

№4^{Том3}
2015

Фармакоэкономика

теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№4^{Volume3}
2015

- ❑ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНАЛИЗА
"ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ"
- ❑ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЙЗОДЕГ® – КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА, СОСТОЯЩЕГО ИЗ РАСТВОРИМОГО АНАЛОГА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ (ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК) И УЛЬТРАКОРОТКОГО АНАЛОГА ИНСУЛИНА (ИНСУЛИН АСПАРТ) В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Куликов А.Ю.¹, Новиков И.В.²

¹ Лаборатория фармакоэкономических исследований, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

² Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Резюме

Название: «Фармакоэкономический анализ применения Райзодег® – комбинированного препарата, состоящего из растворимого аналога человеческого инсулина сверхдлительного действия (инсулина деглудек) и ультракороткого аналога инсулина (инсулин аспарт) в терапии сахарного диабета 2 типа»

Цель исследования: Целью данного исследования было определить, является ли комбинация базального инсулина сверхдлительного действия (деглудек) и ультракороткого инсулина (аспарт), в соотношении 70% и 30% в одной инъекции, фармакоэкономически обоснованным выбором при необходимости инсулинотерапии, содержащей базальный и прандиальные компоненты, у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получающих максимально переносимые дозы метформина в монотерапии при СД 2 типа.

Материалы и методы: Дизайн исследования – ретроспективный, моделирование. Методы фармакоэкономического анализа – «затраты-эффективность» («затраты-полезность»). Горизонт моделирования – 10 лет, ставка дисконтирования – 3%. Сравнимые альтернативы были представлены следующими препаратами: комбинированный инсулин деглудек/инсулин аспарт (Райзодег®) и инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс® 30).

Результаты исследования: Рассчитанный коэффициент ICUR показал, что дополнительная стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY, при переводе с терапии НовоМикс® 30 на Райзодег® в добавление к терапии метформин, составляет 519 896 руб. Сопоставив показатель ICUR и ПП в РФ можно сделать вывод, что использование инсулина Райзодег® в сравнении с двухфазным инсулином аспарт является клинико-экономически эффективным. Фармакоэкономическая выгода инсулина Райзодег® отражает клинические преимущества нового инсулина в сравнении с традиционным двухфазным инсулиновым аналогом: возможность достижения контроля при существенно лучшем профиле безопасности, снижении дозы инсулина, меньшей динамике массы тела и гибком режиме дозирования.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, QALY, CUR, анализ «затраты-олезность», инсулин деглудек, инсулин аспарт, метформин

Введение

Сахарный диабет (СД) – метаболическое заболевание с высокой распространённостью и стремительным ростом числа новых случаев, которое является одним из опаснейших вызовов всему человечеству в XXI веке. По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2014 году в мире насчитывалось около 387 млн. человек страдающих СД, а по прогнозам ВОЗ к 2035 году это число вырастет на 205 млн. человек. СД послужил причиной 4,9 миллиона смертей в 2014 году. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2013 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 3,779 млн человек. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 3-4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9 – 10 млн человек, что составляет около 7 % населения [1].

Выработка тактики лечения больных СД 2 типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач современной медицины. Современная стратегия борьбы с диабетом направлена на максимально эффективное предупреждение и контроль прогрессирования заболевания и связанных с ним рисков и затрат на лечение осложнений.

Современные подходы в инсулинотерапии СД 2 типа

Инсулинотерапия является единственным патогенетически обоснованным методом лечения при СД 1 типа, а также наиболее эффективным способом достижения целей гликемического контроля по мере прогрессирования СД 2 типа при невозможности их достижения на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и/или агонистами глюкагоноподобного пептида-1 [1]. Более того, большинство современных руководств по лечению СД 2 типа для быстрого достижения целевого уровня гликемии рекомендуют начинать инсулинотерапию как можно раньше [3-5]. При этом обоснованное, максимально раннее начало инсулинотерапии с достижением индивидуальных целей гликемического контроля имеет преимущества в отношении исходов и долгосрочного прогноза при СД [6]. Однако такие нежелательные последствия интенсивной сахароснижающей терапии (в том числе инсулином) как гипогликемия (особенно тяжелые и ночные эпизоды), а также сложность

и недостаточная гибкость используемого режима являются значимыми барьерами на пути адекватной интенсификации и оптимизации инсулинотерапии и существенно ограничивают возможность достижения поставленных целей [47, 48].

Аналоги инсулина используются в клинической практике с конца 1990-х годов. Основная причина для разработки аналогов инсулина не соответствие кинетики человеческого инсулина после подкожного введения эндогенному профилю [30]. Для достижения более постоянного плоского кинетического профиля при разработке первых базальных аналогов инсулина в первую очередь уделяли внимание скорости всасывания из места введения, а также более сильной самоассоциации молекул, чем у человеческого инсулина. Для увеличения продолжительности действия доступных сегодня для клинического применения базальных инсулинов используются различные механизмы: трудно-растворимый инсулин-протамин (НПХ инсулин), pH-зависимую преципитацию (инсулин гларгин) и связывание с альбумином (инсулин детемир) [31]. Однако, несмотря на увеличение скорости абсорбции и улучшенные ФК-параметры, ни один из имеющихся аналогов базального инсулина (инсулин гларгин и инсулин детемир) не имеет оптимального беспиикового кинетического профиля, а также не лишен суточной вариабельностью действия, что может повлиять на гликемический контроль, способствовать развитию гипогликемии, а также потребовать необходимости двукратного введения у некоторых пациентов [30,32,33]. Достижения действительно стабильного 24-часового базального уровня инсулинемии до сих пор оставалось только идеей.

Инсулин деглудек – первый аналог базального инсулина сверхдлительного действия, разработанный компанией Ново Нордиск. Молекулы инсулина деглудек обладают способностью самоассоциироваться в месте введения с образованием мультигексамеров [34]. В результате постепенного высвобождения цинка и отделения гексамеров, инсулин деглудек очень медленно всасывается в системный кровоток. Поэтому после подкожного введения измеримая концентрация инсулина деглудек в сыворотке крови сохраняется не менее 120 часов, а период полу-жизни превышает 24 часа [35]. При этом после достижения стационарного состояния сывороточная концентрация инсулина деглудек при введении 1 раз в день остается стабильной в течение суток.

В результате инсулин деглудек имеет плоский ФД-профиль как у пациентов с СД 1 типа, так и при СД 2 типа [35,36].

Таким образом, инсулин деглудек представляет собой новое поколение аналогов - аналог инсулина сверхдлительного действия (более 42 часов) с плоским, стабильным ФК- и ФД-профилем, который обладает не меньшей эффективностью в отношении улучшения гликемического контроля, но значительно реже вызывает развитие гипогликемии (особенно ночной), чем одобренные для клинического применения аналоги базального инсулина (инсулин гларгин). 40]

Контроль гликемического профиля, достигаемый применением инсулина длительного действия, может не всегда соответствовать потребности из-за наличия колебаний уровня глюкозы в крови после приема пищи. Поэтому, наряду с базальными инсулинами, для старта инсулинотерапии применяются комбинированные инсулины длительного и короткого действия, а также двухфазные инсулины, применение которых обеспечивает контроль как базальной, так и постпрандиальной гликемии. При необходимости режим терапии можно легко интенсифицировать, добавив дополнительную инъекцию постпрандиального инсулина. [3] Нередко барьером к старту инсулинотерапии для пациента является сложность выполнения режимов терапии, комбинированные и двухфазные инсулины помогают этот барьер преодолеть. Среди двухфазных аналогов инсулина широкую распространенность получил инсулин НовоМикс® 30, содержащий 30% инсулина аспарт растворимого для поддержания постпрандиальной инсулинемии за счёт быстрого и короткого действия, и 70% кристаллов инсулина аспарт протамин для обеспечения имитации базальной секреции за счёт замедленного высвобождения. На смену двухфазным аналогам инсулина в 21 веке приходят инсулины нового поколения. Райзодег® - первый уникальный препарат инсулина, содержащий базальный аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек и ультракороткий прандиальный инсулин аспарт. Базальный (инсулин деглудек) и прандиальный (инсулин аспарт) компоненты инсулина Райзодег® не взаимодействуют друг с другом в растворе, а их комбинация не оказывает нежелательного влияния на фармакокинетический и фармакодинамический профиль обоих инсулинов, но вместе с тем максимально приближает профиль действия к физиологическому профилю эндогенного инсулина. Данные клинических

исследований инсулина деглудек/инсулина аспарт у пациентов с СД 1 и 2 типа показали, что новый комбинированный препарат инсулина может значительно улучшать гликемический контроль при более низком риске развития гипогликемий, особенно ночных, как в сравнении с существующими в клинической практике предварительно смешанными двухфазными инсулинами (НовоМикс® 30 [43]. Так, у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших инсулин, терапия инсулином Райзодег® ассоциировалась с клинически и статистически значимой более низкой частотой подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий (на 54% и 75% соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с НовоМикс® 30 [44].

Также применение инсулина деглудек/инсулина аспарт 2 раза в день у пациентов с СД 2 типа имело преимущества в отношении риска гипогликемий и при интенсификации терапии, как по сравнению с базальным инсулином гларгин, так и по сравнению с НовоМикс® 30: частота общих подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий была соответственно на 43% и 20% ниже у пациентов, которые ранее получали терапию базальными инсулинами, а также на 32% и 73% ниже у пациентов, ранее получавших двухфазные инсулины [47]. Внедрение инсулина деглудек/инсулина аспарт (Райзодег®) в клиническую практику позволяет преодолеть существующие ограничения терапии привычными двухфазными инсулинами и расширяет возможности индивидуализации инсулинотерапии для достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД 1 и 2 типа при существенно лучшем профиле безопасности, дает возможность более гибкого введения в зависимости от клинической ситуации (введение 1 или 2 раза в день, независимо от времени суток, с любым основным приемом пищи, способствует значительному уменьшению количества инъекций и снижению дозы инсулина, улучшению самочувствия пациентов и их удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми аналогами инсулина [43].

Цель и задачи

Целью данного исследования было определить, является ли инсулин Райзодег® фармакоэкономически обоснованным выбором при необходимости инсулинотерапии, содержащей как базальный, так и прандиальные компоненты, учитывая существующие ограничения терапии привычными двухфазными инсулинами, у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получающих максимально переносимые дозы метформина в монотерапии при СД 2 типа. В настоящем исследовании компараторами являлись оригинальные препараты, т.к. они использовались в РКИ, по которым проводился анализ эффективности. Сравнимые альтернативы были представлены следующими аналогами инсулина: комбинированный инсулин деглудек/инсулин аспарт (Райзодег®) и инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс® 30).

Для достижения цели исследования были сформулированы следующие задачи:

1. Оценить затраты на фармакотерапию выбранными препаратами для терапии СД типа.
2. Оценить стоимость прямых медицинских расходов.
3. Оценить эффективность и безопасность сравниваемых методов терапии с позиции снижения уровня гликированного гемоглобина и влияния на частоту развития гипогликемий и массу тела пациента по данным из РКИ.
4. Оценить стоимость непрямых медицинских расходов, в т.ч. затраты, связанные с потерей трудоспособности.
5. Оценить полезность в QALY для сравниваемых методов терапии с учетом данных об эффективности и безопасности применения ЛС из РКИ.
6. Провести фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность» с учетом полученных данных о затратах и качестве жизни.

Материалы и методы

Анализ «затраты-полезность» проводился с помощью, построенной в Microsoft Excel и используемой для определения результатов в терминах QALYs, модели. Используемый горизонт моделирования – 10 лет, ставка дисконтирования – 3% [8-10]. В рамках исследования была проведена фармакоэкономическая оценка применения ЛП Райзодег® (инсулин деглудек/инсулин аспарт) по сравнению с использованием ЛП НовоМикс® 30 (инсулин аспарт дфухфазный) для лечения взрослых пациентов (старше 18 лет), страдающих СД 2 типа, с недостаточным



гликемическим контролем при приеме ПСП и/или смешанных в единой лекарственной форме, либо самостоятельно, а также базальных аналогов инсулина.

Анализ эффективности

В ходе информационного поиска для оценки эффективности сравниваемых схем терапии, был отобран ряд исследований, в которых проводилось сравнение аналогов инсулина по их способности снижать уровень гликированного гемоглобина и безопасности, связанной, главным образом, с частотой развития гипогликемических состояний и влиянием на массу тела.

В мета-анализе, результаты которого были отражены в работе A. Vaag, J.S. Christiansen, L.K. Niskanen. «Lower rates of overall, nocturnal and severe hypoglycaemia during maintenance treatment with IDegAsp vs biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis», проводилось сравнение комбинации инсулина деглудек и растворимого инсулина аспарт с двухфазным инсулином аспарт 70/30. В мета-анализ были включены 2 исследования продолжительностью 26 недель, в которых принимали участие 868 пациентов. Как и ожидалось в исследовании с концепцией «терапия до достижения целей» на фоне терапии обоими препаратами был достигнут целевой контроль HbA1c без статистически значимой разницы: 7,06% и 7,07% для комбинации деглудек/инсулин аспарт и двухфазного инсулина аспарт, соответственно. После периода титрования, общее количество подтвержденных, ночных, а также эпизодов тяжелой гипогликемии было соответственно на 31%, 62% и 84% меньше при применении комбинации инсулин деглудек/инсулин аспарт, в сравнении с двухфазным инсулином аспарт. Также применение инсулина Райзодег® характеризовалось в среднем на 0,5 кг меньшим набором массы тела пациента, в сравнении с двухфазным инсулином аспарт. [11]

Базовые значения частоты эпизодов гипогликемии, выраженной в количестве на пациенто-год, для НовоМикс® 30 в настоящем исследовании были взяты из работы «UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration», в которой проводилось более чем пятилетнее наблюдение пациентов, принимающих двухфазный инсулин аспарт. Средняя частота не тяжелых и тяжелых эпизодов гипогликемии составила 10,2 и 0,7 событий на пациенто год, соответственно. [12] Частота эпизодов гипогликемии для ЛП Райзодег® была получена путём сопоставления полученных значений для НовоМикс® 30 с данными описанного выше сравнительного мета-анализа (таблица 1).

В публикации «Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management» было установлено, что частота самостоятельного измерения уровня глюкозы в крови увеличивается в среднем на 6,2 теста в неделю при возникновении эпизода гипогликемии. [13]. Для сравниваемых альтернатив, данные о количестве дополнительных производимых тестов по измерению уровня глюкозы были получены в результате умножения установленной в ходе анализа РКИ частоты подтвержденных эпизодов гипогликемии на 6,2. Затем, полученное для каждой из сравниваемых схем число суммировали с принятым стандартным количеством измерений, одинаковым для обоих препаратов – 7 в неделю. Таким образом, количество исследований уровня глюкозы в крови на пациента в неделю было рассчитано по формуле:

$$R(SMBG) = R(\text{Нуро}) / 52 * 6,2 + 7, \text{ где}$$

R(SMBG) – количество самостоятельных измерений уровня глюкозы в крови на одного пациента в неделю;

R(Нуро) – суммарное количество всех подтвержденных эпизодов гипогликемии на пациенто-год;

52 – количество недель в году;

6,2 – количество дополнительных измерений в неделю при возникновении эпизода гипогликемии;

7 – стандартное количество измерений без эпизодов гипогликемии

В настоящем анализе использованы значения частоты гипогликемических состояний, отмеченные в период поддерживающей терапии, при которой уже был достигнут целевой гликемический контроль и стабилизирована суточная доза инсулинов. Разделение эпизодов гипогликемии на тяжёлые, а также дневные и ночные не тяжёлые связано с существованием различных уровней затрат и полезности, характерных для этих состояний. В публикации Vaag и соавторов, основанной на данных мета-анализа, описывалось только различие в частоте общих подтвержден-

ных, ночных и тяжёлых случаев гипогликемии, без разделения эпизодов гипогликемии на дневные и ночные не тяжёлые. [11] Раздельные значения соотношений частоты возникновения дневных и ночных не тяжёлых эпизодов гипогликемии при поддерживающей терапии для препаратов Райзодег® и НовоМикс® 30 (0,76 и 0,39, соответственно) были получены по запросу от авторов мета-анализа и относятся к неопубликованным данным. Соотношение частоты возникновения эпизодов тяжёлой гипогликемии для препаратов Райзодег® и НовоМикс® 30 составило 0,16, согласно опубликованному материалу мета-анализа [11].

Результаты анализа эффективности представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анализа эффективности.

Показатель	Райзодег®	НовоМикс® 30	Источник данных	Райзодег/НовоМикс® 30 – соотношение частоты гипогликемий***
Частота не тяжелых дневных эпизодов гипогликемии, количество на пациенто-год	6,43	8,46**	*12, 47, 49	0.76
Частота не тяжелых ночных эпизодов гипогликемии, количество на пациенто-год	0,68	1,74**	*12, 47, 49	0.39
Частота эпизодов тяжелой гипогликемии, количество на пациенто-год	0,11	0,7**	11, 12	0.16
Исследование уровня глюкозы в крови, количество на пациента в неделю	7,8608	8,3	13	-
Увеличение массы тела, кг	1,7	2,2	*11, 47, 49	-

*вычисления основаны на данных UK Hypoglycaemia Study и мета-анализа двух РКИ, в которых проводилось прямое сравнение комбинации инсулин деглудек/инсулин аспарт с двухфазным инсулином аспарт [12,49]

**общее число событий на пациенто-год составило 0,7 для тяжелой гипогликемии и 10,2 для не тяжелой (UK Hypoglycaemia Study) [12]. Разделение всех эпизодов не тяжелой гипогликемии на дневные (82,9%) и ночные (17,1%) основано на данных мета-анализа.

*** соотношение частоты гипогликемических состояний при поддерживающей терапии для Райзодег и НовоМикс® 30, по данным мета-анализа

Оценка полезности

В анализе «затраты-полезность» использовался интегральный показатель QALY.

Для расчёта суммарного QALY на весь период моделирования были использованы показатели полезности для каждого из состояний, в котором прибывает пациент в течение определённого периода. Существование различного уровня полезности обусловлено возникновением у пациента гипогликемических состояний, увеличением массы тела, а также необходимости частого исследования уровня глюкозы в крови с использованием анализатора.

Для оценки общего качества жизни пациента с СД 2 типа, а также влияния на него возникновения осложнений применялись значения полезности из расчёта на год терапии. Базовое значение QALY для пациен-

тов с СД 2 типа, не имевших до вступления в исследование серьёзных микрососудистых и макрососудистых осложнений было принято за 0,8, по данным из исследования «Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD)» [18]. Возникновение гипогликемических состояний различной степени тяжести, а также иных состояний включенных в модель сопровождались определенным уменьшением QALY (таблица 1).

Таблица 2. Значения полезности в модели

Состояние	Полезность
СД 2 типа (базовая полезность)	0,8 ^a
Подтвержденный дневной эпизод не тяжёлой гипогликемии	-0,0041 ^b
Эпизод ночной не тяжёлой гипогликемии	-0,0067 ^b
Эпизод тяжелой гипогликемии	-0,0565 ^b
Исследование уровня глюкозы с помощью анализатора	-0,0000221 ^c
Увеличение массы тела на 1 кг	-0,001762115 ^d

a — по данным исследования «Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD)» [18]

b — по данным исследования «Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries» (из расчета на год) [19]

c — по данным исследования «Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey.» при расчете на год еженедельного измерения уровня глюкозы [20]

d — использовано значение полезности, основанное на данных из клинического руководства NICE по ожирению для мужчины с ИМТ 28-35 [14]

Анализ затрат

Анализ затрат на заболевание был представлен расчетом прямых и непрямых затрат. Анализ прямых затрат включал в себя затраты включал в себя затраты на терапию препаратами сравнения, затраты на тест-полоски для самостоятельного определения уровня глюкозы в крови и затраты, связанные с медицинскими услугами. В анализе непрямых затрат учитывались затраты, связанные с потерей трудоспособности пациента [7].

Используемая по умолчанию информация о схемах дозирования и режимах терапии соответствуют стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете (амбулаторному) от 18 января 2013 года, а также инструкциям по применению препаратов [26]. При этом использованные дозы инсулина Райзодег® на 16% меньше, чем для двухфазного инсулина аспарт, согласно данным мета-анализа [11].

Данные о стоимости сравниваемых лекарственных средств были получены из реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП [28].

Стоимость лекарственной терапии для всех препаратов рассчитывалась по формуле:

Таблица 5. Расчёт стоимости эпизодов гипогликемии

Гипогликемия	Манипуляция	Стоимость, руб.	Кол-во/частота	Стоимость эпизода, руб.	Источник
Тяжёлая	Вызов СМП	4806	1	17734	Тарифы ФОМС (Москва)
	Госпитализация (койко-дни)*	2433	5		Тарифы ФОМС (Москва)
	Инъекция глюкагона	760	1		Реестр цен на ЖНВЛП
Не тяжёлая	Инъекция глюкозы	22	1	130	Реестр цен на ЖНВЛП
	Приём терапевта	1200	0,05		Тарифы ФОМС (Москва)
	Приём эндокринолога	1200	0,04		Тарифы ФОМС (Москва)

*из расчёта на койко-день в отделении терапевтического профиля и проведении реанимации в 5% случаев

$$C(1мг) = \frac{P(уп.)}{D \times N};$$

где: C (1мг)– стоимость 1 мг ЛС (руб.);

P(уп.) – цена упаковки (руб.);

D – дозировка – количество действующего вещества в единице

ЛС (мг);

N – количество единиц ЛС в упаковке (шт.).

Данные по расчету средней стоимости 1 мг препаратов, входящих в состав сравниваемых схем терапии представлены в таблице 3.

После расчета стоимости 1 единицы была рассчитана стоимость суточной дозы лекарственных препаратов по формуле:

$$C(PDD) = C(1мг) \times d(ЛС_i);$$

где: C (PDD) – стоимость прописываемой суточной дозы (руб.);

C (1мг) – стоимость одной единицы ЛС (руб.);

d(ЛС_i) – прописываемая суточная доза ЛС (мг).

Таблица 3. Данные расчета средней стоимости (руб.) 1 мг препаратов, входящих в состав сравниваемых схем терапии

МНН	ЛП	Стоимость упаковки	ME1мг	Кол-во в упаковке	Средняя стоимость 1 ME1мг
дегludeк/аспарт	Райзодег®	5940	300	5	3,96 р.
двухфазный аспарт	НовоМикс® 30	1351,52	300	5	0,90 р.
метформин	Глюкофаж®	159	500	30	0,01 р.
		300	1000	30	

Расчет стоимости лечения препаратами, входящими в состав сравниваемых режимов на год терапии представлен в таблице 4.

Таблица 4. Данные расчета средней стоимости года терапии препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии

Стоимость терапии	Суточная доза	Стоимость дня лечения	Стоимость года лечения
Райзодег®	50,4*	199,58 р.	72 848,16 р.
НовоМикс® 30	60*	54,06 р.	19 732,19 р.
Глюкофаж®	2000	20,60 р.	7 519,00 р.

*разница в дозах составляет 16% (по данным мета-анализа) [11]

На следующем этапе были рассчитаны затраты, связанные с медицинскими услугами, в состав которых вошли данные о количестве и стоимости ресурсов здравоохранения согласно стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете (амбулаторному) от 18 января 2013 года. Стоимость медицинских услуг взята из тарифов ФОМС (по состоянию на 2014 г.) [29]. Предполагали, что стоимость тяжёлой гипогликемии складывается из стоимости вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП), и пяти койко-дней, а



также инъекции глюкагона. Стоимость не тяжёлого эпизода гипогликемии приравнялась к стоимости инъекции глюкозы (22 рубля), а также предполагалось, что в 5% случаев при таком эпизоде требовалась консультация терапевта и в 4% случаев консультация эндокринолога. Расчёт стоимости эпизодов гипогликемии представлен в таблице 5. Данные о стоимости тест-полосок для исследования уровня глюкозы в крови с помощью анализатора были получены из средневзвешенных цен в аптеках Москвы [28].

В разрезе не прямых затрат было учтено влияние каждого гипогликемического эпизода на количество часов нетрудоспособности. При этом были использованы данные исследования «Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management», результаты которого представлены в таблице 6. [15] В случае тяжёлых эпизодов гипогликемии, рассчитывались потери трудоспособности из расчёта 7 пропущенных рабочих дней.

Таблица 6. Результаты анализа не прямых затрат, связанных с потерей трудоспособности в результате каждого эпизода гипогликемии.

	Гипогликемия во время работы	Гипогликемия вне работы	Ночная гипогликемия
Частота событий (%) [15]	28,8	53,9	17,4
Частота случаев потери рабочего времени (%) [15]	23,3	14,3	28,1
потерянные часы работы*	11,4	15,1	14,2
потери в час, руб. **	175	175	175
потери при эпизоде гипогликемии, руб.	464,8	377,8	698,2

* - при 40-часовой рабочей неделе

** - при средней заработной плате 30 000 руб.

Результаты

На следующем этапе настоящего анализа были рассчитаны суммарные затраты на терапию СД 2 типа на 10 лет по каждой из сравниваемых схем, включающие затраты на ЛС, измерение уровня глюкозы в крови и затраты, связанные с эпизодами гипогликемии и медицинскими услугами по стандарту лечения СД 2 типа, а также не прямые затраты, связанные с потерей трудоспособности пациента. Структура затрат представлена в таблице 7 и отображена на рисунке 1.

Таблица 7. Результаты анализа затрат (горизонт моделирования – 10 лет)

	Райзодег®	НовоМикс® 30
Затраты на ЛП	794 735,06 р.	263 575,38 р.
Затраты на гипогликемию	29 102,93 р.	137 399,19 р.
Затраты на тест-полоски	53 139,48 р.	56 105,40 р.
Не прямые затраты	70005,23	152438,76
Суммарные затраты	1 804 341,25 р.	1 474 136,87 р.

Проведенный анализ эффективности показал, что за наибольшее значение эффективности, выраженное в QALY, приходится на примененную комбинацию инсулина деглудек и инсулина аспарт.

Значения QALY для инсулина Райзодег® и двухфазного инсулина аспарт, рассчитанные на горизонт моделирования продолжительностью 10 лет, представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты анализа полезности (горизонт моделирования – 10 лет)

	Райзодег®	НовоМикс® 30
QALY	7,5960	7,1006

Ввиду того, что количество QALY, обеспечиваемое применением схемы терапии, в состав которой входит инсулин деглудек, выше количества QALY, связанных с применением двухфазного инсулина аспарт, при более высоких стоимостных значениях для инсулина деглудек, был рассчитан показатель ICUR (incremental cost-utility ratio), показывающий дополнительные затраты, произведённые для обеспечения 1 дополнительного QALY при переходе с одного метода лечения на другой, по формуле:

$$ICUR = (Cost_1 - Cost_2) : (QALY_1 - QALY_2), \text{ где}$$

Cost₁, Cost₂ - суммарные затраты,

QALY₁, QALY₂ - полезность для медицинских вмешательств 1 и 2, соответственно.

Рассчитанный на 10-летний горизонт моделирования коэффициент ICUR показал, что дополнительная стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY, при терапии ЛП Райзодег®, в сравнении с НовоМикс® 30, при ставке дисконтирования 3%, составляет 519 896 руб. Результаты анализа «затраты-полезность» представлены в таблице 9. Рассчитанный «порог готовности платить» (ПГП) в РФ за 2014 год показывает, что если величина показателя ICUR за один QALY ниже 1 333 500 руб., сравниваемая альтернатива является экономически эффективной [41]. Медицинское вмешательство, значение показателя ICUR которого выше уровня 2х ПГП неприемлемо с точки зрения фармакоэкономики, так как сопряжено с высокими затратами [42].

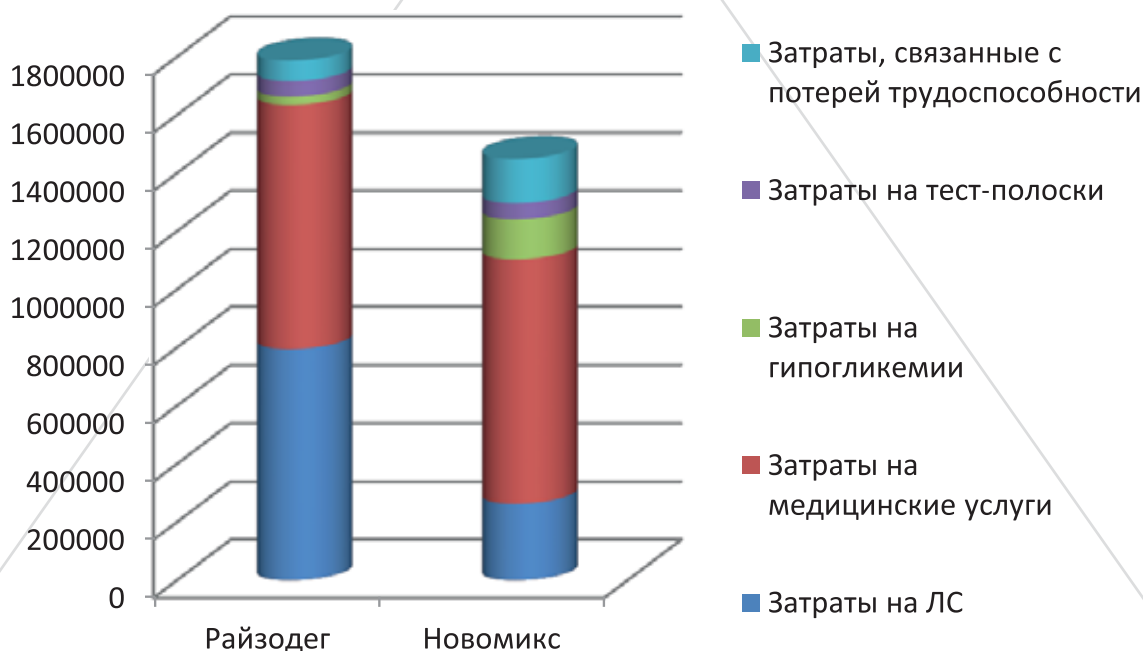


Рисунок 1. Структура затрат (горизонт моделирования – 10 лет).

Таблица 9. Результаты анализа «Затраты-полезность» (горизонт моделирования – 10 лет, ставка дисконтирования 3%)

Добавочные QALY	Новомикс
Райзодег	0,495482912
Дополнительные затраты	Новомикс
Райзодег	338843 руб.
ICUR	Новомикс
Райзодег	519 896 руб.

Таким образом, сопоставив рассчитанный для сравниваемых альтернатив показатель ICUR и ПГП в РФ можно сделать вывод, что использование ЛП Райзодег® в сравнении с ЛП НовоМикс® 30 является выгодным с точки зрения фармакоэкономики.

Литература:

1. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й выпуск, 2013 г
2. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, Sixth Edition 2014 Update. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas/>
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015;38:140–149.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19:327-336.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011;№4:6-17
6. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27: 1028-1032.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология/ 2011. №3. С.3-6.
8. Ягудина, Р.И., Хабриев Р.У., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 416 с..
9. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: МИА, 2011. 352 с.
11. A. Vaag, J.S. Christiansen, L.K. Niskanen. Lower rates of overall, nocturnal and severe hypoglycaemia durring mainttennannc treatment with IDegAsp vs biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes mellittus: a meta-analysis. EASD 2013 (Oral presentation 187)
12. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007 Jun;50(6):1140-7.
13. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health.* 2011;14(5):665-71
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline CMMmary (2006) - CG43 Obesity: full guideline, section 6 - health economics. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43FullGuideline6v.pdf>
15. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health.* 2011;14(5):665-71.
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000
17. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin

18. Zhang P1, Brown MB, Bilik D. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). See comment in PubMed Commons below *Diabetes Care.* 2012 Nov; 35
19. Evans M1, Khunti K, Mamdani M et.al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Jun 3;11
20. Evans M, Jensen HH, Bøgelund M. Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey. See comment in PubMed Commons below *J Med Econ.* 2013 Nov;16
21. Patrick W. Sullivan, PhD and Vahram Ghushchyan, PhD. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26(4): 410–420.
22. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programs.* 3rd ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005.
23. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ 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 Oct;47(10):1747-59
24. NICE technology appraisal guidance 248. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes. February 2012
25. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ.* 2008 May 24;336(7654):1177-80
26. Приказ МЗ РФ «Стандарт медицинской помощи больным с сахарным диабетом» от 18 января 2013 года.
27. R. E. Ratner, S. C. L. Gough, C. Mathieu. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 175–184, 2013
28. www.grls.rosminzdrav.ru/
29. <http://ora.ffoms.ru/>
30. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16(3):475–92.
31. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res.* 2004;21:1498–504.
32. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(6):1614–20.
33. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(5):648–59.
34. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. *Pharm Res* (2012) 29:2104–2114.
35. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Bottcher SG, Granhall C, Haahr H. Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. Presented at: American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, San Diego, CA, USA, 24–28 June 2011.
36. Heise T, Hermanski L, Nosek L et al. Insulin degludec: less pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions. *Diabetologia* 53(Suppl. 1), S387 (2010).
37. Garber AJ, King AB, Francisco AMO, Endahl L, Hollander PA. Insulin degludec improves long-term glycemic control with less nocturnal hypoglycemia compared with insulin glargine: 1-year results from a randomized basal-bolus trial in people with Type 2 diabetes. *Diabetes* 60(Suppl. 1), A20 (2011).
38. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35(12):2464-2471.
39. Meneghini L, Atkin SL, Bain S et al. Flexible once-daily dosing of insulin degludec does not compromise glycemic control or safety compared to



- insulin glargine given once daily at the same time each day in people with Type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 71st Scientific Sessions. San Diego, CA, USA, 24–28 June 2011.
40. М.В. Шестакова, 6-ой Диабетологический Конгресс, Сборник Тезисов, 19-22 мая 2013 г., стр. 103-104
 41. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология/- №1 – 2011. С.7-12
 42. Ягудина Р. И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.- №2 – 2012. С.9-12
 43. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина.// Сахарный диабет - №2 – 2014, подано в печать
 44. Franek E, Haluzík M, Varžić SC et al. IDegAsp provides superior FPG control and reduced hypoglycaemia vs BIAsp 30 in insulin-naive adults with type 2 diabetes: a randomised phase 3 trial. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl1):S380
 45. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, et al. A new-generation ultra-long acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):669–74.
 46. Liebl A, Davidson J, Mersebach H, Dykiel P, Tack CJ, Heise T. A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proof-of-concept trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1328–36.
 47. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, et al. on behalf of the BOOST; Intensify Premix I investigators. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014; DOI: 10.2337/dc13-2908
 48. Куликов А.Ю., Новиков И.В. Фармакоэкономический анализ применения современных аналогов инсулина в лечении сахарного диабета второго типа.// Фармакоэкономика: теория и практика. Том 2, №3, 2014. С. 62-71
 49. Kaneko S, Chow F, Choi DS, Taneda S, Hirao K, Park Y, et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: A 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jan;107(1):139–47.