

Экономические перспективы эффективного контроля сахарного диабета 2-го типа фиксированной комбинацией аналога базального инсулина и агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду

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

Аннотация. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов имеют целью повышение эффективности лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) при одновременном повышении безопасности проводимого лечения. Новый препарат Соликва СолоСтар® содержит инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид, обеспечивающие регуляцию глюкозы плазмы крови как 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 (HbA_{1c}) $<7,0\%$, при этом суточная доза инсулина гларгин была на 22 ЕД ниже, чем в случае применения инсулина гларгин и ликсисенатида порознь. *Цель.* 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. Определена разница в затратах на терапию целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого препарата в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан. Временной горизонт оценки применения препарата Соликва СолоСтар® для льготных категорий граждан определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год. Для проверки устойчивости полученных результатов проведены анализы 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 $HbA_{1c} <7\%$ 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 — 216,15 руб., для Варианта 2 — 172,48 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 27,65-42,26 % (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей). *Заключение.* Результаты анализа позволяют считать препарат Соликва СолоСтар® экономически оправданным средством для включения в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан по показанию сахарный диабет 2-го типа.

Ключевые слова: анализ технологии в здравоохранении; анализ влияния на бюджет; сахарный диабет 2-го типа; инсулин гларгин; ликсисенатид

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Экономические перспективы эффективного контроля сахарного диабета 2-го типа фиксированной комбинацией аналога базального инсулина и агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду // Качественная клиническая практика. — 2019. — №2. — С.4—14. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10068.

Economic perspectives for effective control of diabetes mellitus type 2 with fixed combination of basal insulin analog and GLP-1 agonist

Zyryanov SK¹, Dyakov IN²

¹ — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

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

Abstract. Fixed antidiabetic drugs' combinations have aim to improve Diabetes Mellitus type 2 (DMT2) control as well as a safety treatment increasing. Soliqua SoloStar® is a new registered drug for control 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 for 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 published data an 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 established based on 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 100 UI/ml and lixisenatide was calculated. Discounting at 5% annually used in the calculation of the 3 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 $HbA_{1c} < 7\%$ 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 216,15 RUR., for Variation 2 — 172,48 RUR. In the same time cost of the free combination of insulin glargine 100 UI and lixisenatide is depended from trades 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 27,65-42,26 % (depending on cost of insulin glargine 100 UI from different manufacturers and 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 patients.

Keywords: health technology assessment; budget impact analysis; Diabetes Mellitus type 2; insulin glargine; lixisenatide

For citations:

Zyryanov SK, Dyakov IN. Economic perspectives for effective control of diabetes mellitus type 2 with fixed combination of basal insulin analog and GLP-1 agonist. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:4—14. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10068.

Актуальность

В 2015 году количество больных сахарным диабетом в мире достигло почти 422 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2-го типа (СД2) [1]. В Российской Федерации (РФ) 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 российское общество в связи с СД2 и его основными осложнениями — ИБС, инфарктом миокарда, инсультом — составляют по самым приблизительным подсчётам не менее 570 млрд рублей 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 ле-

чения, 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 (HbA_{1c}) согласно Консенсусу 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].

Всё 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 СД2 рекомендуют подход к фармакотерапии, направленный на достижение не только индивидуальной цели лечения, но и уменьшения побочных эффектов применения лекарственных препаратов, в первую очередь таких как увеличение массы тела и гипогликемии [8—10].

Стандартный подход к 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 всём мире: инсулинизация, добавление секретагогов 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 инсулинотерапия, 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 длительно действующие аГПП-1 — наоборот [15]. При этом добавление аГПП-1 к базальному инсулину, в отличие от базал+ или базис-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, опыт успешного применения которого в РФ насчитывает уже почти 15 лет, хорошо известны, то для ликсисенатида имеет смысл их напомнить. Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина им прекращается. 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 подавления секреции глюкагона и 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, пусть и одновременно. Этот подход используется в лечении артериальной гипертензии, бронхиальной астмы и сахарного диабета.

В 2018 году осуществлена государственная регистрация фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (препарат Соликва СолоСтар®, АО «Санофи», Франция, Код АТХ A10AE54). 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 для льготных категорий граждан 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 для льготных категорий граждан.

Задачи

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

Материалы и методы

Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида. Поиск осуществлён в системах PubMed и MedLink. Клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии оценивалась в клинических 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 ди-

абета, 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 и ликсисенатида [24], а для препарата Соликва СолоСтар® — данные компании производителя по уровню цены при включении препарата в Перечень ОНЛС. Влияние на бюджет оценено по прямым расходам на лекарства (они 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 на лекарственные препараты в текущей практике и при включении рассматриваемого препарата в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан. Временной горизонт оценки включения препарата Соликва СолоСтар® в Перечень ОНЛС определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год с шагом дисконтирования 4 недели.

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, эффективности, а для «влияния на бюджет» ещё и к изменению численности популяции. Также произведён анализ упущенных возможностей. Обработка данных произведена с помощью пакета программы MS Excel.

Результаты

Целевая популяция для назначения препарата Соликва СолоСтар® определена следующим образом. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, 3 012 тыс. человек. При этом, в свою очередь, среди них уровень HbA_{1c} более 8 % (т. е. подлежащие назначению инсулина) выявляют у 24,7 %, или 744 013 человек. С учётом числа больных, реально «стартовых» с инсулинотерапией 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 недели (240 больных) и 26 недель — 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 и 2) [20, 21]. При этом дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ 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 прямых затрат на терапию на 26 недель и на год лечения. Исходя из различных вариантов шприц-ручки препарата Соликва СолоСтар®, стоимость суточной дозы в 44 ЕД по инсулину гларгин составит для Варианта 1 — 216,15 руб., для Варианта 2 — 172,48 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина, поскольку стоимость их различна (табл. 2). Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с вариантом инсулина гларгин различных производителей и составляет 158,8 руб./сут. (табл. 3).

В клинико-экономическом анализе учитывается срок наблюдения 26 недель [20, 21] и определены прямые лекарственные расходы на оба варианта лечения — с использованием фиксированной или свободной комбинации рассматриваемых компонентов.

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 + ликсисенатид на 28,3-47,6 % в зависимости от варианта ручки и вида инсулина гларгин 100 ЕД/мл.

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 ПССП	1 638 204	1 722 100	1 761 003	1 806 124	1 845 518
4. Два ПССП	777 676	863 258	925 555	1 002 951	1 040 617
5. Три и более ПССП	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 HbA _{1c} < 8 %					24,7 %
					700 013
Переходят с ПССП на инсулин реально					1,1 %
Популяция для препарата Соликва СолоСтар®					7 700

Примечания: ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

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 «Профит-Мед», Россия)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2677,56*	3239,85	
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ООО «Эндодженкс», 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)	100 ЕД/мл гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	3654,00**	4421,34	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид		100 ЕД/мл гларгин + 33 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	2916,00**	3528,36	

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

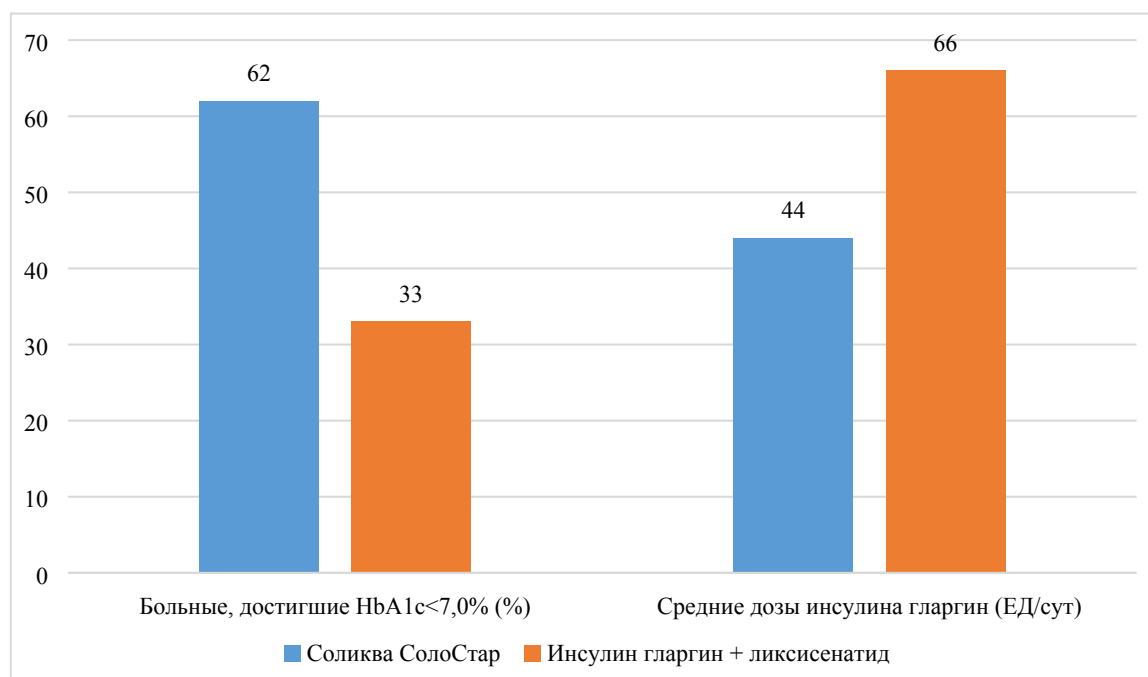


Рис. 1. Сравнительная эффективность и дозировки препарата Соликва СолоСтар® и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [20, 21]

Таблица 3

Стоимость применения препаратов сравнения на 1 больного

Торговое наименование	Суточная доза	Стоимость суточной дозы (руб.)**	Стоимость на 26 недель лечения (по данным наблюдения [20, 21]), руб.	Стоимость 26 недель лечения свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (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	31 196,55	60 177,55	62 393,10	120 355,10	
В. Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед», Россия)	66 ЕД	142,56	26 017,20	54 998,20	52 034,40	109 996,40	
С. Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс», Китай)	66 ЕД	145,86	26 981,00	55 600,45	53 238,90	111 200,90	
Ликсумия	20 мкг	158,80	28 981,00		57 962,00		
Соликва СолоСтар® (Вариант 1)	44 ЕД*	216,15	39 447,35		78 894,75		А — 34,4 % В — 28,3 % С — 28,5 %
Соликва СолоСтар® (Вариант 2)	44 ЕД*	172,48	31 477,60		62 955,20		А — 47,1 % В — 42,8 % С — 43,3 %

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

Таблица 4

Прямые затраты на рассматриваемые варианты терапии целевой группы (с дисконтированием)

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	2	3	4	5
Год 1	472,75	592,40	902,13	833,39	825,44
Год 2	450,24	564,19	859,17	793,70	786,14
Год 3	428,80	537,32	818,25	755,91	748,70
Суммарно за 3 года	1 351,80	1 693,93	2 579,55	2 383,00	2 360,28
Разница	1-3	2-3			
	-1 227,75	-885,62			
	1-4	2-4			
	-1 031,20	-689,07			
	1-5	2-5			
	-1 008,48	-666,35			

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	Разница прямых затрат при применении Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл 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	-47,59	-47,60	-47,60	-47,60
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	-42,80	-42,80	-42,80	-42,80
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	-42,26	-42,26	-42,26	-42,26
Вариант 2 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	-33,70	-33,70	-33,70	-33,70
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	-28,33	-28,33	-28,33	-28,33
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	-27,65	-27,65	-27,65	-27,65

Анализ упущенных возможностей

Разница в прямых расходах за 3 года составляет не менее 666,35 млн руб. (2 360,28 млн руб. — 1 693,93 млн руб.), причём в первый год экономия составляет не менее 233,03 млн руб. (825,44 млн руб. — 592,41 млн руб.). Это означает, что на эти средства дополнительно в рассматриваемых дозировках препарата Соликва СолоСтар® могут получать дополнительно как минимум 2 953 чел.

Расчёт:

Стоимость препарата Соликва СолоСтар® на год составляет 216,15 руб. в день (с НДС) * 365 дней = 78 894,75 руб./больной.

233,03 млн руб. ÷ 78 894,75 руб. = 2 953 чел. могут дополнительно к целевой популяции быть обеспечены препаратом Соликва СолоСтар®.

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 зарегистрированных на настоящий момент в РФ 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).

Анализ чувствительности с изменением цены на препарат Соликва СолоСтар® с наибольшей стоимостью и терапию сравнения с инсулином гларгин 100 ЕД/мл с наименьшей стоимостью за ЕД подтвердил выводы основного сценария в диапазоне увеличения / уменьшения цены до 25 % или стоимости терапии сравнения в этом же диапазоне, а также с изменением эффективности ± 25 % по достижению уровня $HbA_{1c} < 7$ % (табл. 6—7).

Анализ чувствительности по «влиянию на бюджет» с изменением цены на препарат Соликва СолоСтар® с наибольшей стоимостью и терапию сравнения с инсулином гларгин 100 ЕД/мл с наименьшей стоимостью за ЕД подтвердил выводы основного сценария в диапазоне увеличения / уменьшения цены до 25 % или стоимости терапии сравнения в этом же диапазоне, а также с изменением численности целевой группы ± 25 % (табл. 8—9).

Таблица 6

Анализ чувствительности результатов клинико-экономического анализа при изменении цен на сравниваемые режимы фармакотерапии

Изменение цены на комбинацию монопрепаратов		Изменение цены на Соликва СолоСтар® Вариант 1						
		-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
		0,75	0,85	0,95	1	1,05	1,15	1,25
25 %	1,25	-56,59 %	-50,80 %	-45,02 %	-42,12 %	-39,23 %	-33,44 %	-27,65 %
15 %	1,15	-52,82 %	-46,52 %	-40,23 %	-37,09 %	-33,94 %	-27,65 %	-21,36 %
5 %	1,05	-48,32 %	-41,43 %	-34,54 %	-31,10 %	-27,65 %	-20,76 %	-13,87 %
0 %	1	-45,74 %	-38,50 %	-31,27 %	-27,65 %	-24,03 %	-16,80 %	-9,56 %
-5 %	0,95	-42,88 %	-35,27 %	-27,65 %	-23,84 %	-20,04 %	-12,42 %	-4,80 %
-15 %	0,85	-36,16 %	-27,65 %	-19,14 %	-14,88 %	-10,63 %	-2,12 %	6,39 %
-25 %	0,75	-27,65 %	-18,00 %	-8,36 %	-3,54 %	1,29 %	10,93 %	20,58 %

Таблица 7

Анализ чувствительности результатов клинико-экономического анализа при изменении эффективности сравниваемых режимов фармакотерапии

Изменение доли пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7$ % на комбинации монопрепаратов		Изменение доли пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7$ % на Соликва СолоСтар® Вариант 2						
		-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
		0,75	0,85	0,95	1	1,05	1,15	1,25
25 %	1,25	20,58 %	6,39 %	-4,80 %	-9,56 %	-13,87 %	-21,36 %	-27,65 %
15 %	1,15	10,93 %	-2,12 %	-12,42 %	-16,80 %	-20,76 %	-27,65 %	-33,44 %
5 %	1,05	1,29 %	-10,63 %	-20,04 %	-24,03 %	-27,65 %	-33,94 %	-39,23 %
0 %	1	-3,54 %	-14,88 %	-23,84 %	-27,65 %	-31,10 %	-37,09 %	-42,12 %
-5 %	0,95	-8,36 %	-19,14 %	-27,65 %	-31,27 %	-34,54 %	-40,23 %	-45,02 %
-15 %	0,85	-18,00 %	-27,65 %	-35,27 %	-38,50 %	-41,43 %	-46,52 %	-50,80 %
-25 %	0,75	-27,65 %	-36,16 %	-42,88 %	-45,74 %	-48,32 %	-52,82 %	-56,59 %

Таблица 8

Анализ чувствительности результатов «влияния на бюджет»
при изменении цен на сравниваемые режимы фармакотерапии (за 3 года)

Изменение цены на комбинацию монопрепаратов		Изменение цены на Соликва СолоСтар® Вариант 1						
		-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
		0,75	0,85	0,95	1	1,05	1,15	1,25
25 %	1,25	-56,59 %	-50,80 %	-45,02 %	-42,12 %	-39,23 %	-33,44 %	-27,65 %
15 %	1,15	-52,82 %	-46,52 %	-40,23 %	-37,09 %	-33,94 %	-27,65 %	-21,36 %
5 %	1,05	-48,32 %	-41,43 %	-34,54 %	-31,10 %	-27,65 %	-20,76 %	-13,87 %
0 %	1	-45,74 %	-38,50 %	-31,27 %	-27,65 %	-24,03 %	-16,80 %	-9,56 %
-5 %	0,95	-42,88 %	-35,27 %	-27,65 %	-23,84 %	-20,04 %	-12,42 %	-4,80 %
-15 %	0,85	-36,16 %	-27,65 %	-19,14 %	-14,88 %	-10,63 %	-2,12 %	6,39 %
-25 %	0,75	-27,65 %	-18,00 %	-8,36 %	-3,54 %	1,29 %	10,93 %	20,58 %

Таблица 9

Анализ чувствительности результатов «влияния на бюджет»
при изменении количества пациентов целевой группы (млн руб. за 3 года)

Доля свободной комбинации	Доля Соликва СолоСтар®	Изменение нагрузки на бюджет							
		Изменение нагрузки на бюджет	Изменение размера целевой популяции						
			-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
0 %	100 %	-27,65 %	1270,45	1439,84	1609,23	1693,93	1778,63	1948,02	2117,41
10 %	90 %	-25,41 %	1320,42	1496,48	1672,54	1760,57	1848,59	2024,65	2200,71
20 %	80 %	-22,59 %	1370,40	1553,12	1735,84	1827,20	1918,56	2101,28	2284,00
30 %	70 %	-19,76 %	1420,38	1609,76	1799,15	1893,84	1988,53	2177,91	2367,30
40 %	60 %	-16,94 %	1470,35	1666,40	1862,45	1960,47	2058,50	2254,54	2450,59
50 %	50 %	-14,12 %	1520,33	1723,04	1925,75	2027,11	2128,46	2331,17	2533,88
60 %	40 %	-11,29 %	1570,31	1779,68	1989,06	2093,74	2198,43	2407,80	2617,18
70 %	30 %	-8,47 %	1620,28	1836,32	2052,36	2160,38	2268,40	2484,43	2700,47
80 %	20 %	-5,65 %	1670,26	1892,96	2115,66	2227,01	2338,36	2561,07	2783,77
90 %	10 %	-2,82 %	1720,24	1949,60	2178,97	2293,65	2408,33	2637,70	2867,06
100 %	0 %	0,00 %	1770,21	2006,24	2242,27	2360,28	2478,30	2714,33	2950,35

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных преимуществах комбинированного препарата Соликва СолоСтар® в отношении клинико-экономической эффективности в сравнении с комбинацией монопрепаратов (инсулин гларгин 100 ЕД/мл+ Ликсумия). При этом применение Соликва СолоСтар® остаётся наиболее выгодным независимо от конкретного препарата инсулина гларгин, 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 фик-

сированной 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 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. Таким образом, препарат Соликва СолоСтар® обладает выраженными преимуществами как с точки зрения клинической эффективности, так и в отношении экономической целесообразности его применения в сравнении со свободной комбинацией, но и луч-

шей приверженностью пациентов к терапии Соликва СолоСтар®.

В настоящее время льготные категории пациентов обеспечиваются препаратами инсулина гларгин за счёт средств государственного бюджета в рамках программы Обеспечения необходимыми лекарственными средствами. С 2018 г. препарат Ликсумия также включён в Перечень ОНЛС и может обеспечиваться в рамках программ лекарственного возмещения для льготных категорий граждан. Учитывая значимые преимущества в клиническом и экономическом эффекте фиксированной комбинации в сравнении с использованием монопрепаратов, применение препарата Соликва СолоСтар® у льготных категорий граждан открывает перспективы улучшения контроля СД2 и предупреждения развития его осложнений.

Выводы

- Совокупность полученных результатов позволяет считать фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (Соликва СолоСтар®) экономически оправданным средством для обеспечения льготных категорий граждан, страдающих сахарным диабетом 2-го типа.
- Прямые лекарственные расходы при использовании фиксированной комбинации инсулина

гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид в клинико-экономическом анализе в зависимости от варианта шприц-ручки Соликва СолоСтар® меньше, чем для свободной комбинации, на 27,65-42,26 % (в зависимости от инсулина гларгин 100 ЕД/мл различных производителей).

- В сравнении с комбинацией инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид применение комбинированного лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет в течение 3 лет на 27,65-42,26 % (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей).
- Полученные результаты клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» препарата Соликва СолоСтар® подтверждены анализами чувствительности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

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

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

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

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 16.04.2019.
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. [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 mellitus 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 соавт. 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 DYU, 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.7-17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;4:7-17. (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. DOI: 10.2337/dc17-S001
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;38:140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441
9. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2016. *Endocr Pract*. 2016;22:84-113. DOI: 10.4158/EP15693.CS
10. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; — 2017. [*Algorithms of specialized medical aid in diabetes mellitus* / Ed. II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov — 8-th ed., Moscow: 2017 (In Russ).]
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;18:401-409. 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;39:1089-1100. 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. *Postgrad Med*. 2015;127:827-841. 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;384:2228-2234. 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, Obesity and Metabolism*. 2014;16:861-868. 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. — 53-66. [Kolbin A, Mosikyan A, Kurilev A, et al. Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2015;4:53-66. (In Russ).]
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=обращение+к+ресурсу+10.05.2019.
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. Дата обращения к ресурсу 10 апреля 2019.
22. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. [*Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of right decisions* / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. — Moscow: 2005 (In Russ).]
23. *Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата*. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», — 2016. [*Guidelines for clinical-economic analysis*. Moscow: FGBU «Centr ekspertizy i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshchi», 2016 (In Russ).]
24. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 17 мая 2019 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. [*Guidelines for budget impact analysis in the Government guarantee program of free medical aid*. Moscow: 2016 (In Russ).]
26. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Luther LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33:240-245. 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.