плацебо, – через 9,9 года (119 мес терапии).

В настоящее время канаглифлозин не включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, однако присутствует в государственных закупках для лечения больных СД2. Вместе с тем текущие закупки не позволяют полностью гарантировать доступность данного лекарственного средства (а также иных препаратов классов иНГЛТ-2 и арГПП-1) для пациентов, имеющих соответствующие показания. В то же время показанный в РКИ CREDENCE нефропротективный эффект канаглифлозина, а также отличительные особенности его фармакодинамики позволяют использовать препарат для решения широкого круга задач в лечении СД2 в условиях реальной клинической практики [7]. Таким образом, увеличение доли канаглифлозина в составе государственных закупок представляется целесообразным.

Цель – проведение долгосрочной оценки влияния на бюджет применения препарата канаглифлозин для лечения СД2 у взрослых пациентов с наличием ДН с позиции систем здравоохранения субъектов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Показания к применению, характеристики целевой популяции и выбор препарата сравнения / Indications for use, characteristics of the target population and the choice of a comparison drug

Согласно инструкции по медицинскому применению [5] канаглифлозин имеет три показания:

- в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с СД2;
- при наличии диагностированных ССЗ в комбинации со стандартной терапией ССЗ для снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы;
- при наличии ДН для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности, двукратного повышения

концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

В настоящем исследовании рассматривается третье показание. Таким образом, целевой популяцией пациентов являются взрослые больные СД2 с ДН. В силу того что большая часть таких пациентов в текущей практике не получают препараты классов иНГЛТ-2 и арГПП-1, а также по причине наличия результатов анализа долгосрочной динамики СКФ для канаглифлозина в сравнении с плацебо, в качестве препарата сравнения в исследовании выбрано отсутствие нефропротективной лекарственной терапии (плацебо).

Математическая модель исследования / Mathematical model of research

Для проведения анализа влияния на бюджет была разработана математическая модель, описывающая прогрессирование ДН у пациентов с СД2 при применении следующих вариантов терапии:

- канаглифлозин 100 мг 1 раз в сутки + диализ по достижении уровня СКФ 10 мл/мин/1,73 м² и ниже (далее – вариант «Канаглифлозин»);
- отсутствие нефропротективной лекарственной терапии + диализ по достижении уровня СКФ 10 мл/мин/1,73 м² и ниже (далее – вариант «Плацебо»).

Режим применения канаглифлозина соответствовал указанному в инструкции по медицинскому применению (одному из возможных вариантов) и использованному в исследовании M. Durkin и J. Blais (2021 г.) [8]: 100 мг 1 раз в сутки перорально длительно. Согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ХБП 5-й стадии методами гемодиализа и гемодиализации, разработанным Ассоциацией нефрологов, Российским диализным обществом и Столичной ассоциацией врачей нефрологов [9], развитие симптомов, свидетельствующих о необходимости начала диализа, как правило, начинается при уровне СКФ около 5–10 мл/мин/1,73 м², поэтому пороговым значением для начала диализа у пациентов, как и в работе [8], был выбран уровень СКФ 10 мл/мин/1,73 м².

Состояния, в которых последовательно могут находиться пациенты, представлены на **рисунке 1**.

Временной горизонт анализа был принят равным периоду до конца жизни пациентов (поскольку в РКИ CREDENCE средний возраст больных составил 63 года [7], период моделирования рассчитан как 100 – 63 = 37 лет, или 444 мес), длительность одного цикла моделирования – 1 мес. При этом учитывалось выбытие пациентов с терапии вследствие смерти.

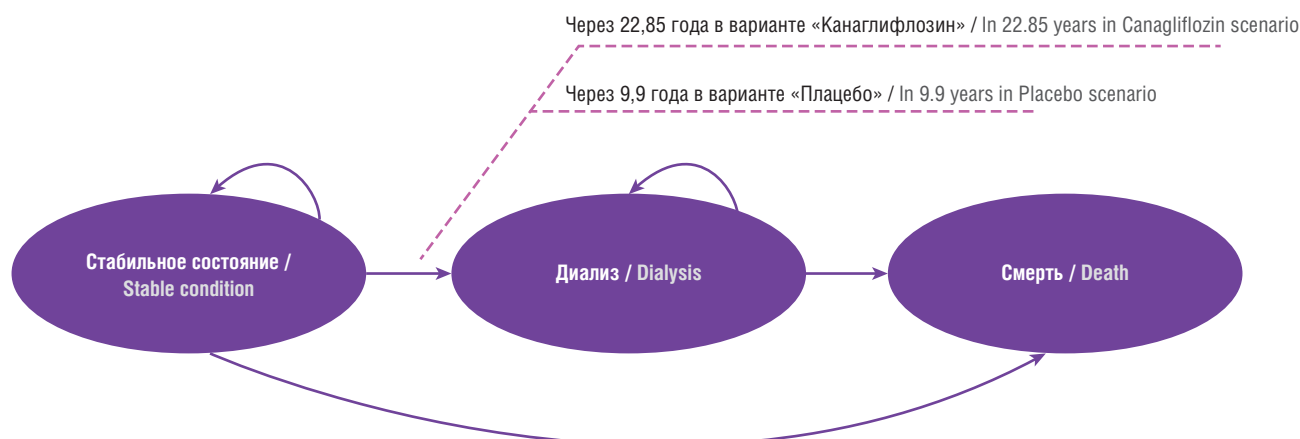


Рисунок 1. Структура модели (составлено авторами)

Figure. 1. Model structure (designed by the authors)

Показатели вероятности смерти для больных обеих групп определены на основании экстраполяции соответствующих кривых из РКИ CREDENCE [7] (с использованием распределения Вейбулла, выбранного на основании визуального анализа полученных данных¹). Для корректного учета времени пребывания пациентов в стабильном состоянии и на диализе использована поправка на половину одного цикла. Доля пациентов, находящихся в соответствующем состоянии в среднем за период i , определялась как средняя между долей пациентов, находившихся в соответствующем состоянии в периоды $i-1$ и i :

$$\% X_i^j = \frac{X_i^j + X_{i-1}^j}{2}, \quad (1)$$

где $\% X_i^j$ – доля пациентов, находящихся в стабильном состоянии (S) или на диализе (D) в среднем за период i при использовании варианта j , X_i^j – доля пациентов, находящихся в стабильном состоянии или на диализе на момент окончания периода i при выборе варианта терапии j .

Расчет расходов на одного пациента / Calculation of costs per one patient

В модели учитывались расходы на лекарственную терапию, а также на проведение диализа. Все затраты оценивались в расчете на одного пациента с позиции российского здравоохранения в 2022 г. и дисконтировались по ставке 5% годовых в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России [10].

Затраты на лекарственную терапию определяли на основании средних цен государственных закупок канаглифлозина в дозировке 100 мг в 2021 г. (по данным IQVIA) за счет средств фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), региональной программы лекарственного обеспечения, федеральной программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами: 2 656,11 руб. за упаковку 100 мг № 30 (2 921,73 руб. с налогом на добавленную стоимость).

Расчет стоимости диализа осуществляли с использованием модели клинко-статистических групп (КСГ), предусмотренной Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2022 г. [11]. В отсутствие данных о фактическом распределении пациентов между условиями оказания помощи предполагали, что диализ проводится в 100% случаев в условиях дневного стационара (ДС). Коэффициент затратноности (КЗ) госпитализации в ДС, использованный в расчетах, составлял 0,45 (КСГ ds36.011 Оказание услуг диализа).

Для расчета стоимости одной процедуры диализа КЗ умножали на базовую ставку госпитализации в ДС. При этом в базовом сценарии модели предполагалось, что фактическая ставка госпитализации в ДС равна 60% от среднего норматива затрат на один случай госпитализации за счет средств ОМС (т.е. 14 331,54 руб.) [12]. Таким образом, стоимость одного сеанса диализа предполагалась равной 6449,19 руб.

Частота проведения диализа определена согласно клиническим рекомендациям [9]: не менее 3 раз в неделю, что соответствует 13,04 сеанса в месяц.

Численность целевой популяции пациентов / Target population count

Согласно статистическим материалам Федерального регистра сахарного диабета [2] по состоянию на 2021 г. в России на учете состояли 4 497 893 взрослых с зарегистрированным диагнозом СД2, распространенность ХБП и ДН среди больных СД2 составляла 18,5%.

На следующем этапе оценивали долю больных СД2+ДН, которые в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1] и стандартом оказания медицинской помощи взрослым при СД2 [13] должны получать терапию препаратами классов арГПП-1 и иНГЛТ-2, но в текущей практике ее не получают вследствие недостаточного объема закупок. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению СД2 у взрослых [1] препараты данных классов, в первую очередь, показаны больным со значимыми коморбидностями – ДН или диагностированным ССЗ. Согласно материалам Федерального регистра сахарного диабета распространенность данных осложнений составляет в России 18,5% и 17,2% соответственно [2]. При этом охват терапией препаратами классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 в 2021 г. составлял 213 351 чел.², или 4,7% от всех состоящих на учете взрослых больных СД2. С учетом изложенного возможно оценить долю больных СД2 с ССЗ и/или ДН, которые в текущей практике не получают терапию препаратами классов арГПП-1 и иНГЛТ-2, но должны ее получать в соответствии с клиническими рекомендациями: $(18,5\% + 17,2\% - 4,7\%) / (18,5\% + 17,2\%) = 86,7\%$.

Согласно утвержденному стандарту медицинской помощи [13] на долю препаратов классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 должно приходиться 53,81% назначений, из них на долю канаглифлозина – 6,7%. Таким образом, на долю канаглифлозина должно приходиться около: $6,7\% / 53,81\% = 12,5\%$ назначений препаратов классов арГПП-1 и иНГЛТ-2.

Наконец, в РКИ CREDENCE [7] и его продолжение в работе M. Durkin и J. Blais (2021 г.) [8] были включены пациенты с уровнем СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м², доля которых среди всех состоящих на учете больных СД2 составляет 77,3% [2]. Данный параметр был учтен, чтобы обеспечить сопоставимость характеристик целевой популяции пациентов в настоящем исследовании и лиц, включенных в РКИ CREDENCE.

С учетом вышеуказанных предпосылок численность целевой популяции может быть оценена как: $4\,497\,893 \times 18,5\% \times 86,7\% \times 12,5\% \times 77,3\% = 69\,448$ чел. (рис. 2).

Расчет расходов бюджета и влияния на бюджет / Calculation of budget expenditures and budget impact

Дисконтированные расходы бюджета за весь период моделирования на терапию пациентов в рассматриваемой клинической ситуации в условиях текущей практики (отсутствие нефропротективной терапии) рассчитывали по формуле:

$$P \times \sum_{i=120}^{444} D_i^{\text{плац}} \times \frac{D}{1,05^{(i/12)}}, \quad (2)$$

где P – численность целевой популяции пациентов; D – стоимость месячного курса процедур диализа; остальные обозначения аналогичны использованным ранее.

¹ Экстраполяция кривых была проведена на основании пяти видов распределений: Вейбулла, экспоненциального, лог-нормального, лог-логистического и обобщенного гамма-распределения. В силу неправдоподобно низких значений выживаемости на горизонте 5 лет из анализа было исключено распределение Гомперца.

² Оценка авторов на основе анализа данных закупок препаратов классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 в 2021 г. с учетом особенностей режимов применения данных препаратов.

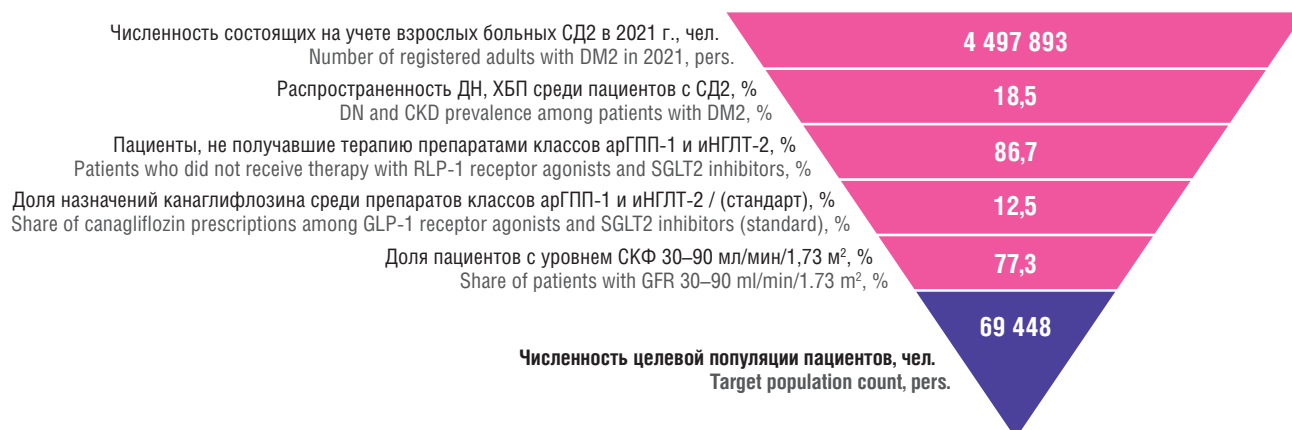


Рисунок 2. Воронка оценки численности целевой популяции пациентов (составлено авторами на основании данных [2]).

СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ДН – диабетическая нефропатия; ХБП – хроническая болезнь почек; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; инГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Figure. 2. Evaluation funnel for the target population of patients (designed by the authors on the basis of data from [2]).

DM2 – type 2 diabetes mellitus; DN – diabetic nephropathy; CKD – chronic kidney disease; GLP-1 – glucagon-like peptide 1; SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2; GFR – glomerular filtration rate

Дисконтированные расходы бюджета за весь период моделирования на терапию пациентов в рассматриваемой клинической ситуации в условиях предлагаемой практики (применение канаглифлозина) определяли по формуле:

$$P \times \left(\sum_{i=1}^{274} S_i^{\text{кан}} \times \frac{\text{ЛТ}^{\text{кан}}}{1,05^{(i/12)}} + \sum_{i=275}^{444} D_i^{\text{кан}} \times \frac{\text{ЛТ}^{\text{кан}} + D}{1,05^{(i/12)}} \right), \quad (3)$$

где ЛТ^{кан} – стоимость месячного курса лекарственной терапии канаглифлозином в месяц; остальные обозначения аналогичны использованным ранее.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Для проверки устойчивости полученных результатов проведен односторонний анализ чувствительности, в котором оценивали изменение разницы в прямых медицинских расходах при увеличении доли пациентов, получающих канаглифлозин, по сравнению со сценарием отсутствия нефропротективной лекарственной терапии за период моделирования. Параметры, изменение которых изучали в ходе анализа чувствительности, перечислены в **таблице 2**.

Таблица 2. Параметры, изменение которых оценивалось в ходе оценки чувствительности анализа влияния на бюджет

Table 2. Changes in the parameters that were used for the sensitivity assessment of the budget impact analysis

Параметр / Parameter	Значение изменяемого параметра / Value of the changed parameter		
	Базовое значение / Baseline	Нижний предел / Lower threshold	Верхний предел / Upper threshold
Цена на канаглифлозин, %* / Canagliflozin price, %*	100	85	115
Базовая ставка госпитализации (дневной стационар), руб. / Basic tariff for hospitalization, rub.	14 332	14 332	23 886
Доля пациентов, получающих канаглифлозин, в целевой популяции, %** / Share of patients in the target population who receive canagliflozin, %**	12,5	7,5	17,5
Способ моделирования общей выживаемости (функция распределения) / Method of modeling the overall survival (function of distribution)	Вейбулл / Weibull	Вейбулл, лог-логистическое, лог-нормальное, обобщенное гамма, экспоненциальное / Weibull, log-logistic, log-normal, generalized gamma, exponential	

Примечание. * ±15% от базового уровня. ** ±5% от базового уровня.

Note. * ±15% of the baseline. ** ±5% of the baseline

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Расходы в расчете на одного пациента за период моделирования / Expenses per patient during the modeling period

В **таблице 3** представлена оценка расходов на одного пациента за период моделирования для рассматриваемых вариантов сравнения. Согласно полученным результатам, прямые медицинские затраты в расчете на одного пациента в варианте «Канаглифлозин» составляют 678 108 руб., что на 52,8% (759 239 руб.) ниже варианта «Плацебо» (1 437 347 руб.). Несмотря на отсутствие затрат на лекарственную терапию в варианте «Плацебо», расходы в варианте «Канаглифлозин» оказываются существенно ниже по причине значительно позже возникающей потребности в диализе.

Расходы бюджета и анализ влияния на бюджет / Budget expenditures and budget impact

В **таблице 4** приведены прямые медицинские расходы для целевой популяции пациентов в рассматриваемой клинической ситуации в рамках текущей практики и предлагаемой практики, а также оценка влияния на бюджет за 10, 20, 30 лет и на гори-

Таблица 3. Дисконтированные затраты на одного пациента за период моделирования, руб.

Table 3. Discounted costs per patient during the period of modeling, rub.

Терапия / Therapy	Вариант «Канаглифлозин» / Canagliflozin scenario	Вариант «Плацебо» / Placebo scenario	Разница / Difference
Лекарственная терапия / Pharmacotherapy	302 389	–	302 389
Диализ / Dialysis	375 719	1 437 347	–1 061 628
Всего / Total	678 108	1 437 347	–759 239

Таблица 4. Анализ влияния на бюджет (все затраты)

Table 4. Budget impact analysis (all costs)

Период / Period	Текущая практика, млрд руб. / Current practice, bln rub.	Предлагаемая практика, млрд руб. / Proposed practice, bln rub.	Влияние на бюджет, млрд руб. (%) / Budget impact, bln rub. (%)
10 лет / 10 years	1,67	14,91	13,24 (790,6)
20 лет / 20 years	90,23	19,65	–70,59 (–78,2)
30 лет / 30 years	99,32	40,70	–58,62 (–59,0)
Весь период моделирования / Entire modeling period	99,82	47,09	–52,73 (–52,8)

зонте всего периода моделирования. Данные показывают, что до 10 лет (времени начала диализа в группе плацебо) расходы на терапию целевой популяции пациентов выше в рамках предлагаемой практики: 14,91 млрд руб. по сравнению с 1,67 млрд руб. в рамках текущей практики.

Однако более высокие расходы на лекарственную терапию канаглифлозином после 10 лет начинают компенсироваться растущими расходами на диализ в группе плацебо (рис. 3). Так, через 20 лет терапии расходы в рамках текущей практики составляют 90,23 млрд руб., в рамках предлагаемой практики – 19,65 млрд руб. (разница в расходах бюджета составляет 70,59 млрд руб., или 78,2%); через 30 лет – 99,32 и 40,7 млрд руб. соответственно (разница 58,62 млрд руб., или 59%); за весь период моделирования – 99,82 и 47,09 млрд руб. соответственно (52,73 млрд руб., или 52,8%).

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Результаты анализа чувствительности суммарного влияния на бюджет за период моделирования в случае увеличения доли канаглифлозина в практике терапии пациентов с СД2+ДН приве-

дены на рисунке 4. Наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно способа моделирования общей выживаемости (ОВ), базовой ставки госпитализации в условиях ДС (фактора, определяющего стоимость проведения диализа), а также доли пациентов, получающих канаглифлозин.

Следует отметить, что согласно полученным результатам даже при колебании рассматриваемых параметров в широких диапазонах основной вывод исследования остается неизменным: расширение закупок канаглифлозина позволяет в долгосрочной перспективе сокращать расходы бюджета на терапию пациентов в рассматриваемой клинической ситуации за счет более позднего возникновения потребности в диализе.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В РКИ CREDENCE и его продолжении в работе M. Durkin и J. Blais (2021 г.) [8] были представлены медицинские аргументы применения канаглифлозина у пациентов с СД2+ДН. В нашем исследовании продемонстрированы экономические аргументы. С учетом возможных позитивных отсроченных эффектов рас-

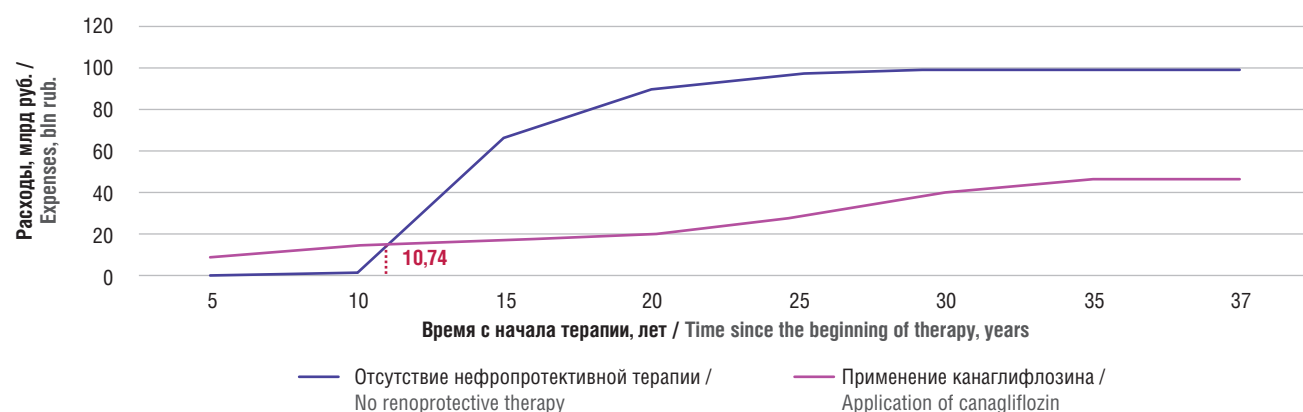


Рисунок 3. Динамика расходов на терапию целевой популяции пациентов в двух сценариях моделирования (накопленный итог с учетом дисконтирования)

Figure 3. Dynamics of the budget costs on the therapy for target population in two modeling scenarios (accumulated total sum adjusted for discounts)

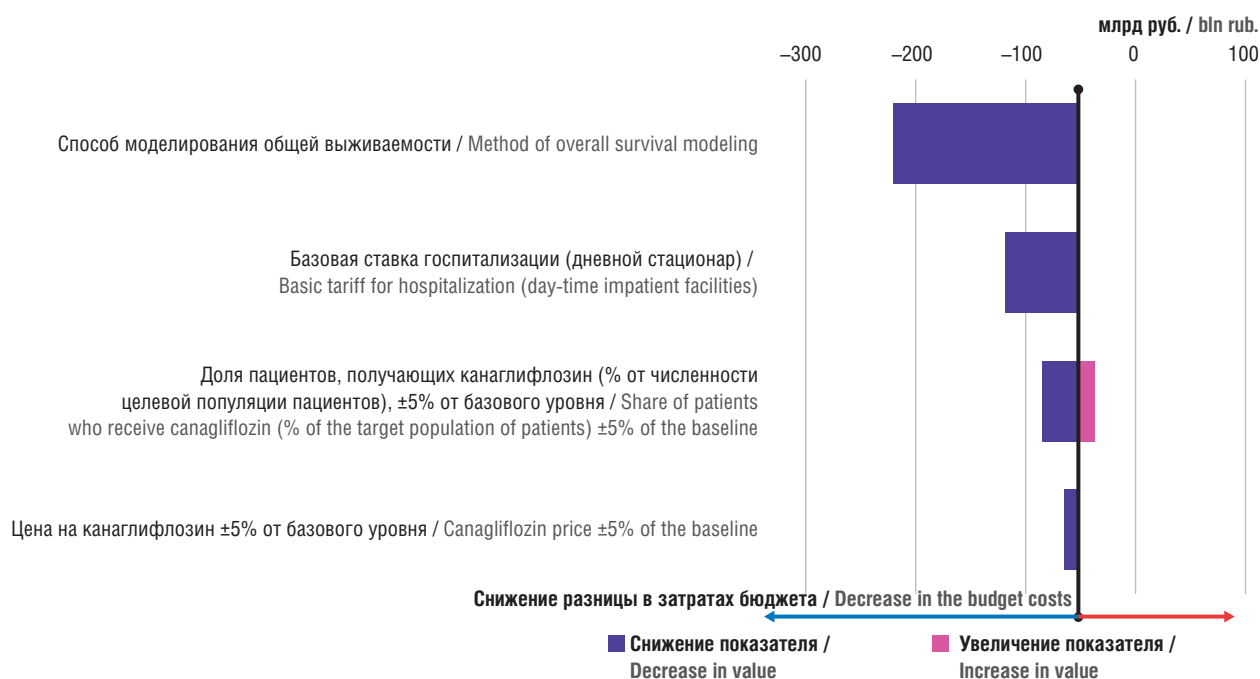


Рисунок 4. Результаты оценки чувствительности анализа влияния на бюджет
Figure. 4. Results of the sensitivity assessment of the budget impact analysis

ширение доступности канаглифлозина можно рассматривать как инвестицию, которая окупится через 10,74 года (см. рис. 3).

Следует отметить, что мы использовали достаточно длительный горизонт моделирования, который выходит за рамки достоверных данных об эффективности рассмотренных альтернатив, полученных в ходе РКИ CREDENCE [7] как в части динамики СКФ, так и в части ОВ больных. При этом последний параметр напрямую влияет на расходы бюджета, т.к. определяет длительность лекарственной терапии.

В частности, оценку влияния на бюджет осуществляли с коррекцией на дожитие пациентов – рассматриваемая клиническая ситуация предполагает постепенное выведение больных по причине смерти. Коррекцию проводили на основании экстраполяции данных об ОВ для соответствующих групп пациентов из РКИ CREDENCE [7] на весь период анализа. В базовом сценарии такое моделирование ОВ для обеих групп больных выполняли с использованием распределения Вейбулла (табл. 5).

На рисунке 5 графически отображено влияние выбора различных видов моделирования на показатели ОВ. Влияние способа моделирования ОВ для обеих групп пациентов было рассмотрено в рамках анализа чувствительности. При этом при выборе раз-

личных вариантов моделирования срок окупаемости применения канаглифлозина колебался в узком диапазоне 10,45–10,62 года.

При интерпретации полученных результатов также необходимо учитывать другие детали. Во-первых, при проведении анализа влияния на бюджет рассчитаны затраты на когорту больных, готовых приступить к терапии канаглифлозином в настоящее время. Вместе с тем каждый год данная когорта пополняется за счет новых пациентов, что не было учтено в нашем исследовании. С другой стороны, не все больные из текущей когорты приступят к терапии сразу. Все это может повлиять на результаты в части срока окупаемости применения канаглифлозина у пациентов, которые сегодня не получают препараты классов ИГЛТ-2 и агППП-1.

Во-вторых, рассмотренные в исследовании виды затрат финансируются из разных источников: лекарственные препараты – за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации, проведение диализа – за счет средств ОМС. Таким образом, необходимо задействовать механизм перераспределения расходных обязательств между разными бюджетами.

В-третьих, в ходе определения доли больных, которым может быть показана терапия канаглифлозином, мы предполагали, что структура назначений препаратов классов ИГЛТ-2 и агППП-1 оди-

Таблица 5. Результаты моделирования общей выживаемости пациентов в обеих группах терапии
Table 5. Results of overall survival modeling in both groups of patients

Период / Period	Число живых, % / Survival rate, %	
	Вариант «Канаглифлозин» / Canagliflozin scenario	Вариант «Плацебо» / Placebo scenario
Через 10 лет / In 10 years	61	46
Через 20 лет / In 20 years	26	9
Через 30 лет / In 30 years	9	1
К концу периода моделирования / By the end of modeling period	4	0

Примечание. Расчеты выполнены авторами на основании рандомизированного контролируемого исследования CREDENCE [7].

Note. Calculations were made by the authors based on the data from the CREDENCE randomized controlled trial [7].

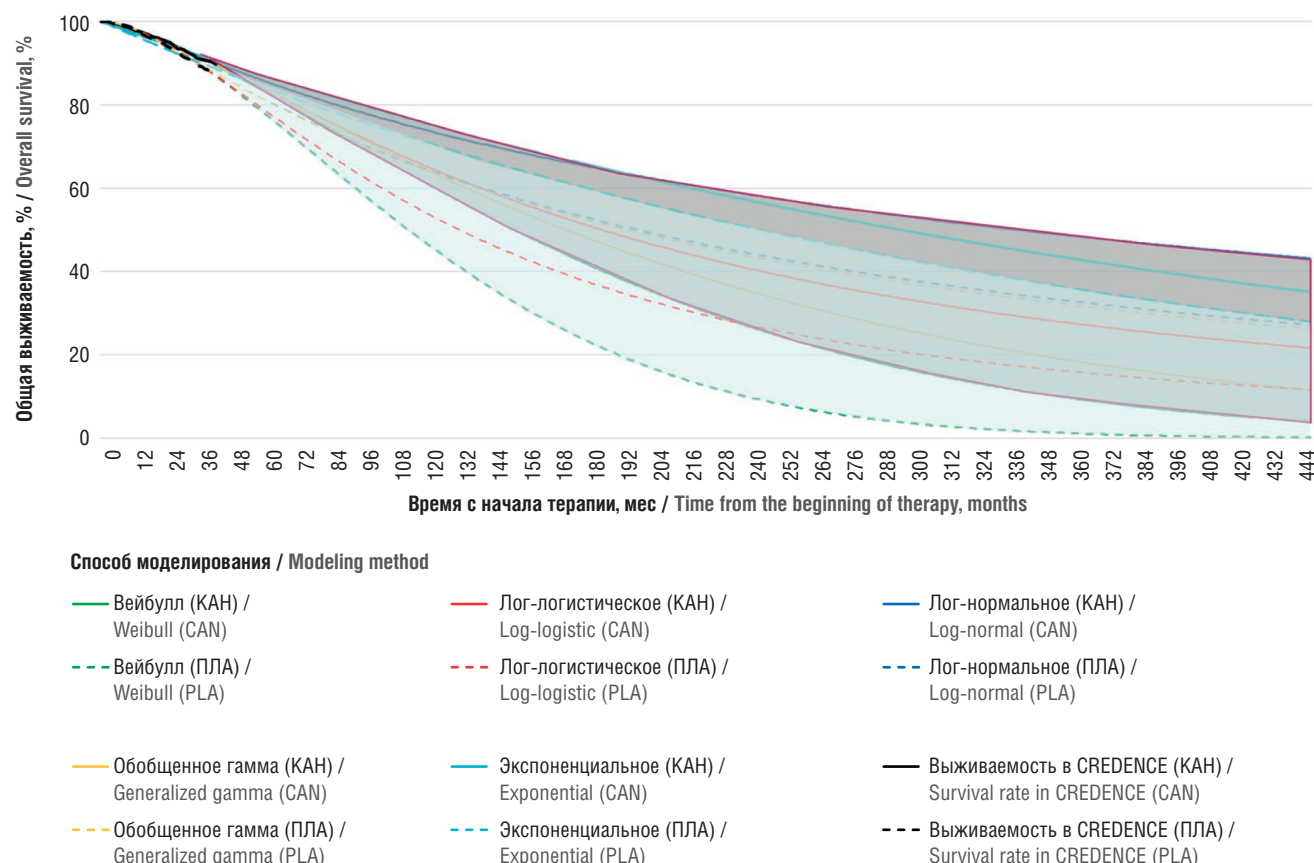


Рисунок 5. Результаты моделирования общей выживаемости для пациентов обеих групп терапии (расчеты авторов и данные рандомизированного контролируемого исследования CREDENCE [7]). Показан диапазон возможных значений доли пациентов, остающихся в живых в каждый период моделирования: голубая область – в группе плацебо (ПЛА), серая область – в группе канаглифлозина (КАН)

Figure 5. Results of overall survival modeling for patients from both groups of therapy (authors' calculations and data from the CREDENCE randomized controlled trial [7]). A range of possible share of survived patients during each modeling period is shown: blue area – in the placebo (PLA) group; gray area – in the canagliflozin group (CAN)

накова для пациентов в различных клинических ситуациях: СД2, СД2+ДН, ХБП, СД2+ССЗ.

Наконец, в исследовании использован достаточно длительный период моделирования. Поиск источника финансирования для таких долгосрочных инвестиций может быть затруднен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- численность пациентов (больные СД2+ДН, ХБП с уровнем СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м²), которые могут быть обеспечены терапией канаглифлозином, составляет 69 448 чел.;
- с учетом дожития пациентов прямые медицинские затраты в расчете на одного больного в случае терапии канаглифлози-

ном составляют 678 108 руб., что на 52,8% (759 239 руб.) ниже, чем при отсутствии нефропротективной лекарственной терапии (1 437 347 руб.);

- до 10 лет (времени начала диализа в группе плацебо) расходы на терапию целевой популяции пациентов выше в рамках предлагаемой практики, однако после этого более высокие расходы на лекарственную терапию канаглифлозином начинают компенсироваться растущими расходами на диализ в группе плацебо (в результате за весь период моделирования расходы в рамках текущей практики составляют 99,82 млрд руб., в рамках предлагаемой практики – 47,09 млрд руб., разница – 52,73 млрд руб., или 52,8%);
- расширение использования канаглифлозина для лечения пациентов с СД2+ДН позволяет в долгосрочной перспективе сокращать расходы бюджета за счет более позднего возникновения потребности в диализе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Рубрикатор клинических рекомендаций. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. URL: <http://sd.diaregistry.ru> (дата обращения 24.01.2022).
2. Федеральный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://sd.diaregistry.ru> (дата обращения 10.02.2022).
3. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по

данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 160–9. <https://doi.org/10.14341/DM9687>.

4. Ключкова Е.В., Толмачева А.А., Чернова Н.Н., Никольская И.Н. Диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 5: 29–37. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-5-29-32>.

5. Инструкция по применению лекарственного препарата Инвокана®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e19c450-bd8a-4fa4-a9f1-f789b8515544&t= (дата обращения 10.02.2022).
6. Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (5): 479–86. <https://doi.org/10.14341/DM12848>.
7. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med*. 2019; 380 (24): 2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
8. Durkin M., Blais J. Linear projection of estimated glomerular filtration rate decline with canagliflozin and implications for dialysis utilization and cost in diabetic nephropathy. *Diabetes Ther*. 2021; 12 (2): 499–508. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00953-4>.
9. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации». URL: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/GuidelinesHdNational.pdf> (дата обращения 15.07.2022).
10. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинко-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России»; 2019: 59 с.
11. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (дата обращения 15.07.2022).
12. Постановление Правительства РФ от 28.12.2021 № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». URL: <https://base.garant.ru/403335795/> (дата обращения 15.07.2022).
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2020 № 1054н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа». URL: <https://base.garant.ru/400297064/> (дата обращения 15.07.2022).

REFERENCES:

1. Clinical Guidelines Rubricator. Type 2 diabetes mellitus in adults. Available at: <http://sd.diaregistry.ru> (in Russ.) (accessed 24.01.2022).
2. Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus. Available at: <http://sd.diaregistry.ru> (in Russ.) (accessed 10.02.2022).
3. Shamkhalova M.S., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018; 21 (3): 160–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM9687>.
4. Klochkova E.V., Tolmacheva A.A., Chernova N.N., Nikolskaya I.N. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Siberian Medical Review*. 2019; 5: 29–37 (in Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-5-29-32>.
5. Instructions for the use of the drug Invokana®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e19c450-bd8a-4fa4-a9f1-f789b8515544&t= (in Russ.) (accessed 10.02.2022).
6. Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., et al. Canagliflozin: from glycemic control to improvement of cardiovascular and renal prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Resolution of Advisory Board. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24 (5): 479–86 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12848>.
7. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med*. 2019; 380 (24): 2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
8. Durkin M., Blais J. Linear projection of estimated glomerular filtration rate decline with canagliflozin and implications for dialysis utilization and cost in diabetic nephropathy. *Diabetes Ther*. 2021; 12 (2): 499–508. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00953-4>.
9. Clinical guidelines “Treatment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration”. Available at: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/GuidelinesHdNational.pdf> (in Russ.) (accessed 15.07.2022).
10. Omelyanovskiy V.V., Avxentyeva M.V., Khachatryan G.R. Methodological recommendations on the use of mathematical modeling in clinical and economic research and research using budget impact analysis. Moscow; 2019: 59 pp. (in Russ.).
11. Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of Compulsory Health Insurance. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (in Russ.) (accessed 15.07.2022).
12. Decree of the Government of the RF of 28.12.2021 No. 2505 “On the Program of state guarantees of free medical care for citizens for 2022 and for the planning period of 2023 and 2024”. Available at: <https://base.garant.ru/403335795/> (in Russ.) (accessed 15.07.2022).
13. Order of the Ministry of Health of the RF of 01.10.2020 No. 1054n “On approval of standards of medical care for adults with type 2 diabetes mellitus”. Available at: <https://base.garant.ru/400297064/> (in Russ.) (accessed 15.07.2022).

Сведения об авторах

Авксентьев Николай Александрович – советник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, научный сотрудник Института прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>; РИНЦ SPIN-код: 8649-2773. E-mail: avksentev@ranepa.ru.

Макарова Юлия Викторовна – к.э.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-8175>; РИНЦ SPIN-код: 9826-4864.

About the authors

Nikolay N. Avxentyev – Advisor, Financial Research Institute; Researcher, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>; RSCI SPIN-code: 8649-2773. E-mail: avksentev@ranepa.ru.

Yulia V. Makarova – PhD (Econ.), Senior Researcher, Financial Research Institute (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-8175>; RSCI SPIN-code: 9826-4864.