

Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида при интенсификации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.²

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Резюме. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов имеют целью повышение эффективности лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) при одновременном повышении безопасности проводимого лечения. Новый препарат Соликва СолоСтар® содержит инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид, обеспечивающие как регуляцию глюкозы плазмы крови натощак, так и после еды. В опубликованном непрямом сравнении фиксированная комбинация оказалась более эффективной для контроля СД2, оценённого по количеству больных, достигших уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) <7,0 %, при этом суточная доза инсулина гларгин была на 22 ЕД ниже, чем в случае применения инсулина гларгин и ликсисенатида порознь. *Цель анализа:* определить экономическую целесообразность включения препарата Соликва СолоСтар® в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. *Материалы и методы:* Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Для фармакоэкономических расчётов использованы общепринятые методики клинико-экономического анализа. Целевая популяция для анализа влияния на бюджет определена на основании данных Федерального регистра сахарного диабета, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России». Определяли прямые затраты, включавшие стоимость лекарственных препаратов. Расчёт разницы затрат на лекарственную терапию целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого препарата в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан проводили путём вычитания из значения затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов при включении рассматриваемого препарата в Перечень ЖНВЛП значения лекарственных затрат на лечение пациентов в текущей практике. Временной горизонт оценки включения препарата Соликва СолоСтар® в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год. Для проверки верности результатов применен анализ чувствительности. Математические расчёты выполнены с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. *Результаты:* Расчёты выполнены для двух вариантов форм выпуска Соликва СолоСтар®, имеющих разные стоимости (Варианты 1 и 2), в сравнении с различными вариациями аналогов инсулина, содержащих инсулин гларгин. Разница в средних суточных дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл в случае применения фиксированной комбинации была меньше на 22 ЕД, при этом дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших уровня HbA1c <7 % среди получавших Соликва СолоСтар®, было на 29 % больше, чем в группе свободной комбинации (95 % ДИ: 20,2—30,7, $p < 0,0001$). Стоимость суточной дозы для Варианта 1 — 269,72 руб., для Варианта 2 — 214,28 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина. Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с любым вариантом инсулина гларгин и составляет 158,8 руб./сут. В сравнении с комбинацией монопрепаратов инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид применение комбинированного лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет на 10,46—35,02 % (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей). Согласно результатам анализа «затраты—эффект» по достижению уровня HbA1c <7 %, применение Соликва СолоСтар® фармакоэкономически эффективнее в сравнении с комбинациями монопрепаратов инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида на 51,95—65,08 % (в зависимости от производителя инсулина гларгин 100 ЕД/мл и используемой шприц-ручки Соликва СолоСтар®). *Заключение:* Результаты анализа позволяют считать препарат Соликва СолоСтар® экономически оправданным средством для включения в Перечень ЖНВЛП и государственные программы возмещения для льготных категорий граждан по показанию сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова: анализ технологии в здравоохранении; сахарный диабет 2 типа; инсулин гларгин; ликсисенатид

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида при интенсификации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.4—13. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10047.

Health technology assesement of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensification of diabetes mellitus type 2

Zyryanov S.K.¹, Dyakov I.N.²

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² — Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

Abstract. Fixed antidiabetic drugs' combinations have aim to improve of Diabetes Mellitus type 2 (DMT2) control as well as a safety treatment increasing. Soliqua SoloStar® is a new registered drug for control of fasting and prandial glucose levels, contained insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide. In the published non-direct comparison, it was more effective for DMT2 control vs insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide separately, and daily insulin dose was less on 22 UI. *Aim:* To evaluate of Soliqua SoloStar® reasonability of inclusion from pharmacoeconomics point of view into the State program of the free medical Aid guarantees. *Materials and methods:* Retrospective comparative economic analysis based on the published data of new methodology treatment with Soliqua SoloStar® in compare with the current treatment methodology with usage of insulin glargine and lixisenatide separately. Common used methodology of clinical-economic analysis was used, and target group of patients was created based on the Federal Diabetes Register. Direct medical cost was defined as a cost of medications. Differentiation between direct medical cost for the proposed methodology and current practice of the separate usage of insulin glargine and lixisenatide was calculated. Discounting at 5 % annually used in the calculation of the three years time horizon. The results of health technology assessment are confirmed by sensitivity analysis. Microsoft Excel was used for calculation. *Results:* Calculation has been performed for two pens of Soliqua SoloStar® with different prices (Variation 1 and 2) in compare with different drugs of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide. Soliqua SoloStar® had less daily dose (by insulin glargine) on 22 UI vs free combination, and dose of lixisenatide was 20 mkg per day. Amount of patients who have reached HbA1c < 7 % was higher in Soliqua group vs free combination group on 29 % (95 % CI: 20.2-30.7; p < 0.0001). Cost of daily dose in Variation 1 is 269.72 RUR., for Variation 2 — 214.28 RUR. In the same time cost of the free combination of insulin glargine 100 UI and lixisenatide is depended from trade's name of the drug, while cost of lixisenatide per day is the same for free combination and has 158.8 RUR. Soliqua SoloStar® usage can decrease budget impact in comparison with free combination on 10.46-35.02 % (depending on cost of insulin glargine 100 UI from different manufacturers and Soliqua pen cost). Cost-effectiveness analysis has shown that Soliqua SoloStar® had economic advantages in compare with free components' combination on 51.95-65.08 % (depending on cost of insulin glargine 100 UI from different manufacturers and variations of Soliqua pen cost). *Conclusion:* Soliqua SoloStar® has pharmacoeconomics evidences to be included into the Governmental program of free medical Aid in Diabetes Mellitus type 2.

Keywords: health technology assessment; diabetes mellitus type 2; insulin glargine; lixisenatide

For citations:

Zyryanov S.K., Dyakov I.N. Health technology assesement of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensification of diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:4—13. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2018-10047.

В 2015 г. число больных сахарным диабетом в мире достигло почти 422 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2 типа (СД2) [1]. В Российской Федерации распространённость СД2 определена в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NATION — 5,4 %, что при экстраполяции на количество населения в возрасте от 20 до 79 лет даёт цифру больных более 6 млн человек [2]. Расходы, которое несёт наше общество в связи с СД2 и его основными осложнениями — ИБС, инфарктом миокарда, инсультом, составляют по самым приблизительным подсчётам не менее 570 млрд руб. ежегодно [3]. Согласно ещё одному отечественному исследованию, общие прямые медицинские затраты на лечение СД2, его осложнений и сопутствующих заболеваний на

1 пациента в год составляют более 105 тыс. руб., прямые немедицинские затраты — 24 тыс. руб., а непрямые затраты — почти 150 тыс. руб. (т. е. составляют более половины всех затрат) [4]. Во многом затраты на больного СД2 определяются степенью компенсации заболевания, зависящей от многих факторов: эффективного лечения, поведения больного, избранной тактики фармакотерапии, включая инсулинотерапию, и других факторов. В любом случае, затраты на ведение больного с компенсацией заболевания, оценённой по достижению индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), согласно Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов [5], в 3 раза меньше, чем на больного с неадекватным контролем диабета [3]. Существенные

потери несёт государство из-за недополучения внутреннего валового продукта вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности [6].

Все более актуальным для больных с СД2 становится поддержание нормогликемии, что имеет решающее значение для снижения риска осложнений заболевания, включая инсульт, болезни сердца и почечную недостаточность [7]. Действующие международные и отечественные руководства по лечению СД 2 рекомендуют подход к фармакотерапии, направленный на достижение не только индивидуальной цели лечения, но и уменьшение побочных эффектов применения лекарственных препаратов, в первую очередь таких как увеличение массы тела и гипогликемия [8–10].

Стандартный подход к началу терапии СД2 предусматривает изменение образа жизни, дозированную физическую нагрузку и применение метформина [10]. Тем не менее, следует признать, что лишь незначительное число больных, даже строго соблюдая эти рекомендации, находятся в стадии компенсации. Задержки в интенсификации лечения являются проблемой диабетологической службы во всем мире: инсулинизация, добавление секретогогов и др. [11, 12]. Анализ результатов широкомасштабных исследований свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений у больных с некомпенсированным СД2 и клинических выгодах нормализации углеводного обмена [13]. Одним из вариантов интенсификации лечения, как известно, является базальная инсулиноterapia, преимущество в проведении которой отдаётся аналогам инсулина, имеющим лучший профиль эффективности и безопасности в сравнении с человеческими инсулинами [14].

В свою очередь, одним из путей продолжения комбинированного лечения является дополнение к нему препаратов агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), относящихся к классу инкретиннов. Короткодействующие аГПП-1 обладают более выраженным эффектом на постпрандиальную глюкозу, чем на уровень её натощак, а длительнодействующие аГПП-1 — наоборот [15]. При этом добавление аГПП-1 к базальному инсулину, в отличие от базал+ или базал-болюс режимов, а также применения смешанных инсулинов не вызывает гипогликемических состояний, не влияет на массу тела больного [16]. В Перечнях ЖНВЛП и ОНЛС представлены как аналог базального инсулина — инсулин гларгин, так и аГПП-1—ликсисенатид.

Если эффекты инсулина гларгин 100 ЕД/мл, опыт успешного применения которого в Российской Федерации насчитывает уже почти 15 лет, хорошо известны, то для ликсисенатида имеет смысл их напомнить. Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина ими пре-

кращается. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию контринсулярных факторов, однако при этом сохраняется секреция глюкагона в ответ на гипогликемию. Также препарат обладает выраженным эффектом снижения постпрандиальной глюкозы за счёт замедления опорожнения желудка [17]. Экономическая оценка применения ликсисенатида в условиях отечественного здравоохранения была представлена ранее [18].

Одним из направлений развития современной фармакологии является создание фиксированных комбинаций препаратов, хорошо себя зарекомендовавших для лечения того или иного заболевания. Потенциально они разрабатываются не только для облегчения их применения, но и для создания так называемого аддитивного (потенцирующего) эффекта, превосходящего таковой, как если бы лекарственные компоненты вводились / принимались бы порознь, даже и одновременно. Этот подход используется в лечении артериальной гипертензии, бронхиальной астмы и сахарного диабета.

В 2018 г. осуществлена государственная регистрация фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (препарат Соликва СолоСтар®, АО «Санofi», Франция, Код АТХ А10АЕ54). Разнонаправленность действия компонентов — инсулин регулирует глюкозу плазмы натощак, в то время как короткодействующий аГПП-1 ликсисенатид — прандиальную составляющую углеводного обмена [19]. Клинико-экономический анализ этого препарата в условиях отечественной практики не проводился, в связи с чем осуществляется настоящая экспертиза.

Цель: определить экономическую целесообразность включения препарата Соликва СолоСтар® в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

Задачи

- Провести литературный поиск клинической эффективности применения фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) при СД2.
- Оценить влияние на бюджет при включении препарата в Перечень ЖНВЛП и государственные программы возмещения для льготных категорий граждан.
- Провести клинико-экономическую оценку применения препарата Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации ин-

сулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Поиск осуществлён в системах Pubmed и Medlink, а также в рунете. Клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии оценивалась в исследованиях с непрямым сравнением, что использовано для настоящего анализа [20, 21].

Для фармакоэкономических расчётов использованы общепринятые методики клинико-экономического анализа [22, 23]. Целевая популяция для анализа «влияния на бюджет» определена на основании данных Федерального регистра сахарного диабета, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» при технической поддержке АО «Астон Консалтинг».

Определяли прямые затраты, включавшие стоимость лекарственных препаратов на год лечения, при этом применялись цены Государственного реестра предельных отпускных цен для инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [24], а для препарата Соликва СолоСтар® — данные прайс-листа производителя. Прямые расходы на лекарства включали среднюю оптовую надбавку для препаратов Перечня ЖНВЛП в соответствующем ценовом сегменте и НДС в размере 10 % согласно методическим рекомендациям [25]. Определяли разницу в затратах текущей практики лечения и при включении рассматриваемого препарата в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС. Временной горизонт оценки определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год с шагом дисконтирования 4 нед.

Определялся параметр «стоимость—эффект» (CER — Cost-effectiveness Ratio), отражающий объём затрат, необходимый для получения единицы эффективности по формуле:

$$CER = DC / Ef$$

где: CER — показатель отношения затрат и эффекта;

DC — прямые затраты на терапию;

Ef — значение эффективности (% больных, достигших целевого уровня HbA1c).

Стоимость гипогликемий в анализе не учитывалась, поскольку её вес в общей сумме расходов минимальный.

Анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входного параметра — стоимости сравниваемых препаратов. Обработка данных произведена с помощью пакета программы Excel.

Результаты

Целевая популяция для назначения препарата Соликва СолоСтар® определена следующим образом. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета пациентов, получающих пероральные саха-

роснижающие препараты, — 3 012 тыс. человек. При этом, в свою очередь, среди них уровень HbA1c более 8 % (т. е. подлежащие назначению инсулина) выявляют у 744 013 человек. С учётом числа больных, реально «стартующих» с инсулинотерапии в 1,1 % от этого количества, размер целевой популяции пациентов для назначения препарата Соликва СолоСтар® определён в 7 700 пациентов (табл. 1).

Препарат Соликва СолоСтар® представлен в лекарственной форме раствора для подкожного введения. Выпускается в шприц-ручках, содержащих 3 мл препарата с разной дозировкой ликсисенатида. В упаковке 3 предзаполненных шприц-ручки. В 1 мл раствора для подкожного введения содержится:

- Вариант формы выпуска 1: шприц-ручка с концентрацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл ликсисенатида;
- Вариант формы выпуска 2: шприц-ручка с концентрацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл ликсисенатида.

Препарат инсулин гларгин 100 ЕД/мл в настоящее время представлен тремя торговыми наименованиями, зарегистрированными по цене. Все ценовые характеристики и методика назначения препаратов представлены в табл. 2.

Различия в клинической эффективности сравниваемых технологий (свободной и фиксированной комбинаций инсулина гларгин и ликсисенатида) лечения были статистически значимыми при сроках наблюдения в исследовании LixiLan-L 24 нед. (240 больных) и 26 нед. в GetGoal Duo-2 (также 240 больных), при этом отмечалась разница в средних суточных дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл в случае применения фиксированной комбинации она была меньше на 22 ЕД — 44 ЕД и 66 ЕД, соответственно (рис. 1) [20, 21]. Дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7 % среди получавших Соликва СолоСтар®, было на 29 % больше, чем в группе свободной комбинации (95 % ДИ: 20,2—30,7, $p < 0,0001$). Различия в клинической эффективности делают возможным определение параметра «затраты—эффект». Исходя из различных вариантов шприц-ручки препарата Соликва СолоСтар®, стоимость суточной дозы в 44 ЕД по инсулину гларгин 100 ЕД/мл составит для Варианта 1 — 269,72 руб., для Варианта 2 — 214,28 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина, поскольку стоимость их различна (табл. 2). Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с любым вариантом инсулина гларгин и составляет 158,8 руб./сут. (табл. 3).

В итоге прямые затраты на 1 больного на год лечения при применении Соликва СолоСтар® прогнозируются меньшими в сравнении со свободной

комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатида.

Как видно из приведённых данных сравнения прямых затрат и влияния на бюджет, применение фиксированной комбинации менее затратно в сравнении с сочетанным лечением монопрепаратами при использовании любого из зарегистри-

рованных на настоящий момент в России препаратов с МНН инсулин гларгин в концентрации 100 ЕД/мл. При этом вариант формы выпуска препарата Соликва СолоСтар® с различной стоимостью влияния на результат экономического сравнения со свободной комбинацией не оказывает (табл. 3—5).

Таблица 1

Расчёт целевой популяции для назначения препарата Соликва СолоСтар®

Годы	2014	2015	2016	2017	2018
1. Только инсулин	230 592	251 377	265 344	283 056	300 651
2. Инсулины + ПССП	363 993	404 738	429 127	448 605	447 372
3. Один ПСП	1 638 204	1 722 100	1 761 003	1 806 124	1 845 518
4. Два ПСП	777 676	863 258	925 555	1 002 951	1 040 617
5. Три и более ПСП	85 764	105 880	120 986	129 348	126 063
6. Диетотерапия	20 361	26 403	44 740	56 688	63 947
7. Терапия не указана	520 176	370 656	255 919	196 929	169 798
Всего	3 636 766	3 744 412	3 802 674	3 923 701	3 993 966
Всего пациентов на 1, 2 или 3 ПССП					3 012 198
Из них HbA1c>8 %					24,7 %
					700 013
Переходят с ПССП на инсулин реально					1,1 %
Популяция для Соликвы СолоСтар®					7 700

Таблица 2

Ценовые характеристики и методика назначения препаратов, использованные в анализе

МНН	Торговое наименование, производитель	Упаковка	Стоимость упаковки (руб.)	Стоимость с 10 % НДС и 10 % торговой надбавкой (руб.)	Режим назначения
Инсулин гларгин	Лантус СолоСтар® (ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия)	Шприц-ручки СолоСтар® 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	3203,09*	3875,74	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед», Россия)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2677,56*	3239,85	
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ООО «Эндодженникс», Китай)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2732,00*	3305,72	
Ликсисенатид	Ликсумия (АО «Санофи», Германия)	0,1 мг/мл (20 мкг/доза), 3 мл №2	3933,00*	4758,93	20 мкг 1 раз в сутки подкожно
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид	Соликва СолоСтар® (АО «Санофи», Германия)	Шприц-ручки, 100 ЕД/мл гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	4559,00**	5516,39	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид		Шприц-ручки, 100 ЕД/мл гларгин + 33 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	3616,00**	4375,36	

Примечания: * — согласно Государственному реестру предельных отпускных цен производителя; ** — Стоимость, которую производитель планирует к регистрации после включения в Перечень ЖНВЛП

Поскольку сравниваемые режимы терапии имели достоверно разную эффективность, в рамках анализа «затраты—эффект» определяли показатель CER. Независимо от варианта применяемой формы выпуска препарата Соликва СолоСтар® и конкретного препарата инсулина гларгин 100 ЕД/мл различных производителей, показатель эффективности затрат был лучше у фиксированной комбинации (табл. 6).

Анализ чувствительности с изменением цены на препарат Соликва СолоСтар® и терапию сравнения с инсулином гларгин 100 ЕД/мл с наименьшей стоимостью за ЕД подтвердил выводы основного сценария в диапазоне увеличения цены до 20 % или снижения стоимости терапии сравнения в этом же диапазоне (табл. 7).

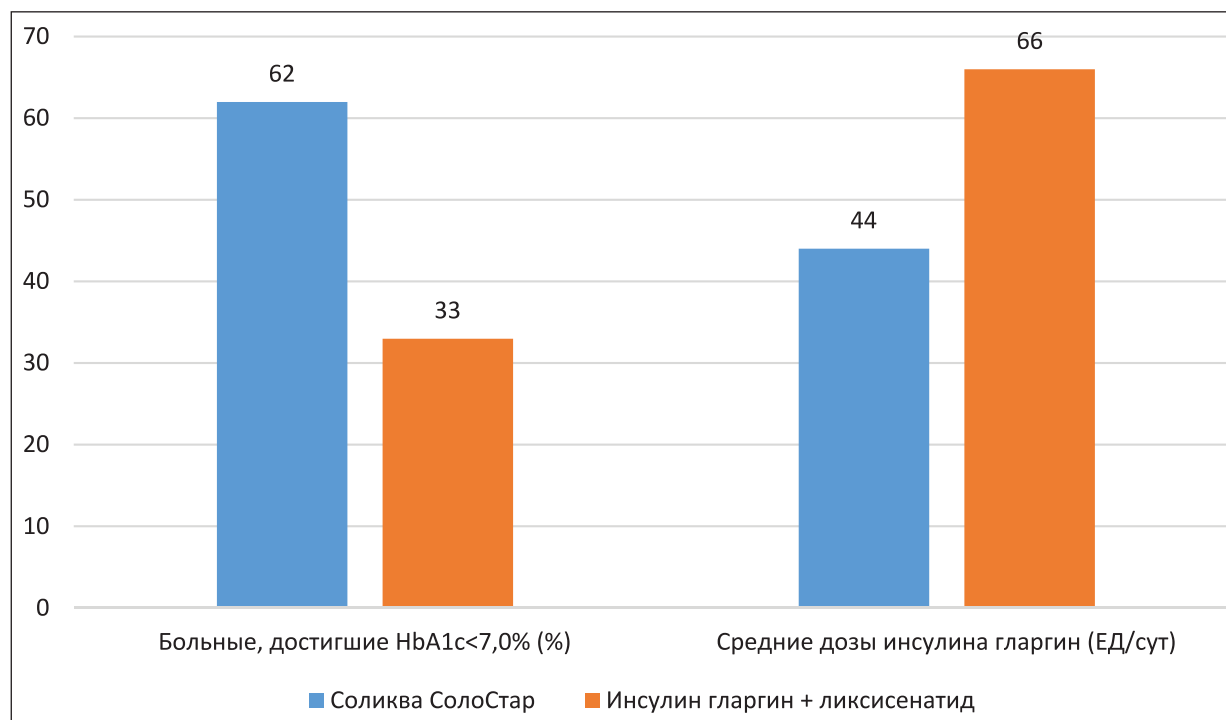


Рис. 1. Сравнительная эффективность и дозировки препарата Соликва СолоСтар® и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [20, 21]

Таблица 3

Стоимость применения препаратов сравнения на 1-го больного

Торговое наименование	Суточная доза	Стоимость суточной дозы (руб.)**	Стоимость на год лечения (руб.)**	Стоимость на год лечения свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (руб.)**	Разница в стоимости Соликва СолоСтар® с комбинацией инсулина гларгин (А-С) и ликсисенатида (%)
А. Лантус СолоСтар®	66 ЕД	170,94	62 393,10	120 355,10	
В. Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед», Россия)	66 ЕД	142,56	52 034,40	109 996,40	
С. Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс», Китай)	66 ЕД	145,86	53 238,90	111 200,90	
Ликсумия	20 мкг	158,80	57 962,00		
Соликва СолоСтар® (Вариант 1)	44 ЕД*	269,72	98 447,80		А — 18,2 В — 10,5 С — 11,5
Соликва СолоСтар® (Вариант 2)	44 ЕД*	214,28	78 212,20		А — 35,0 В — 28,9 С — 29,7

Примечания: * — по инсулину гларгин, ** — с учётом оптовой надбавки в 10 % и НДС 10 %

Таблица 4

Прямые затраты на рассматриваемые варианты терапии целевой группы

Год терапии	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (Соликва СолоСтар®, вариант 1), млн руб.	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (Соликва СолоСтар®, вариант 2), млн руб.	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии (комбинация монопрепаратов), млн руб.		
			Лантус СолоСтар® + Ликсумия	Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия
1-й	739,13	586,25	902,13	833,39	825,44
2-й	703,93	558,33	859,17	793,70	786,14
3-й	670,41	531,74	818,25	755,91	748,70
Суммарно за 3 года	2 113,47	1 676,32	2 579,55	2383,00	2 360,28

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» применения препарата Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (%)

Сравниваемый режим	Экономия при применении фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин и ликсисенатида			
	Год 1	Год 2	Год 3	Суммарно за 3 года
Вариант 1 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	35,02	35,02	35,02	35,02
Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	29,66	29,66	29,66	29,66
Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	28,98	28,98	28,98	28,98
Вариант 2 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	18,07	18,07	18,07	18,07
Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	11,31	11,31	11,31	11,31
Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	10,46	10,46	10,46	10,46

Таблица 6

Анализ «затраты – эффект» при сравнении препарата Соликва СолоСтар® с комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида

Режим терапии	Вариант 1 (при использовании шприц-ручки Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл)			Вариант 2 (при использовании шприц-ручки Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл)		
	CER, руб.	ΔCER, руб.	ΔCER, %	CER, руб.	ΔCER, руб.	ΔCER, %
Соликва СолоСтар®	57 522,65	—	—	72523,72	—	—
Лантус СолоСтар® + ликсисенатид	164 724,14	107 201,49	65,0	164 724,14	92 200,42	55,9
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ЗАО «ПрофитМед») + ликсисенатид	150 947,80	93 425,15	61,9	150 947,80	78 424,08	51,9
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ООО «Эндодженикс») + ликсисенатид	152 374,86	94 852,21	62,3	152 374,86	79 851,14	52,4

Таблица 7

Анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые режимы фармакотерапии

Изменение цены Соликва СолоСтар®	Изменение цены на терапию сравнения						
	-25 %	-15 %	-5 %	0 %	+5 %	+15 %	+25 %
+25 %	10,33 %	3,21 %	-5,91 %	-11,22 %	-17,03 %	-30,16 %	-45,28 %
+15 %	5,01 %	-2,83 %	-12,66 %	-18,32 %	-24,49 %	-38,32 %	-54,16 %
+5 %	-0,32 %	-8,86 %	-19,41 %	-25,43 %	-31,95 %	-46,49 %	-63,03 %
+0 %	-2,98 %	-11,88 %	-22,78 %	-28,98 %	-35,68 %	-50,57 %	-67,47 %
-5 %	-5,65 %	-14,90 %	-26,15 %	-32,53 %	-39,41 %	-54,66 %	-71,91 %
-15 %	-10,97 %	-20,94 %	-32,90 %	-39,63 %	-46,86 %	-62,83 %	-80,79 %
-25 %	-16,30 %	-26,97 %	-39,65 %	-46,73 %	-54,32 %	-70,99 %	-89,67 %

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных преимуществах комбинированного препарата Соликва СолоСтар® по отношению клинико-экономической эффективности в сравнении с комбинацией монопрепаратов (инсулин гларгин + Ликсумия). При этом применение Соликва СолоСтар® остаётся наиболее выгодным независимо от конкретного препарата инсулина гларгин 100 ЕД/мл, используемого в свободной комбинации. Ещё более значимы различия в эффективности затрат—снижение затрат для достижения одинакового эффекта при применении препарата Соликва СолоСтар® превышает 1,5 раза (-51,9...-65,0 %). Это обусловлено не только меньшей лекарственной стоимостью фиксированной комбинации. Основываясь на данных о связи числа инъекций и приверженности пациентов терапии [26], отразившихся, в частности, в рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения [27], можно предположить, что разница в результатах, полученных при использовании фиксированной и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида связана с лучшей приверженностью пациентов к терапии Соликва СолоСтар®, требующей одной инъекции препарата в сутки, в сравнении со свободной комбинацией, требующей двух инъекций препаратов в сутки.

В настоящее время пациенты льготных категорий обеспечиваются препаратами инсулина гларгин за счёт средств государственного бюджета в рамках программы Обеспечения необходимыми лекарственными средствами. С 2018 г. препарат Ликсумия также включён в этот перечень и может обеспечиваться в рамках программ лекарственного возмещения для льготных категорий граждан. Учитывая значимые преимущества в клиническом эффекте фиксированной комбинации в сравнении с использованием монопрепаратов, включение препарата

Соликва СолоСтар® в перечни ЖНВЛП и ОНЛС является целесообразным с медицинской точки зрения. Кроме того, меньшие затраты, ассоциированные с применением Соликва СолоСтар® и большая эффективность этих затрат делает включение этого препарата в упомянутые перечни экономически обоснованным. Снижение затрат на лечение пациентов с СД2, которым было показано назначение комбинации инсулин гларгин + ликсисенатид, ассоциированное с применением Соликва СолоСтар®, позволит высвободить средства в рамках программы государственных гарантий и программы ОНЛС и обеспечить терапией большее число нуждающихся в ней пациентов с СД2.

Выводы

- Совокупность полученных результатов позволяет считать фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (Соликва СолоСтар®) экономически оправданным средством для включения в Перечень ЖНВЛП и государственные программы возмещения для льготных категорий граждан по показанию сахарный диабет 2 типа.
- Применение лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет на 10,46—35,02 % в сравнении с комбинацией инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей).
- Согласно результатам анализа «затраты—эффект», применение Соликва СолоСтар® экономически эффективнее в сравнении с комбинацией монопрепаратов инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида на 51,95—65,08 % (в зависимости от производителя инсулина гларгин 100 ЕД/мл и используемой шприц-ручки Соликва СолоСтар®).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, ре-

дактирование, финальное утверждение рукописи; Дьяков И.Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Dyakov Ilya

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Candidate of Biological Sciences, General Director Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Литература / References

1. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204874/1/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf. обращение к ресурсу 16.10.2018.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №2. — С.104—112. 2016;19(2):104—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104—112 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM2004116-17
3. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В., и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №6. — С.518—527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):518—527. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8153
4. Дедов И.И., Калашникова М.Ф. Белоусов Д.Ю. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С.403—419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter, observational, pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSAIT-T2DM). *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403—419. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный Диабет*. — 2011. — №4. — С.6—17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;4:6—7. (In Russ).]
6. Kontsevaya A, Karpov O, Shestakova M, Belousov Y. Economic evaluation of diabetes mellitus type 2 burden and its main cardiovascular

- complications in the Russian Federation. *Value in Health*. 2017;20:A374.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S1-S135.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140—149.
9. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84—113. DOI: 10.4158/EP151126.CS
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под. ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. — 111с. [*Standards of specialized diabetes care*. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM20171S8
11. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401—409. DOI: 10.1111/dom.12626
12. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: Real-world evidence in patients newly diagnosed with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69—78. DOI: 10.2337/dc17-1414
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089—1100. DOI: 10.2337/dc16-0024
14. Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):3—12. DOI: 10.1111/dom.12782
15. Davidson JA. Differential effects of prandial and non-prandial GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes therapy. *Postgrad Med*. 2015;127(8):827—841. DOI: 10.1080/00325481.2015.1096743
16. Eng C, Krammer CK, Zinman B, et al. Glucagonlike peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228—2234. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0

17. Ahren B, Gautier JF, Berria R, et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(9):861–868. DOI: 10.1111/dom.12290

18. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курылев А.А. и др. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2015. — №4. — С.53–66. [Kolbin A, Mosikyan A, Kurilev A. Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2015;4:53–66. (In Russ).]

19. Инструкция по медицинскому применению препарата Солостиква СолоСтар®. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Solikva SoloStar®. (In Russ).] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid обращение к ресурсу 17 октября 2018.

20. Meier J. Titratable fixed-ratio versus sequential combination of insulin glargine and lixisenatide in type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin. Poster №808 presented at the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); 11–15 September 2017 Lisbon, Portugal.

21. Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J, et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul 4. DOI: 10.1111/dom.13462

22. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / под ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [*Farmakoe'konomika i farmakoe'pidemiologiya* —

praktika priemlemy'x reshenij. Ed by V.B. Gerasimov, A.L. Hoxlov, O.I. Karpov. Moscow: Meditsina; 2005 (In Russ).]

23. *Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата*. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; 2016. — 20с. [*Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-e'konomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata*. Moscow: FGBU «Centr e'kspertizy i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshhi»; 2016. (In Russ).]

24. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 17 октября 2018 г.

25. *Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи*. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; 2016. — 27с. [*Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzheth v ramkax realizacii programmy gosudarstvenny'x garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi*. Moscow: FGBU «Centr e'kspertizy i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshhi»; 2016. (In Russ).]

26. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Luther LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010;33(2):240–245. DOI: 10.2337/dc09-1348

27. World Health Organization (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: (Электрон. ресурс). Режим доступа: <http://www.who.int>. Обращение к ресурсу 07 ноября 2018.