

# Фармакоэкономическая оценка ипраглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с другими режимами терапии сахарного диабета 2 типа

Колбин А. С.<sup>1,2</sup>, Курылёв А. А.<sup>1,3</sup>, Балыкина Ю. Е.<sup>2</sup>, Проскурин М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Россия, Россия, Санкт-Петербург

**Аннотация.** *Актуальность.* Ипраглифлозин — селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (SGLT2), который снижает концентрацию глюкозы в плазме крови, вызывая уменьшение реабсорбции глюкозы почками путём ингибирования натрий-глюкозного котранспортёра SGLT2 и индуцируя гликозурию. Ингибиторы SGLT2 — новый класс сахароснижающих препаратов, не так давно одобренных для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. В отличие от других антидиабетических средств, ингибиторы SGLT2 улучшают гликемический контроль (по HbA<sub>1c</sub>) и обеспечивают множество дополнительных преимуществ, включая снижение массы тела, артериального давления и другие многочисленные плеiotропные эффекты. Завершённые клинические исследования и данные реальной клинической практики показали, что применение ингибиторов SGLT2 при лечении СД 2 типа имеет преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистых и почечных исходов. *Цель.* Целью исследования явилось проведение клинико-экономической экспертизы ипраглифлозина в сравнении с другими режимами сахароснижающей терапии ингибиторами SGLT2. *Материалы и методы.* При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применён анализ «затраты—эффективность» с расчётом соответствующих показателей эффективности затрат, инкрементального показателя соотношения затрат и эффективности (ICER), а также анализ влияния на бюджет. Многократные однофакторные анализы чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как стоимость лекарственных препаратов и осложнений СД. Временной горизонт анализа динамики экономических последствий при применении ипраглифлозина в качестве сахароснижающей терапии СД 2 типа на основе анализа влияния на бюджет составил 5 лет. *Результаты.* Средневзвешенные затраты на одного пациента в год при применении стратегии лечения ипраглифлозином составляют 31 182 руб. Расходы на стратегию эмпаглифлозина составляют 61 291 руб. в расчёте на одного пациента. В случае применения дапаглифлозина средневзвешенные затраты составляют 30 032 руб. на одного пациента в год, общие прямые медицинские затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на исходную численность целевой популяции в 72 143 пациентов с СД 2 типа составили 3 068 642 424 руб. Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат показал, что расширение использования ипраглифлозина для терапии СД 2 типа в целевой популяции приводит к снижению прямых медицинских затрат на терапию на 6,7 %, при этом суммарный экономический эффект внедрения ипраглифлозина за пять лет составит 501 539 327 руб. *Выводы.* Использование режима ипраглифлозин+метформин для лечения СД 2 типа является экономически обоснованной стратегией в сравнении с режимом эмпаглифлозин+метформин. Комбинация ипраглифлозина с метформином в сравнении с дапаглифлозин метформин является экономически целесообразной с позиции соотношения стоимости и эффективности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; ипраглифлозин; клинико-экономический анализ; фармакоэкономика; анализ затраты—эффективность; анализ влияния на бюджет

## Для цитирования:

Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономическая оценка ипраглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с другими режимами терапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — № 5. — С.50-63. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-50-63

## Pharmacoeconomic evaluation of ipragliflozin in combination with metformin in comparison with other regimens of therapy for type 2 diabetes mellitus

Kolbin AS<sup>1,2</sup>, Kurylev AA<sup>1,3</sup>, Balykina YuE<sup>2</sup>, Proskurin MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, St. Petersburg

<sup>2</sup> — Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> — FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Russia, Saint-Petersburg

**Abstract.** Ipragliflozin is a selective sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor that reduce plasma glucose concentrations by inhibiting glucose reabsorption by the kidney through inhibiting SGLT2 sodium-glucose cotransporter and induce glycosuria. SGLT2 inhibitors are a new class of glucose lowering drugs most recently approved for treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Unlike other antidiabetic agents, SGLT2 inhibitors improve glycemic control (by HbA<sub>1c</sub>) and

provide multiple additional benefits, including decreased body weight, blood pressure, and other multiple pleiotropic effects. The completed clinical trials and real world data have provided evidence that including of SGLT2 inhibitors in the treatment of T2DM has benefits of reduction of cardiovascular and renal outcomes. *Goal.* The aim of the study was to conduct a clinical and economic examination of ipragliflozin in comparison with other regimens of glucose-lowering therapy with other SGLT2 inhibitors. *Methods.* In carrying out the pharmacoeconomic analysis itself, a cost-effectiveness analysis (CEA) was applied with the calculation of the corresponding cost-effectiveness ratio (CER), incremental cost-effectiveness ratio (ICER) according to the formula, as well as an a «budget impact analysis». Multiple one-way sensitivity analysis, check the robustness of the results of the main scenario results to changes in key parameters such as the cost of drugs and complications of diabetes. The time horizon for analyzing the dynamics of economic consequences when using ipragliflozin as a glucose-lowering therapy for T2DM was 5 years. *Results.* The weighted average cost per patient per year when using the ipragliflozin treatment strategy is 31,182 rubles. The costs of the empagliflozin strategy are 61,291 rubles per patient. In the case of using dapagliflozin, the weighted average costs are 30,032 rubles per patient per year, the total direct medical costs for the current drug therapy option, calculated on the initial number of target practice in 72,143 patients with type 2 diabetes, amounted to 3,068,642,442 rubles. Analysis of the trend of changes in weighted average costs showed that the broader use of ipragliflozin for the treatment of T2DM in the target population leads to reducing in diabetes related direct medical costs by 6.7 %, while the total economic effect of ipragliflozin introduction over five years will be 501,539,327 rubles. *Conclusions.* Use of ipragliflozin + metformin in T2DM treatment is a cost-effective strategy compared to empagliflozin + metformin. The combination of ipragliflozin with metformin versus dapagliflozin + metformin is economically feasible in terms of cost-effectiveness.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; ipragliflozin; clinical and economic analysis; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

#### For citation:

Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YuE, Proskurin MA. Pharmacoeconomic evaluation of ipragliflozin in combination with metformin in comparison with other regimens of therapy for type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2020;(5):50-63. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-50-63

### Актуальность

Международная федерация диабета (англ. International Diabetes Federation, IDF) подсчитала, что в 2019 году 463 млн человек в возрастной группе от 20 до 79 лет во всём мире (9,3 % мирового населения) страдали диабетом, причём в 90 % случаев имел место сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Федерация прогнозирует, что к 2045 году эта цифра вырастет до 700 млн [1]. Наряду с заболеваемостью растёт и глобальное бремя диабета. С 1990 по 2017 годы стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости, распространённости, смертности и лет жизни с поправкой на нетрудоспособность (англ. disability-adjusted life year, DALY) диабета 2 типа увеличились до 22,9 млн, 476,0 млн, 1,37 млн и 67,9 млн лет, соответственно [2].

Согласно рекомендациям российской ассоциации эндокринологов, достижение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина осуществляется, в том числе, путём назначения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [3].

Одним из таких ПССП является ипраглифлозин, он снижает уровень гликемии путём селективного ингибирования натрий-зависимых глюкозных котранспортёров 2 типа (англ. sodium glucose transporter type 2, SGLT2), которые локализованы в проксимальных почечных канальцах, где осуществляется обратная реабсорбция глюкозы. Определёнными преимуществами ипраглифлозина перед ПССП других групп являются значимое улучшение гликемического контроля без повышенного риска гипогликемии, благоприятное влияние на массу тела, АД, липиды крови, а также наличие кардиоваскулярных преимуществ,

что позволяет использовать ипраглифлозин у пациентов с СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском для контроля сердечно-сосудистого риска [4]. Ипраглифлозин применяется в комбинациях с метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), а также в комбинации с инсулином, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами.

Ипраглифлозин зарегистрирован в реестре лекарственных средств Российской Федерации 22.05.2019 г. под торговым наименованием Суглат в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой с дозировкой 50 мг [5].

Диабет сохраняется на протяжении всей жизни пациента и его сердечно-сосудистые осложнения, ретинопатия, нефропатия, невропатия оказывают значительное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем [6], и составляют наибольшую долю прямых медицинских расходов [7, 8]. Поэтому для коррекции социально-экономического бремени СД 2 типа необходимо учитывать риски таких осложнений [9], замедлять и предотвращать их развитие путём своевременного и адекватного лечения новыми ПССП. Поэтому с целью оценки рисков развития таких осложнений в рамках данного исследования было выполнено построение математической модели изменения показателей пациентов с диагнозом СД 2 типа в течение 5 лет и дана оценка рисков развития осложнений, вызванных СД 2 типа. Детали настоящей модели, данные о её валидации и параметрический анализ клинических данных выборки пациентов подробно описаны нами ранее [10].

На основании построенной модели была достигнута основная цель исследования — это клиничко-экономическая экспертиза ипраглифлозина в сравнении с режимами сахароснижающей терапии другими ингибиторами SGLT2.

В целом, данная симуляционная модель исходов СД 2 типа с дискретизированным моделированием событий предполагает описание процесса течения заболевания посредством набора состояний, в которых мог находиться пациент. Входными параметрами были как определённые демографические показатели — возраст и рост, так и изменяющиеся во времени показатели, представляющие собой факторы риска возникновения осложнений, в том числе значение гликированного гемоглобина, систолического артериального давления и показатели липидограммы.

Вычисления производили с учётом следующих ограничений на допустимые значения входных параметров: возраст — не менее 20 лет; уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) — от 2 до 20 %, систолическое давление — от 60 мм рт. ст. до 250 мм рт. ст.

В табл. 1 приведены значения показателей эффективности сахароснижающих средств, а именно изменения соответствующих показателей через 0,5 года после начала приёма.

## Методы

### Клиничко-экономический анализ

В качестве коэффициентов для расчётов риска возникновения различных осложнений были использованы соответствующие данные исследований UKPDS [18], EAGLE [19], а также систематического обзора [20] плацебо-контролируемых исследований для группы плацебо.

В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), полученная в соответствующих клинических исследованиях и метаанализах. При этом суммарная эффективность комбинации нескольких ПССП рассчитывалась как сумма их эффективностей.

При методологии клиничко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты

«Клиничко-экономического исследования», применяемые в РФ [21—24].

На этапе непрямого сравнительного исследования методом контролируемого непрямого сравнения по исходам, основанным на непрерывных данных [25—27], использовались результаты отечественного метаанализа [28]. Чтобы структурировать клинические эффекты и экономические последствия сравниваемых стратегий (табл. 2) использовали математическое моделирование.

При допущении, что отсутствие осложнений сахарного диабета, а также отсутствие необходимости использования инсулинотерапии для контроля гликемии не приводит к снижению качества жизни, можно считать, что в качестве критерия эффективности в настоящей модели рассматривали количество лет жизни с поправкой на качество (англ. quality adjusted life years, QALY).

Был составлен перечень прямых затрат на пероральную сахароснижающую терапию (табл. 3); затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа в течение одного года, при условии отсутствия осложнений; затраты на терапию осложнений сахарного диабета, развившихся в течение 10 лет (табл. 4).

Стоимость мониторинга пациента в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД составляет 5 109,2 руб./год, исходя из рекомендуемой частоты посещений 1 раз в 3 месяца, а также из установленных Постановлением Правительства России от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [32] средних нормативов финансовых затрат ОМС на единицу объёма медицинской помощи, равных 1277,3 руб. за 1 обращение.

При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применён анализ «затраты—эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA) с расчётом соответствующего показателей затраты—эффективность (англ. cost-effectiveness ratio, CER). Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводили инкрементальный анализ путём расчёта инкрементального показателя соотношения затрат и эффективности (англ. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER), а также анализ влияния на

Таблица 1

Показатели эффективности сахароснижающих средств при СД 2 типа

Лекарства	HbA <sub>1c</sub> , %	Масса тела, кг	ХС общий, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	сАД, мм рт. ст.
Метформин	-0,86 [11]	-1,1 [12]	-0,3 [13]	-0,01 [13]	-0,28 [13]	-0,31 [13]	-0,2 [11]
Дапаглифлозин	-0,4 [14]	-2,4 [14]	0,06 [14]	0,27 [14]		-0,32 [14]	-5,6 [14]
Эмпаглифлозин	-0,66 [15]	-2,26 [15]	0,11 [15]	0,06 [15]	0,12 [15]		-3,42 [15]
Ипраглифлозин	-1,10 [16]	-2,45 [17]	-0,07 [17]	0,075 [17]	-0,08 [17]	-0,29 [17]	-3,8 [17]

Примечания: HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ХС общий — холестерин общий; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; сАД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Стратегии терапии, используемые при моделировании эффектов терапии пероральными сахароснижающими ЛС

№ стратегии терапии	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
1	Без терапии			
2	Бигуаниды			Инсулин*
3	Бигуаниды	Бигуаниды + ипраглифлозин		
4	Бигуаниды	Бигуаниды + эмпаглифлоин		
5	Бигуаниды	Бигуаниды + дапаглифлозин		

Примечание: \* — стоимость и эффективность терапии не оценивали.

Таблица 3

Суточная стоимость терапии пероральными сахароснижающими препаратами

МНН	DDD (мг) [29]	Предельная отпускная цена ЖНВЛП [30] или медианная стоимость (руб.) за 1 мг [31]	Суточная стоимость терапии (руб.) с учётом опт. надбавки (10 %) и НДС (10 %)
Метформин	2000	0,0037	10,29
Ипраглифлозин*	50	1,41	85,43
Эмпаглифлозин	17,5	7,93	167,91
Дапаглифлозин	10	6,80	82,28

Примечания: \* — указана средняя суточная доза, согласно инструкции по применению; МНН — международное непатентованное название; DDD — Defined Daily Dose — установленная суточная доза; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Таблица 4

Стоимость терапии осложнений СД 2 типа

Осложнение	Тариф	Код тарифа по КСГ
Гипогликемия*	59,55	-
Тяжёлая гипогликемия*	15 180,00	231190
Ретинопатия	3 392,80	640224
Отёк диска зрительного нерва	21 879,00	271190
Кровотечение в стекловидное тело	18 917,00	271010
Катаракта	8 996,40	271130
Микро-, макроальбуминурия	58 478,20	341190
Последняя стадия хронического заболевания почек (диализ)	82 616,40	341200
Невропатия	20 940,80	261180
Диабетическая гангрена, флегмона (ампутация)	211 088,00	321649
Синдром диабетической стопы	94 626,00	321640
Острый инфаркт миокарда (в т. ч. включая реабилитацию)	313 740,90	вСХ001-2 и 511551
Стенокардия напряжения	37 816,80	421170
Сердечная недостаточность	47 844,70	291110
Острое нарушение мозгового кровообращения (по ишемическому типу) (в т. ч. включая реабилитацию)	145 987,80	261331 и 511600

Примечания: Тарифы рассчитаны в соответствии с Генеральным Тарифным Соглашением (ГТС) Санкт-Петербурга на 2019 год с учётом длительности лечения по КСГ, указанной в ГТС [33]; КСГ — клинико-статистические группы; \* — нетяжёлая гипогликемия не требует вызова скорой помощи или госпитализации пациента и купируется употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием глюкозы. Предполагается, что пациент использует в среднем 3 тест-полоски, стоимостью 19,85 руб./штука на каждый эпизод гипогликемии. Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома согласно Приложению № 4 к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2019 год составляет 15 180,00 руб. [33].



бюджет. Многократные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как стоимость ЛС и осложнений СД.

### Анализ влияния на бюджет

Для проведения анализа влияния на бюджет (АВБ) была изучена текущая практика использования эмпаглифлозина и дапаглифлозина в РФ за 2018 и 10 мес. 2019 гг. [31] (табл. 5). На основании этих данных с учётом количества мг препаратов, необходимых одному пациенту в течение 1 года, было рассчитано число пациентов, получающих эмпаглифлозин и дапаглифлозин. Горизонт анализа влияния на бюджет — 5 лет. Прогноз изменения доли ипраглифлозина в 1—5 годы анализа влияния на бюджет приведён в табл. 6.

В основном сценарии были рассчитаны суммарные прямые затраты при применении сравниваемых стратегий.

По результатам дополнительного моделирования определяли эффективность. В качестве критериев эффективности рассматривали число пациентов, которые в течение 10 лет прожили без развития осложнений, оцениваемых в первой модели.

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 10 лет.

### Результаты

*Основной сценарий.* В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные

ПЗ при применении сравниваемых стратегий. На рис. 1 представлены полученные результаты.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, при горизонте моделирования 10 лет наименее дорогостоящей была стратегия отсутствия терапии — затраты на неё составили 97 114 руб. в расчёте на одного пациента. Применение метформина было на 40 % дороже — 136 255 руб. Далее следовали стратегии использования дапаглифлозина и ипраглифлозина — суммарные затраты в случае их применения были равны 299 190 руб. и 314 996 руб., соответственно (дороже относительно отсутствия терапии более чем в 3 раза). Наиболее дорогостоящей была стратегия использования эмпаглифлозина, суммарные затраты на которую были выше ипраглифлозина на 47 % и составили 464 219 руб. в расчёте на одного пациента. Разница в затратах возникала вследствие различной стоимости сахароснижающей терапии. Так, для стратегии метформина расходы на сахароснижающую терапию составили 25 536 руб., в то время как в группах дапаглифлозина и ипраглифлозина аналогичные расходы составили 191 024 руб. и 206 286 руб., соответственно. При использовании эмпаглифлозина расходы на сахароснижающую терапию были равны 355 907 руб., что выше аналогичных затрат в группе ипраглифлозина в 1,73 раза.

При рассмотрении горизонта моделирования 10 лет в группах ипраглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина основной составляющей прямых затрат были расходы на пероральную сахароснижающую терапию — от 64 % в группе дапаглифлозина до 66 % при применении ипраглифлозина и 77 % в случае использования эмпаглифлозина. При этом на терапию осложнений приходилось от 21 % в группе

Таблица 5

Объёмы продаж эмпаглифлозина и дапаглифлозина в РФ за 2018 и 10 мес. 2019 гг.

МНН	Торговое наименование	Объём продаж в мг (без учёта метформина)	Средне-месячный объём	Средне-годовой объём	Годовая доза препарата на 1 пациента	Число пациентов	Доля пациентов
Дапаглифлозин	Форсига	283 440 539	13 076 304	156 915 657	10*365 = 3 650	42 990	60 %
Дапаглифлозин+ Метформин	Сигдуо лонг	4 238 165					
Метформин+ Эмпаглифлозин	Синджарди	10 949 040	15 516 987	186 203 846	17,5*365 = 6 387	29 153	40 %
Эмпаглифлозин	Джардинс	330 424 678					

Примечание: МНН — международное непатентованное название.

Таблица 6

Динамика доли пациентов, получающих различные SGLT2 в 1-5 гг. анализа влияния на бюджет, %

МНН	Текущая практика	1-й год АВБ	2-й год АВБ	3-й год АВБ	4-й год АВБ	5-й год АВБ
Ипраглифлозин	0	5	10	15	20	25
Дапаглифлозин	60	55	52	50	48	45
Эмпаглифлозин	40	40	38	35	32	30

Примечание: МНН — международное непатентованное название.

эмплаглифлозина до 33 % в случае применения дапаглифлозина. В группах отсутствия терапии, а также применения метформина, основная доля затрат приходилась на терапию осложнений: от 74 % в случае метформина до 92 % при отсутствии терапии. Затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа при условии отсутствия осложнений в обеих группах сравнения составляли незначительную долю — менее 8 %.

Была оценена вероятность отсутствия осложнений на протяжении периода моделирования (рис. 2).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, сравниваемые стратегии ведения пациента показывали схожие вероятности отсутствия осложнений на всем горизонте моделирования за исключением стратегии отсутствия терапии. В случае отсутствия терапии на протяжении всего периода моделирования наблюдалась меньшая вероятность отсутствия осложнений относительно стратегий с наличием пероральной сахароснижающей терапии. При этом при сравнении стратегий с наличием терапии незна-

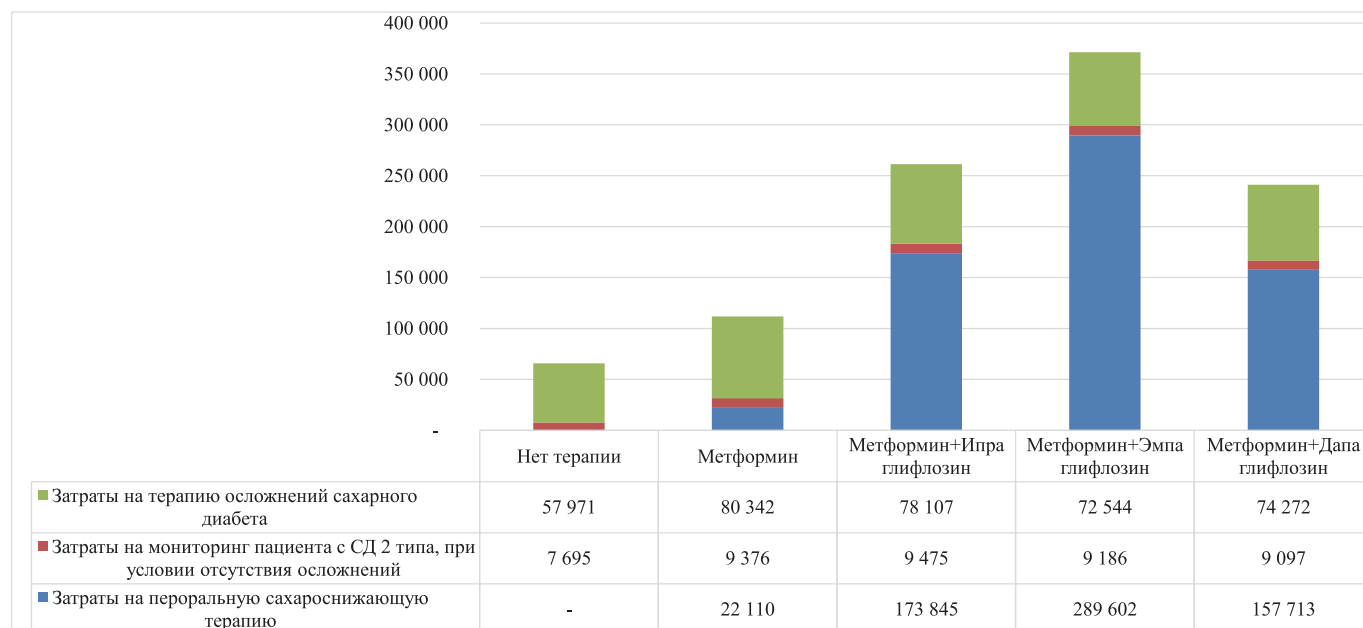


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 10 лет

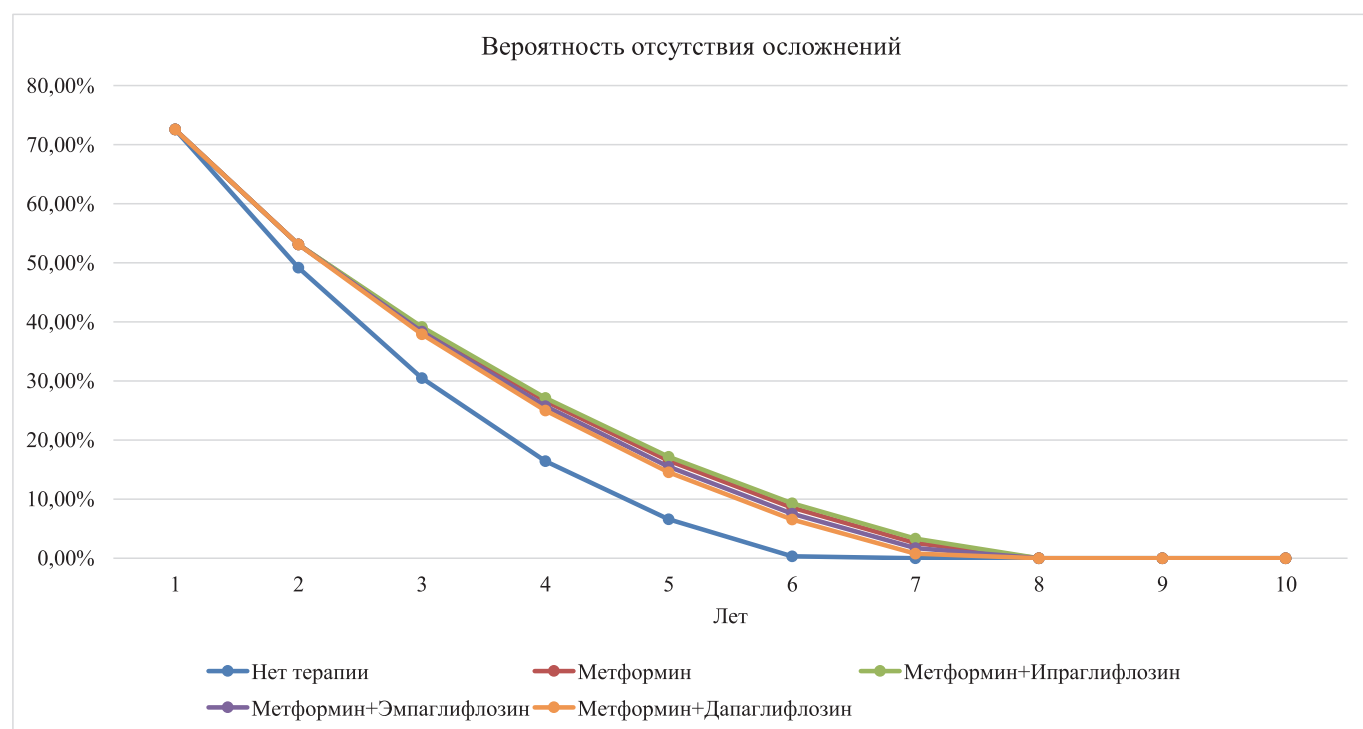


Рис. 2. Вероятность отсутствия осложнений на протяжении периода моделирования 10 лет

чительные отличия в пользу ипраглифлозина наблюдались, начиная с четвёртого года моделирования на временном интервале до 8 лет. На длительных промежутках моделирования осложнения наблюдались при всех рассматриваемых стратегиях.

На горизонте моделирования 10 лет наименьшей эффективностью по показателю «число пациенто-лет без осложнений» обладала стратегия отсутствия терапии — данный показатель для неё составил 1,76 пациенто-года (рис. 3). При этом стратегия применения ипраглифлозина обладала немного большей эффективностью: после десяти лет наблюдения число пациенто-лет без осложнений в данной группе составило 2,22 пациенто-года. Эффективность в группах метформина и эмпаглифлозина была ниже на 1,31 и 3,23 %, соответственно. Для стратегии применения дапаглифлозина показатель эффективности был равен 2,10 пациенто-года, что ниже соответствующего показателя в группе ипраглифлозина на 5 %.

Значения CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий отсутствия терапии, метформина, ипраглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина на горизонте моделирования 10 лет составили по возрастающей: 55 303, 62 289, 142 119, 142 215 и 216 432 руб. для показателя эффективности «число пациенто-лет без осложнений» (рис. 4).

При рассмотрении горизонта моделирования 10 лет по критерию эффективности «число пациенто-лет без осложнений» стратегия использования ипраглифлозина доминировала над стратегией применения эмпаглифлозина как более дешёвая альтернатива при схожих показателях эффективности (при снижении суммарных затрат на 149 222 руб. в пользу стратегии ипраглифлозина эффективность увеличилась на 0,07). Таким образом, при сравнении данных стратегий можно сказать, что переход на ипраглифлозин в качестве терапии СД 2 типа является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности на данном горизонте моделирования (рис. 4).

При сравнении ипраглифлозина с вариантом отсутствия терапии прирост затрат для стратегии ипраглифлозина составил 217 882 руб. при приросте эффективности 0,46 пациенто-лет. Соответствующий показатель ICER был равен 473 260 руб., что значительно ниже порога готовности общества платить. Аналогичные результаты были при сравнении ипраглифлозина с дапаглифлозином: прирост затрат составил 15 806 руб., при этом эффективность увеличилась на 0,11. Соответствующий показатель ICER был равен 140 332 руб., что также ниже порога готовности общества платить. Таким образом, при сравнении данных стратегий можно сказать, что переход на ипраглифлозин в качестве терапии СД 2 типа является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности

на данном горизонте моделирования. В случае сравнения ипраглифлозина со стратегией использования метформина прирост затрат для ипраглифлозина составил 178 741 руб., при этом эффективность увеличилась незначительно — на 0,03. Инкрементальный показатель ICER для ипраглифлозина был равен 6 172 192 руб., что значительно выше порога готовности общества платить. Таким образом, при столь схожих показателях эффективности относительно данных стратегий нельзя однозначно сказать, что переход на ипраглифлозин является экономически целесообразным (табл. 7).

Графическое представление итогов анализа «затраты—эффективность» для терапии стратегиями сравнения представлено на рис. 5.

#### Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения входных показателей. При одновременном многократном изменении входных параметров стратегия применения ипраглифлозина продолжала доминировать над стратегией эмпаглифлозина, обладая меньшими затратами при схожих показателях эффективности. При сравнении с другими альтернативами применение ипраглифлозина оставалось более дорогостоящей альтернативой при схожих показателях эффективности для стратегий применения терапии (облака значений в значительной степени перекрываются). Относительно отсутствия терапии использование ипраглифлозина продолжало показывать более высокую эффективность при более высоких затратах. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

#### Анализ влияния на бюджет — оценка экономических последствий

Целевая популяция, для которой предусмотрено применение включённых в исследование ПССП, составляла 72 143 пациентов. В расчёт входили прямые медицинские затраты, связанные с применением стратегий сравнения. Средневзвешенные затраты на одного пациента в год при применении стратегии ипраглифлозина составляют 31 182 руб. Расходы на стратегию эмпаглифлозина составляют 61 291 руб. в расчёте на одного пациента. В случае применения дапаглифлозина средневзвешенные затраты составляют 30 032 руб. на одного пациента в год (табл. 8).

Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий лекарственной терапии в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й годы АВБ представлены в табл. 9.

Таким образом, общие прямые медицинские затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на исходную численность целевой попу-

ляции в 72 143 пациентов с СД 2 типа составили 3 068 642 424 руб. Анализ динамики экономических последствий применения ипраглифлозина у пациентов в качестве пероральной сахароснижающей терапии СД 2 при применении рассматриваемых стратегий с учётом изменения частот назначения показал, что на первый год АВБ затраты на терапию возрастут на 0,1 % и составят 3 072 789 573 руб. Начиная со второго года затраты начнут понижаться и к третьему году разница составит 3,3 %, а затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии будут равны 2 968 334 099 руб. в расчёте на целевую популяцию. На конец четвёртого года расходы снизятся на 5,3 % и затраты на ожидаемый вариант терапии составят 2 904 868 819 руб., а к концу пятого года АВБ затраты сократятся на 6,7 % в расчёте на целевую популяцию и станут равны 2 863 879 775 руб. (табл. 9) (рис. 6).

Графическое представление затрат на лечение целевой популяции в течение пяти лет АВБ представлено на рис. 7.

Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат (рис. 8) демонстрирует следующее: расширение использования ипраглифлозина для терапии СД 2 типа в целевой популяции приводит к снижению прямых медицинских затрат на терапию данной группы пациентов после незначительного роста расходов в начале: при увеличении доли применения ипраглифлозина до 5 % затраты увеличатся на 0,1 % относительно текущего варианта терапии; при использовании у 10 % на второй год АВБ будет наблюдаться снижение затрат на 1,2 %. При расширении использования ипраглифлозина до 15 % на 3-й год АВБ затраты сократятся на 3,3 %; применение ипраглифлозина у 20 % на 4-й год АВБ приведёт к снижению затрат на 5,3 %, а при расширении применения данного ПССП до 25 % на 5-й год АВБ прямые затраты сократятся на 6,7 % до 2 863 879 775 руб. в расчёте на целевую популяцию, при этом суммарный экономический эффект внедрения ипраглифлозина за пять лет составит 501 539 327 руб.

Таблица 7

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 10 лет)

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффект. (относительно ипраглифлозина)	ICER
Ипраглифлозин	314 996		2,22		
Нет терапии	97 114	-217 882	1,76	-0,46	473 260
Метформин	136 255	-178 741	2,19	-0,03	6 172 192
Эмпаглифлозин	464 219	149 222	2,14	-0,07	Доминирует ипраглифлозин
Дапаглифлозин	299 190	-15 806	2,10	-0,11	140 332

Примечания: ПЗ — прямые затраты; ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементальный показатель соотношения затрат и эффективности.

Таблица 8

Текущая практика лечения

Терапия	Средневзвешенные прямые затраты на терапию	Число пациентов	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.
Ипраглифлозин	31 182	-	-
Эмпаглифлозин	61 291	28 857	1 768 668 616
Дапаглифлозин	30 032	43 286	1 299 973 809

Таблица 9

Разница в прямых затратах

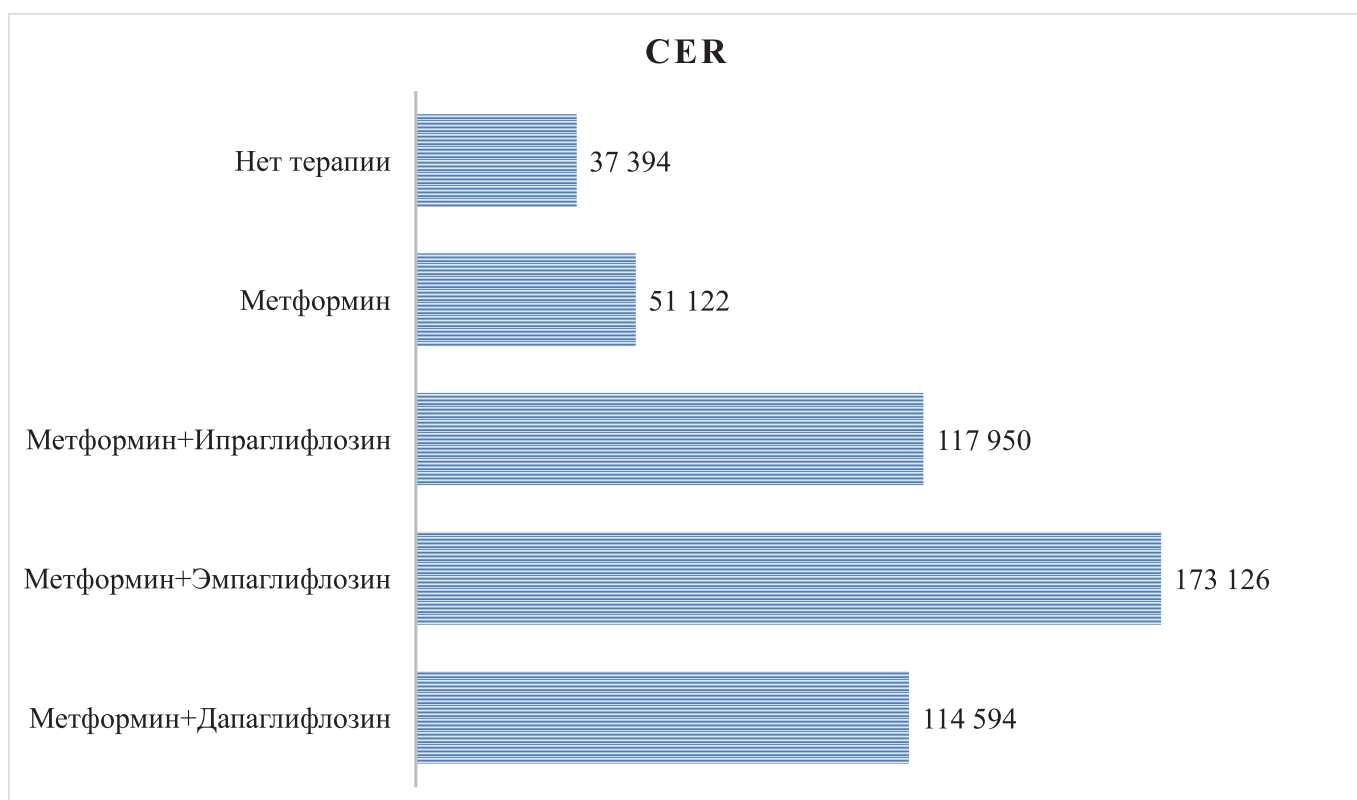
Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на терапию, руб.
1-й год АВБ	3 068 642 424,80	3 072 789 573,05	4 147 148,25
2-й год АВБ	3 068 642 424,80	3 031 800 529,30	-36 841 895,50
3-й год АВБ	3 068 642 424,80	2 968 334 099,35	-100 308 325,45
4-й год АВБ	3 068 642 424,80	2 904 868 819,15	-163 773 605,65
5-й год АВБ	3 068 642 424,80	2 863 879 775,40	-204 762 649,40

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет.





**Рис. 3.** Эффективность (число пациенто-лет без осложнений за 10 лет) в группах сравнения.



**Рис. 4.** Показатель CER в группах сравнения

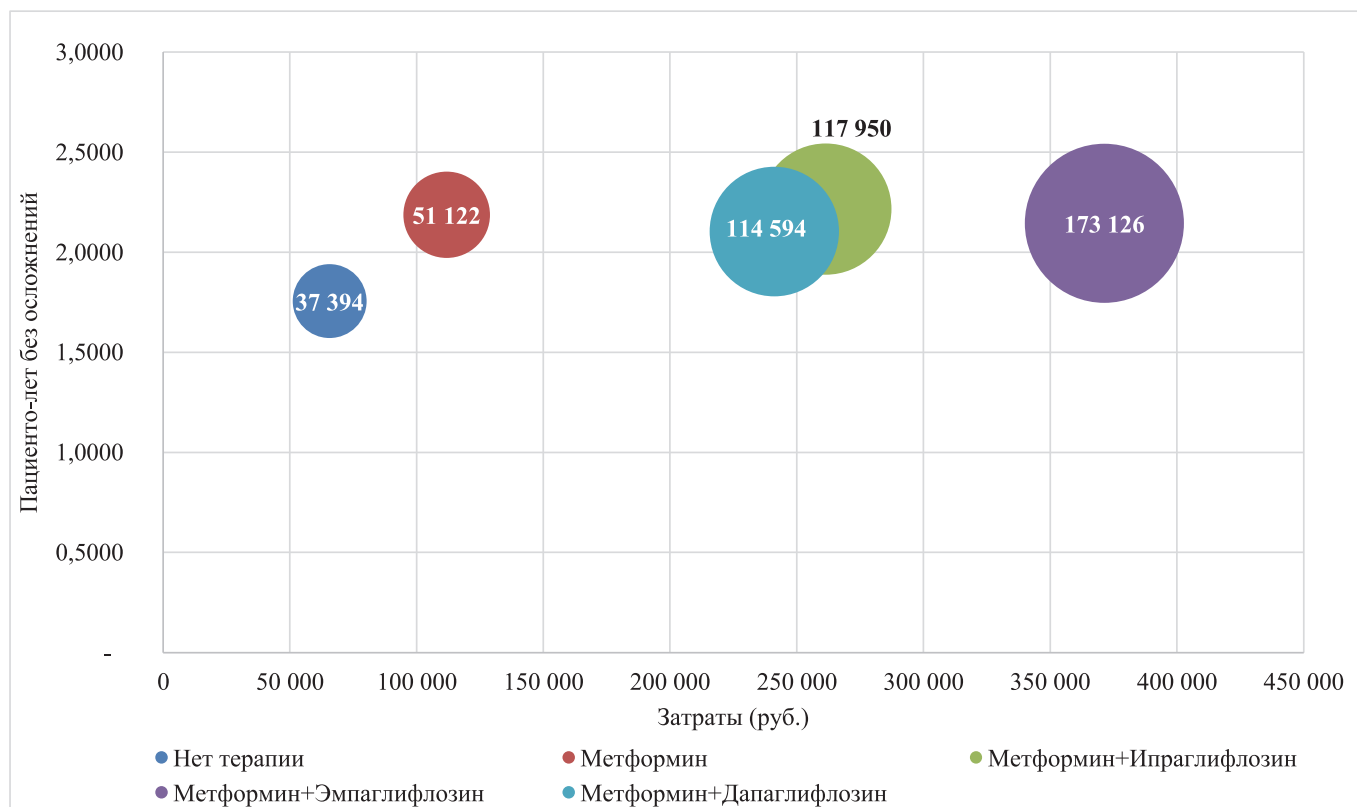


Рис. 5. Соотношение затрат и показателя эффективности (число пациенто-лет без осложнений), горизонт моделирования 10 лет

Примечание: подписи соответствуют значениям CER.

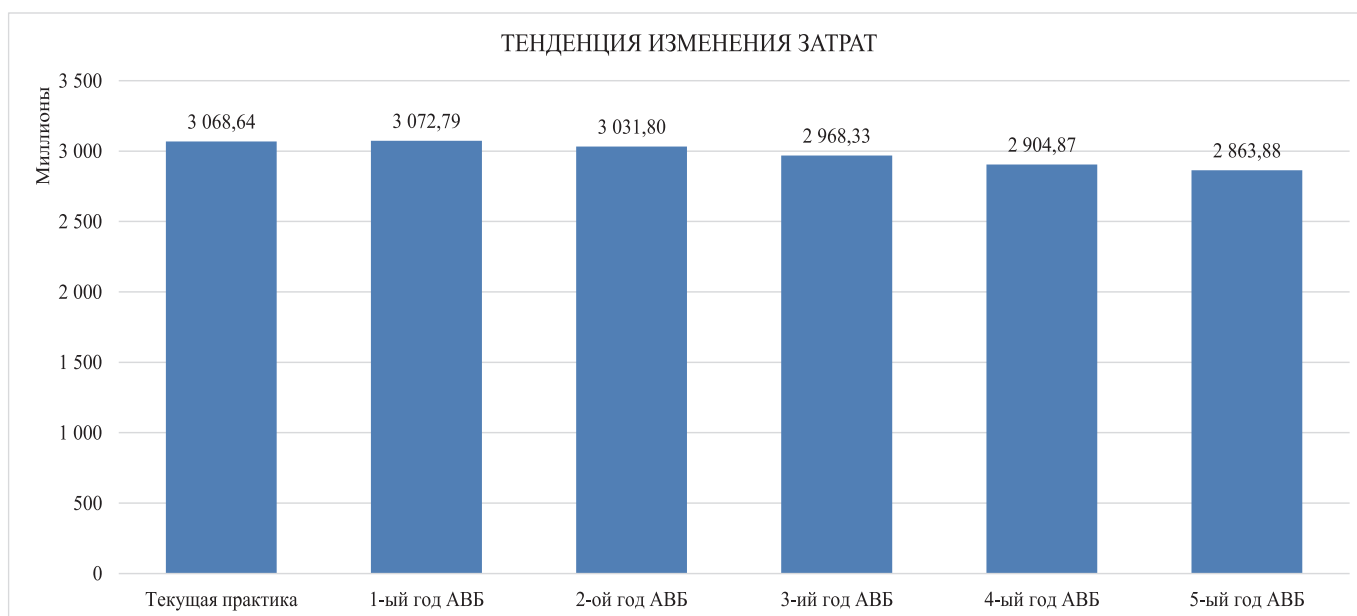


Рис. 6. Тенденция изменения суммарных прямых медицинских затрат

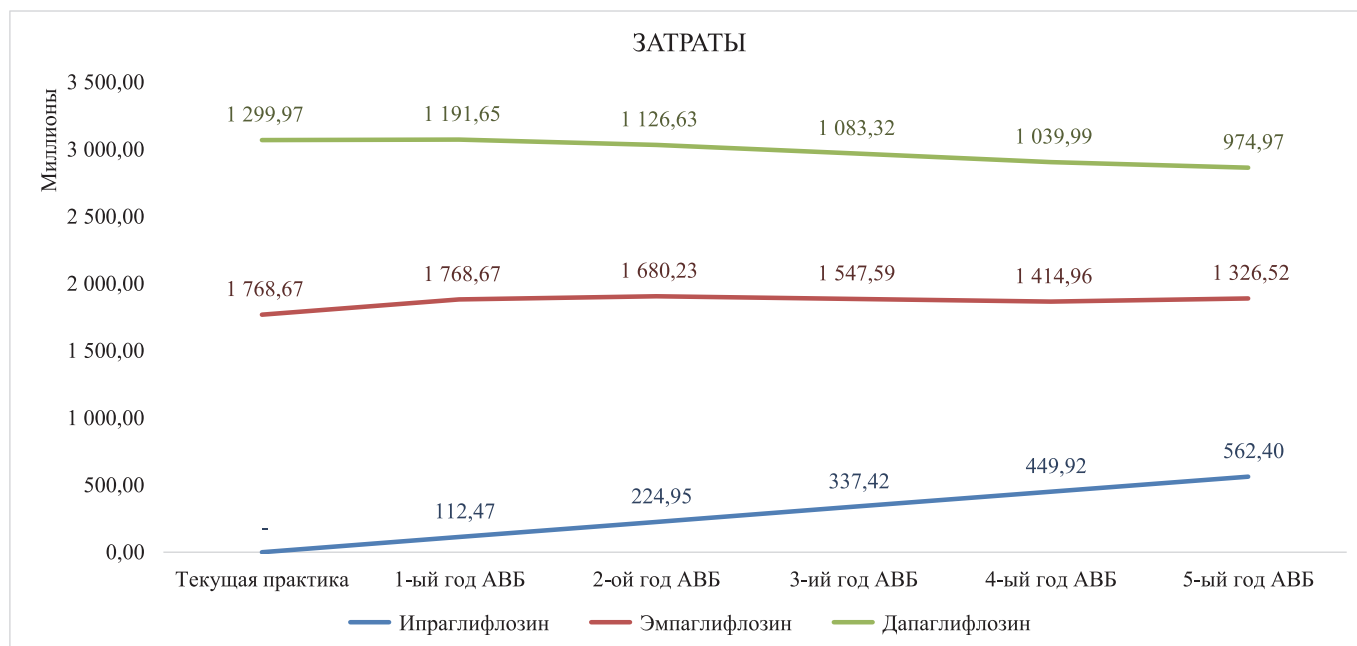


Рис. 7. Прямые затраты на текущий вариант терапии, а также в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й год АВБ

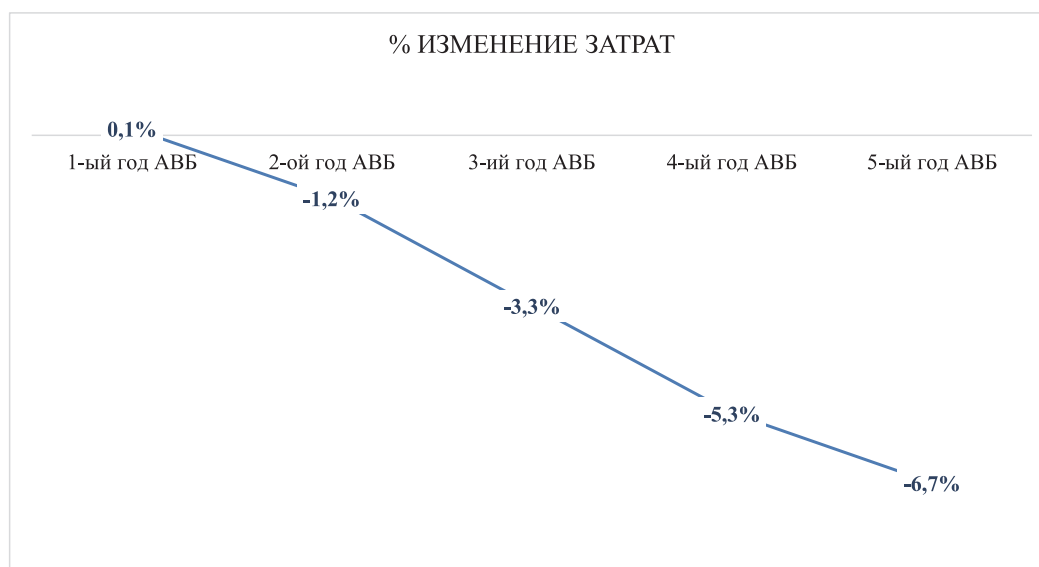


Рис. 8. Тенденция изменения суммарных прямых затрат

### Анализ чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели АВБ

Однофакторный анализ чувствительности выполняли путём многократного изменения таких ключевых показателей, как частота назначений ПССП и стоимость лекарственных препаратов, отклоняя параметры от исходных значений основного сценария. При одностороннем изменении частоты назначений сравниваемых стратегий терапии СД 2 типа при имитационном моделировании методом Монте-Карло в среднем была показана отрицательная динамика на протяжении 5 лет, таким образом на каждом году АВБ наблюдалась экономия затрат. При этом в краткосрочной перспективе для 1-го, 2-го и 3-го годов могли наблюдаться положительные значения при максимальных отклонениях в частоте назначений. Начиная с 4-го года 100 % испытаний показывали нейтральные или отрицательные значения. При изменении стоимости сравниваемых стратегий итоговая разница затрат на терапию СД 2 типа при имитационном моделировании методом Монте-Карло в среднем также показывала отрицательную динамику на протяжении 5 лет, таким образом на каждом году АВБ наблюдалась экономия затрат. При этом при рассмотрении максимально возможных отклонений наблюдались положительные значения (до 11,7 % на пятом году АВБ). Аналогичные результаты были получены и при одновременном изменении стоимости и частоты назначения сравниваемых альтернатив: итоговая разница затрат была в среднем отрицательной для каждого года АВБ при моделировании методом Монте-Карло, при этом для максимальных отклонений могла наблюдаться положительная динамика. Таким образом, модель более чувствительна к изменению стоимости сравниваемых стратегий. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

### Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка терапии СД 2 типа ипраглифлозином в комбинации с метформином в сравнении с комбинациями с метформином эмпаглифлозина и дапаглифлозина. Основой клинико-экономической оценки послужила разработанная и валидированная ранее модель СД 2 типа, которая описывает взаимосвязь изменения во времени уровня гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, артериального давления, массы тела и др., а также частоты осложнений сахарного диабета. Эффективность сравниваемых режимов терапии выражалась в снижении гликированного гемоглобина и других параметров и была получена по результатам рандомизированных клинических исследований. К прямым медицинским затратам относили:

затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа, затраты на сахароснижающую терапию, затраты на лечение и реабилитацию при поздних осложнениях диабета (нефропатия, ретинопатия, сердечно-сосудистые осложнения и др.). В качестве критерия эффективности рассматривали число пациенто-лет без осложнений.

Было показано, что суммарные прямые медицинские затраты на терапию ипраглифлозин+метформин составили 288 716 руб./пац./год, что на 55 % ниже в сравнении с эмпаглифлозином и на 24 % выше в сравнении с дапаглифлозином. Эффективность сравниваемых режимов сахароснижающей терапии оставалась сопоставимой.

В сравнении с другими режимами сахароснижающей терапии применение ипраглифлозина позволяет продемонстрировать экономию затрат бюджета здравоохранения в первую очередь за счёт уменьшения числа пациентов, получающих эмпаглифлозин. При горизонте моделирования анализа влияния на бюджет 3 года экономия затрат в среднем к третьему году составит не менее 1,7 %.

### Выводы

- 1) Ипраглифлозин+метформин является экономически обоснованной стратегией в сравнении со стратегией эмпаглифлозин+метформин.
- 2) Комбинация ипраглифлозина с метформином в сравнении с комбинацией дапаглифлозин + метформин является экономически целесообразной с позиции соотношения стоимости и эффективности.
- 3) Применение ипраглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа позволяет добиться экономии затрат системы здравоохранения.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено при поддержке компании АО «Астеллас Фарма». Компания не участвовала в разработке модели, выборе методов фармакоэкономического анализа, анализе данных или интерпретации результатов.

**Участие авторов.** Колбин А.С. — концепция исследования, редактирование статьи; Курылёв А.А. — обзор литературы, расчёты, написание статьи; Балыкина Ю.Е. и Проскурин М.А. — расчёты, редактирование рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Алексеевой Я.Г. (АО «Астеллас Фарма») за правки медицинского текста окончательной версии статьи, публикуемой при поддержке компании «Астеллас Фарма».



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колбин Алексей Сергеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ, Россия, Санкт-Петербург

**Курылёв Алексей Александрович**

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

**Балыкина Юлия Ефимовна**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Санкт-Петербург

**Проскурин Максим Александрович**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Россия, Санкт-Петербург

**Kolbin Alexey S.**

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

**Kurylev Alexey A.**

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Russia, Saint-Petersburg

**Balykina Julia E.**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

PhD in Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

**Proskurin Maksim A.**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

Assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019 [Internet]. Diabetesatlas.org. 2020 [cited 16 December 2020]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/>
2. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-71908-9>
3. [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy\\_diabet\\_2\\_tipa\\_u\\_vzroslyh.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf)
4. Tsuyoshi Ohkura. Ipragliflozin: A novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor developed in Japan. *World J Diabetes*. Feb 15, 2015;6(1):136-144. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.136.
5. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fb10db64-4cd6-4bb1-8549-70f5a51bae6d&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fb10db64-4cd6-4bb1-8549-70f5a51bae6d&t=)
6. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1125-36. DOI: 10.2337/diacare.22.7.1125.
7. Hex N, Bartlett C, Wright D et al. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*. 2012;29(7):855-62. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03698.x
8. Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(S1):S5-S12. DOI: 10.1007/s00125-002-0858-x.
9. Kolbin AS, Mosikyan AA, Kurylev AA et al. Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2015;(4):53-63. (In Russ.).
10. Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курылев А.А. и др. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза // *Фармакоэкономика*. 2013;6(2):24-31. [Kolbin AS, Khmelniitskiy OK, Kurylev AA et al. First russian type 2 diabetes mellitus simulation model with discreet events modeling. Health-economic analysis. *Pharmacoeconom*. 2013;6(2):24-31. (In Russ).]
11. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD002966.
12. Domecq JP. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):363-70. DOI: 10.1210/jc.2014-3421.
13. J Ma et al. Comparison of Metformin and Repaglinide Monotherapy in the Treatment of New Onset Type 2 Diabetes Mellitus in China. *J Diabetes Res*. 2014;2014:294017. DOI: 10.1155/2014/294017.
14. HJ Lambers Heerspink et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):853-62. DOI: 10.1111/dom.12127.
15. Roden M et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):208-19. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
16. Tsurutani Y et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2675-2679. DOI: 10.1111/dom.13421.
17. Nakamura I et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Feb;19(3):189-201. DOI: 10.1080/14656566.2017.
18. Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59. DOI: 10.1007/s00125-004-1527-z.

19. Mueller E, Macion-Bergemann S, Gultyaev D et al. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Apr;8(2):219-36. DOI: 10.1089/dia.2006.8.219.
20. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2016 Jun;52(3):458-80. DOI: 10.1007/s12020-015-0841-1.
21. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. общие положения»: приказ № 163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011. [Об утверждении отраслевого стандарта «kliniko-ekonomieskie issledovaniya. obshchie polozheniya»: Order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2011. (In Russ).]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/901823470>. Ссылка активна на 08.12.2020.
22. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 11 июня 2014 г. № 568-ст // [Электронный ресурс]. [National standard of the Russian Federation. GOST R 56044-2014. Evaluation of medical technologies. General provisions. Approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of the Russian Federation of June 11, 2014 N 568-st. [Internet]. (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200111499>. Ссылка активна на 08.12.2020.
23. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N 655-ст // [Электронный ресурс] [National standard of the Russian Federation. GOST R 57525-2017. Clinical and economic research. General requirements. Approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of July 6, 2017 N 655-st. [Internet]. (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>. Ссылка активна на 08.12.2020.
24. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. / Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. — М.: Издательство ОКИ; 2013. — 40 с. [Evaluation of medical technologies, Recommendations 2013. Ed by Belousov YuB. Moscow: Publishing OKI; 2013. (In Russ).]
25. Jansen JP et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):417-28. DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
26. Bucher HC, Gordon HG, Lauren EG et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
27. Омельяновский В.В. и др. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. [Электронный ресурс]. [Omelyanovskiy VV et al. Methodological recommendations for conducting indirect comparisons of drugs. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/ETmwS>. Ссылка активна на 08.12.2020.
28. Пахомов Я., Вознесенский Н. Сравнительная клиническая и фармакоэкономическая эффективность ипраглифлозина в терапии сахарного диабета 2 типа в сравнении с дапаглифлозином и эмпаглифлозином. Подготовлено Medical advisers group | подразделение ООО Сиарэй Клуб. [Pakhomov Ya, Voznesensky N. Comparative clinical and pharmacoeconomical efficacy of ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in comparison with dapagliflozin and empagliflozin. Prepared by Medical advisers group / a division of Siaray Club LLC. (In Russ).].
29. АТС/DDD Index 2015. — [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
30. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. [State register of marginal selling prices. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.ru> Ссылка активна на 08.12.2020.
31. Реестр государственных закупок. [Электронный ресурс]. [Register of public procurement. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://zakupki.gov.ru> Ссылка активна на 08.12.2020.
32. Постановление Правительства России от 10.12.2018 N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Resolution of the Government of Russia of 10.12.2018 N 1506 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov». (In Russ).]
33. Генеральное тарифное соглашение ОМС, 2019 год [Электронный ресурс]. [General Tariff Agreement of the МНН, 2019. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://www.spboms.ru> Ссылка активна на 08.12.2020.