

Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств.

Данные ограничительных списков РФ в 2014—2016 годах

Мосикян А.А.¹, Курылев А.А.², Колбин А.С.^{2,3}

¹ — ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Резюме. *Актуальность.* На данный момент в России не существует единого стандарта выбора конечных точек при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств, что приводит к затруднениям при сравнении их клинико-экономических преимуществ. *Цель.* Оценить соотношение твёрдых и суррогатных конечных точек, выбранных в качестве критерия эффективности, при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарств, поданных для внесения в ограничительные списки в Российской Федерации. *Материалы и методы.* Проведён анализ 22 фармакоэкономических исследований в составе досье 12 гипогликемических лекарств, поданных для включения в ограничительные списки в 2014—2016 гг. *Результаты.* Проанализировано 8 критериев эффективности, из которых 4 относились к твёрдым конечным точкам. В анализ были включены 20 фармакоэкономических исследований, содержащих данные о 41 исходе, 26 из которых (63%) были твёрдыми конечными точками. Наиболее часто оценивали показатели количества приобретённых лет жизни с поправкой на качество (QALYs) — 62% всех твёрдых конечных точек, количества предотвращённых осложнений — 31% всех твёрдых конечных точек и изменение уровня гликированного гемоглобина — 73% всех суррогатных точек.

Выводы.

1. Хотя бы одна твёрдая конечная точка оценивалась в 19 из 20 фармакоэкономических исследований.
2. Основными оцениваемыми исходами являются QALYs и количество предотвращённых осложнений — 93% твёрдых конечных точек, а также изменение уровня гликированного гемоглобина — 73% суррогатных точек.
3. Согласно мнению ряда международных экспертов, уровень гликированного гемоглобина не должен являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности затрат на гипогликемические лекарства.

Ключевые слова: фармакоэкономика, ЖНВЛП, твёрдые точки, суррогатные исходы, сахарный диабет

Analysis of effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the essential drug list in 2014-2016 in Russia

Mosikian A.A.¹, Kurilev A.A.², Kolbin A.S.^{2,3}

¹ — Federal Almazov North West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² — I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

³ — Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. *Rationale.* There is a certain variability of endpoints in diabetes pharmacoeconomic research in Russia. It makes difficult to compare the economical effectiveness of hypoglycemic drugs. *Aim.* To estimate a proportion of final and surrogate endpoints used as effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the Russian essential drug list in 2014—2016. *Methods.* 22 pharmacoeconomic studies on 12 hypoglycemic drugs were reviewed. *Results.* 8 effectiveness criteria were analyzed. Four of them (50%) were final endpoints. 26 of 41 outcomes (63%) related to

final endpoints. The most often used endpoint was quality adjusted life years (QALY) — 62% of all final outcomes. The number of avoided cardiovascular events was another commonly used final endpoint (31 % of all hard outcomes). Change in glycated hemoglobin level was the most often used surrogate endpoint (73% of all surrogate outcomes).

Conclusions.

1. At least one final endpoint was used in 19 of 20 studies (95%).
2. The most commonly used final endpoints are QALYs and the number of avoided cardiovascular events (93% of all hard outcomes).
3. Glycated hemoglobin level should not be used as the main effectiveness criteria determining the inclusion of drugs into the essential drug list.

Keywords: pharmacoeconomics, essential drug list, final endpoints, surrogate endpoints, type 2 diabetes mellitus

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

Требования к качеству и целям контроля сахарного диабета (СД) значительно изменялись с течением времени. В клинических исследованиях 1990 годов традиционную терапию понимали как лечение до достижения хорошего самочувствия вне зависимости от показателей гликемического контроля, а впервые полученные в исследовании по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) знания о прямой корреляции уровня гликированного гемоглобина и риска развития сосудистых осложнений СД явились стимулом к формированию принципиально новых клинических рекомендаций и подходов к проведению исследований [1]. В последствии отношение к выбору конечных точек вновь изменилось. Так, по результатам рандомизированного клинического испытания (РКИ) эффективности и безопасности розиглитазона RECORD было показано двукратное увеличение риска развития сердечной недостаточности [2]. Повышение кардиоваскулярного риска при назначении гипогликемического ЛС было показано впервые и являлось в некотором роде случайной находкой — исследование не имело цели оценить сердечно-сосудистую безопасность. Однако данный факт послужил поводом к формированию новых требований к гипогликемическим лекарственным средствам (ЛС): с 2008 года оценка сердечно-сосудистых рисков стала обязательной для всех новых ЛС, а показатели гликемического контроля отошли на второй план [3].

Помимо изучения эффективности и безопасности гипогликемических ЛС при проведении доклинических, клинических и пост-маркетинговых исследований необходимо также изучение экономического эффекта применения ЛС, прежде всего с целью принятия решения о включении ЛС в ограничительные списки (прежде всего в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные

документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи), или исключения его из указанных перечня, актов и документов [4]. Отчёт о проведённом фармакоэкономическом (ФЭ) исследовании при этом предоставляется держателем регистрационного ЛС, согласно постановлению Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [5].

Поскольку ФЭ анализ прежде всего служит для оценки показателя «затраты—эффективность» (cost-effectiveness analysis (CEA)), при его проведении необходимо однозначно определить конечные точки, для которых оценивается эффективность. Эта задача в ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС является достаточно сложной в силу вышеописанных динамических изменений подхода к определению критерия эффективности. Американская диабетологическая ассоциация в качестве такового рекомендует использование показателей дополнительно приобретённых лет жизни (Life-Years Gained, LYG) и количества лет жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Years, QALYs) или ожидаемую продолжительность жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Expectancy, QALE) [6]. В то же время, эти показатели в ФЭ исследованиях нередко являются результатом математического моделирования и, за исключением QALYs, не могут быть оценены другим способом. В качестве конечных точек могут выступать прогнозируемое количество лет жизни без осложнений и количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений на горизонте моделирования. Все показатели гликемического контроля (изменение гликированного гемоглобина, вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина и т.д.) являются суррогатными конечными точками, которые рекомендуется использовать только для моделирования значений конечных точек с помощью валидированных симуляционных моделей СД [6].

Цель

Оценить соотношение твёрдых и суррогатных конечных точек, выбранных в качестве критерия эффективности, при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических ЛС, поданных для внесения в ограничительные списки в Российской Федерации.

Материалы и методы

Исходными данными послужили ФЭ исследования, включённые в досье гипогликемических ЛС, поданных для включения в список ЖНВЛП в 2014—2017 гг. Критериями включения в исследование были: наличие полнотекстовых данных о проведённых ФЭ исследованиях или наличие в резюме исследований достаточного количества данных для определения оцениваемых показателей эффективности ЛС, поданных для включения в список ЖНВЛП; проведение сравнительного анализа эффективности оцениваемых стратегий в рамках ФЭ исследования.

В каждом ФЭ исследовании, соответствующем критериям отбора, оценивали следующие параметры: международное непатентованное наименование (МНН); источник представления данных (резюме, полнотекстовая публикация, отчёт); авторы; год публикации; показания к применению; количество критериев эффективности, оцениваемых в ФЭ исследовании; количество твёрдых точек и суррогатных показателей эффективности, оцениваемых в ФЭ исследовании. Все вошедшие в анализ ФЭ исследования были разделены на две группы — инсулины и их аналоги и гипогликемические ЛС кроме инсулинов. Также все ФЭ исследования были разделены на группы в соответствии с годом их публикации. Для каждой из групп по указанным выше классификационным признакам рассчитывали:

- абсолютное количество всех исходов;
- абсолютное количество твёрдых точек;
- долю твёрдых точек (% от числа всех исходов);
- абсолютное число суррогатных исходов;
- долю суррогатных исходов (% от числа всех исходов).

В качестве твёрдых точек были выбраны:

- дополнительно приобретенные годы жизни (LYG);
- количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs);
- ожидаемая продолжительность жизни с поправкой на качество (QALE) [6];
- количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений [3];
- прогнозируемое количество лет жизни без осложнений как производное LYG и количества предотвращённых осложнений.

В качестве суррогатных конечных точек были выбраны:

- лабораторные показатели гликемического контроля (изменение уровня гликированного гемоглобина, изменение концентрации глюкозы плазмы натощак);
- частотные показатели ответа на терапию (частота достижения целевых значений гликированного гемоглобина или глюкозы плазмы натощак) и
- количество пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина как производное LYG и показателей гликемического контроля [6].

Результаты

Всего были отобраны 29 публикаций, соответствующих критериям включения. Публикации, рассматривавшие комбинированную терапию двумя средствами и поданные в досье двух ЛС, учитывали один раз. Две публикации были исключены из анализа по причине отсутствия ФЭ анализа и две — в виду отсутствия сравнения эффективности (анализ минимизации затрат). Ещё три работы представляли собой частичное описание данных, представленных в более поздних публикациях тех же коллективов авторов. Две публикации были исключены из анализа, так как являлись полнотекстовыми публикациями по данным отобранных отчётов о проведении ФЭ исследований.

Таким образом, в анализ включены 20 ФЭ исследований, касающиеся 10 ЛС (инсулины: 1 публикация; гипогликемические ЛС кроме инсулинов 15 публикаций) и 4 комбинаций ЛС (инсулины: 1 публикация; сочетание гипогликемических ЛС с метформином — 3 публикации). Все исследования проводились для ФЭ оценки стратегий использования ЛС при СД 2 типа. Схема отбора ФЭ исследований представлена на рис. 1.

В табл. 1 представлено распределение по наименованию конечных точек, использованных при анализе эффективности сравниваемых стратегий в ФЭ анализе гипогликемических ЛС, применяемых для контроля СД 2 типа. Всего были извлечены данные о 41 исходе в 20 ФЭ исследованиях, из них 26 исходов (63%) были твёрдыми конечными точками. Среди твёрдых конечных точек наиболее часто оценивался показатель количества приобретённых лет жизни с поправкой на качество (QALYs) — 62% всех твёрдых точек, среди суррогатных точек — изменение уровня гликированного гемоглобина — 73% всех суррогатных точек.

В табл. 2 приведена динамика по годам доли твёрдых конечных точек в отобранных ФЭ исследованиях в 2008—2017 гг.

В 2012 г. из перечисленных ЛС в перечень ЖНВЛП входили инсулины глизин и аспарт, метформин и

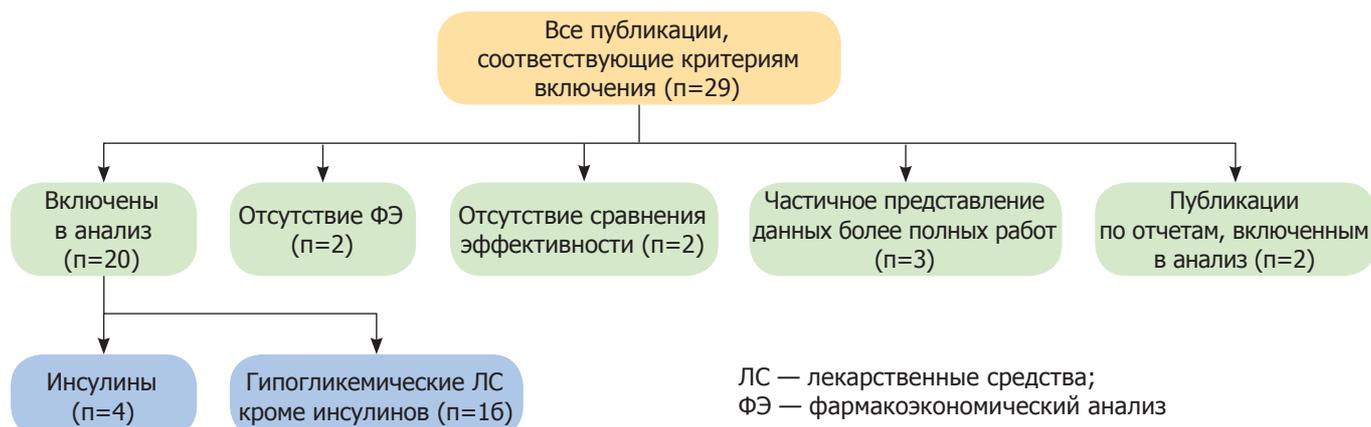


Рис. 1. Схема отбора фармакоэкономических исследований для анализа

Таблица 1

Твёрдые и суррогатные конечные точки по названиям точек

Название конечной точки	Инсулины (n=2)	Гипогликемические ЛС кроме инсулинов (n=18)	Всего
Твёрдые конечные точки			
Годы жизни с поправкой на качество (QALYs)	1	15	16
Дополнительно приобретённые годы жизни (LYG)	0	1	1
Количество предотвращённых осложнений	1	7	8
Количество пациенто-лет без осложнений	0	1	1
Суррогатные конечные точки			
Изменение уровня гликированного гемоглобина	2	9	11
Изменение концентрации глюкозы плазмы натощак	0	2	2
Достижение целевого уровня гликированного гемоглобина	0	2	2
Всего исходов	4	37	41
Доля твёрдых точек (%)	2/4 (50 %)	24/37 (65 %)	26/41 (63 %)

Таблица 2

Динамика использования твёрдых конечных точек по годам

Год	Количество ФЭ исследований, вошедших в анализ	Препараты	Доля жёстких точек
2008	1	Глулизин	1/2 (50%)
2012	2	Ситаглиптин + метформин; саксаглиптин	2/6 (33%)
2013	3	Лираглутид; эксенатид (2)	5/5 (100%)
2014	5	Вилдаглиптин + метформин; вилдаглиптин; линаглиптин; саксаглиптин + метформин; лираглутид	7/11 (64%)
2015	5	Инс. аспарт + деглудек; дапаглифлозин; эксенатид (2); лираглутид (2)	6/9 (67%)
2016	4	Алоглиптин; ликсисенатид; эмпаглифлозин; дапаглифлозин	5/8 (63%)

вилдаглиптин [7]. Следующее обновление перечня было произведено на 2015 г., и в новый перечень вошли дополнительно ситаглиптин, саксаглиптин и инсулин деглудек [8]. В 2016 г. в перечень были добавлены линаглиптин, алоглиптин и дапаглифлозин [9]. В 2017 г. список ЛС для лечения СД, входящих в перечень ЖНВЛП, не изменился по сравнению с перечнем 2016 г. [10].

Доля твёрдых точек в ФЭ исследованиях ЛС, вошедших в перечень ЖНВЛП, составила 50% (9 из 18) до 2014 г. и 60% (6 из 10) после 2014 г. — после пересмотра критериев включения ЛС в перечень ЖНВЛП. Доля твёрдых точек в ФЭ исследованиях ЛС, не вошедших в перечень ЖНВЛП, составила 100% (6 из 6) до 2014 г. и 67% (4 из 6) — после 2014 г. На момент написания статьи (сентябрь 2017 г.) в пе-

речень ЖНВЛП не вошли ЛС из группы агонистов глюкагоноподобного пептида 1 — ликсисенатид, эксенатид, лираглутид (данная группа не представлена в перечне ни одним ЛС), а также эмпаглифлозин.

Обсуждение

В настоящее время выбор твёрдых конечных точек для проведения ФЭ исследований в области диабетологии остаётся неоднозначным. Данная проблема представляется связанной, прежде всего, с отсутствием обновленных рекомендаций по симуляционному моделированию СД, в которых были бы отражены новые подходы к проведению клинических исследований гипогликемических ЛС. Рекомендации Американской Диабетологической Ассоциации 2004 года [6] в настоящее время уже не отвечают на вопросы, которые ставят перед исследователем современные представления о плейотропном эффекте новых классов гипогликемических ЛС.

В первую очередь, нерешённым остаётся вопрос о месте показателя количества предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений при смене одной стратегии терапии на другую. В 2008 г. оценка частоты развития сердечно-сосудистых исходов при назначении гипогликемических ЛС впервые была установлена в качестве обязательного компонента исследования регистрируемых ЛС [3]. Эта рекомендация нашла отражение в некоторых ФЭ исследованиях как в виде оценки твёрдых конечных точек «количество предотвращённых осложнений» [11—14] или «количество пациенто-лет без осложнений» [15]. Несмотря на то что в 4 исследованиях из 8, упоминавших число осложнений, данный показатель прогнозировали только для расчёта затрат [16—19], они, тем не менее, учитывались в настоящем анализе как использованная конечная точка. Кроме того, сердечно-сосудистые осложнения, развитие которых спрогнозировано в горизонте моделирования, учитываются при расчёте медицинских затрат во всех ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС.

В то же время, результаты последних РКИ и обзорных исследований сердечно-сосудистой безопасности некоторых гипогликемических ЛС [20—24] подводят к формированию нового понимания роли сердечно-сосудистых осложнений в ФЭ моделировании. Кардиопротективный эффект лираглутида, семаглутида, эмпаглифлозина и канаглифлозина, показанный в РКИ [20—23], является не только статистически, но и клинически значимым. Этот результат представляет особенный интерес в контексте конечной цели любой терапии СД — а именно, в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и позволяет моделировать кардиопротективный эффект данных ЛС напрямую, а не через изменения клиническо-лабораторных параметров пациента, как это происходит по настоящее время

на основании многочисленных симуляционных моделей, валидированных для кардио-нейтральных ЛС [25—27]. Всё это в совокупности позволяет говорить о сердечно-сосудистых исходах, как об одной из твёрдых конечных точек при оценке эффективности ЛС, и поднимает вопрос о возможности поставить показатель количества предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений в один ряд с показателем изменения качества жизни.

Роль другой твёрдой точки — приобретённых лет жизни с поправкой на качество (QALYs) не вызывает сомнений. Оценка QALYs рекомендуется Американской Диабетологической Ассоциацией [6], является ключевым критерием оценки эффективности ЛС в зарубежных ФЭ исследованиях и, согласно результатам настоящего анализа, была произведена в 15 из 22 работах (68%).

Возможно ли в ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС использовать только твёрдые конечные точки? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо принять во внимание, что показатель QALYs, оцениваемый при СД 2 типа, является результатом моделирования, при этом в модели учитываются сердечно-сосудистые осложнения, значение индекса массы тела [14], а в некоторых ФЭ исследованиях — дополнительно частота гипогликемических эпизодов и тип терапии [28]. При этом широко используемая во всём мире модель IMS Core Diabetes Model (CDM) [29] учитывает значения возраста, ИМТ, гипогликемических эпизодов и значения гликированного гемоглобина [30]. Количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений в некоторых ФЭ исследований в настоящий момент также является моделируемым значением — функцией от уровня гликированного гемоглобина [15]. Несмотря на наличие доказанного кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина в крупном РКИ EMPA-REG OUTCOME [22], в отчёте по ФЭ анализу применения эмпаглифлозина (2016 г.) эти данные используются только для расчёта затрат на терапию осложнений СД, а количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений не рассматривается как критерий эффективности [31]. Такой подход является абсолютно правомерным, поскольку данные о кардиопротективном эффекте эмпаглифлозина не внесены в инструкцию по применению лекарственного препарата. В то же время, 25 августа 2017 г. U.S. Food and Drug Administration (FDA) одобрила новое показание препарата Виктоза (лираглутид) — снижение риска основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у взрослых пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [32], что в некоторых случаях позволяет в дальнейшем рассматривать количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений как критерий эффективности на основании результатов LEADER [20], не прибегая к математическому моделированию

нию. В остальных случаях изменение уровня гликированного гемоглобина, являясь суррогатной конечной точкой, тем не менее используется для оценки твёрдых конечных точек и вносится в отчёт по ФЭ исследованию и нередко является одним из показателей, для которых рассчитывается показатель «затраты—полезность» [11, 13, 33, 34]. В то же время, на данный момент список ЛС с доказанным кардиопротективным эффектом ограничен, и при сравнении этих ЛС с ЛС, данные по влиянию которых на риск сердечно-сосудистых осложнений отсутствуют, уровень гликированного гемоглобина может быть (помимо QALYs) единственно возможной конечной точкой для сравнения эффективности, и его полное исключение из перечня конечных точек для ФЭ исследований не представляется возможным. Тем не менее, уровень гликированного гемоглобина в качестве изолированного показателя не имеет клинического смысла с точки зрения современных представлений о конечной цели терапии СД.

Выводы

1. Хотя бы одна твёрдая конечная точка оценивалась в 19 из 20 ФЭ исследованиях (95%), и их общее количество составило 26 из 41 (63%) всех оцениваемых конечных точек.
2. 62% всех твёрдых конечных точек составил показатель QALYs, количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений оценивалось в два раза реже (31% всех твёрдых конечных точек).
3. Уровень гликированного гемоглобина был наиболее часто оцениваемой суррогатной конечной точкой (73% всех суррогатных конечных точек) и оценивался в качестве критерия эффективности в 8 ФЭ исследованиях из 20 (40%).

4. Показатель количества предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время занимает промежуточную позицию между критерием эффективности и критерием безопасности, и его роль в ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС требует дальнейшего обсуждения.
5. Показатель гликированного гемоглобина не должен являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности затрат на гипогликемические ЛС, хотя и может быть представлен в отчёте.
6. По мере внесения данных о кардиопротективном эффекте ряда ЛС в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов следует ожидать отражения этих результатов в отчётах о ФЭ исследованиях не только для расчёта затрат на лечение осложнений СД, но в качестве твёрдой конечной точки эффективности ЛС.

Рекомендации

1. Ограничить использование суррогатных конечных точек при проведении ФЭ исследований до 1 точки на 1 исследование (изменение уровня гликированного гемоглобина или достижение целевого значения уровня гликированного гемоглобина).
2. Отдавать предпочтение оценке твёрдых конечных точек (QALYs, количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений).
3. Оценивать количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений не только для расчёта затрат, но и в качестве одного из критериев эффективности гипогликемических ЛС, обладающих доказанным кардиопротективным эффектом.

Литература

1. Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): 9—16.
2. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373 (9681): 2125—35.
3. Hirshberg B., Raz I. Impact of the US Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl 2): S101—6.
4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Available from: URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Available from: URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/.
6. Govan L., Wu O., Lindsay R., Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR* 2015; 3 (2): 132—52.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.12.2011 ¹2199-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год.
8. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30.12.2014 ¹2782-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год.
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 ¹2724-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год.
10. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2016 ¹2885-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год.

11. Колбин А.С. Фармакоэкономика инсулина глупизина: увеличиваются ли затраты на государственное возмещение при сахарном диабете? *Качественная клиническая практика*. 2008; (2): 4—10.
12. Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. Сравнительная характеристика затрат на лечение СД-2 традиционными сахароснижающими средствами и комбинированной терапии вилдаглиптином. *Поликлиника*. 2011; (1): 2—6.
13. Куликов А.Ю., Новиков И.В. Фармакоэкономический анализ использования линаглиптина (Тражента®) в составе комбинированной терапии в лечении сахарного диабета 2 типа. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014; 2 (3): 55—61.
14. Мешков Д.О., Рудакова А.В. Отчет о научно-исследовательской работе «Эффективность затрат на фиксированную комбинацию саксаглиптина и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа». 2014. Москва.
15. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курьлев А.А. и соавт. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2015; (4): 53—64.
16. Котешкова О.М., Рудакова А.В. Клинико-экономический анализ применения эксенатида по сравнению с инсулином гларгином у больных сахарным диабетом 2-го типа при недостаточном гликемическом контроле на фоне терапии метформином и/или препаратами сульфонилмочевин. *РМЖ*. 2013; (28): 1405.
17. Рудакова А.В. Отчет о научно-исследовательской работе на тему: «Фармакоэкономические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа агонистом глюкагоноподобного пептида эксенатидом». 2013. Москва.
18. Мешков Д.О., Безмельницкая Л.Ю. Отчет о научно-исследовательской работе «Сравнительное фармакоэкономическое исследование применения дапаглифлозина и ситаглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа». 2015. Москва.
19. Петров В.И., Недогода С.В., Фролов М.Ю., и соавт. Сравнительный клинико-экономический анализ интенсификации терапии базальным инсулином или дапаглифлозином у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа. *Фармакоэкономика: Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; (1): 58—68.
20. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311—22.
21. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1834—1844.
22. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117—2128.
23. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 644—657.
24. Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B., et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (9): 709—717.
25. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J., et al: The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *CurrMed Res Opin* 2004; 20 Suppl 1: S5—26.
26. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J., et al: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004;20 Suppl 1:S27—40.
27. Hayes A.J., Leal J., Gray A.M., et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56: 1925—33.
28. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Отчет о научно-исследовательской работе «Фармакоэкономическая оценка использования ситаглиптина (Янувия) в сравнении с другими схемами лекарственной терапии пациентов с сахарным диабетом второго типа». 2012. Москва.
29. IMS Core Diabetes Model. [Электронный источник] URL: <http://www.core-diabetes.com/> (дата доступа 20.09.2017).
30. McEwan P, Foos V, Grant D., et al. Drivers Of Cost-Effectiveness In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health*. 2013; 16 (3): A165.
31. Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Отчет о научно-исследовательской работе «Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Джардинс (эмпаглифлозин) при лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации». 2016. Волгоград.
32. Victoza® (liraglutide) is approved in the US as the only type 2 diabetes treatment indicated to reduce the risk of three major adverse cardiovascular events [news release]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk. <http://press.novonordisk-us.com/2017-08-25-Victoza-R-liraglutide-is-approved-in-the-US-as-the-only-type-2-diabetes-treatment-indicated-to-reduce-the-risk-of-three-major-adverse-cardiovascular-events>. Published August 25, 2017. Дата доступа: 25.09.2017.
33. Куликов А.Ю., Новиков И.В. Фармакоэкономический анализ применения комбинации инсулин деглудек/инсулин аспарт (Райзодег) в терапии сахарного диабета 2 типа. 2015. Отчет.
34. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2015; (4): 43—52.