

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ГОТОВОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И ИНСУЛИНА АСПАРТ (РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ®) В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ РЕЖИМАМИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

Колбин А.С.^{1,2}, Курылев А.А.^{1,3}, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Глобин М.В.⁴, Литвинова А.А.⁴

¹ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ООО «Ново Нордиск», г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2020.3>

Актуальность. Сахарный диабет (СД) 2 типа в РФ характеризуется возрастающей заболеваемостью. Одним из этапов лечения СД 2 типа является использование инсулинов, при этом наиболее физиологичным является использование комбинации инсулинов сверхдлительного и ультракороткого действия. Препарат Райзодег® представляет собой такую готовую комбинацию. **Цель.** Оценить клинко-экономическую эффективность применения готовой комбинации инсулина деглудек сверхдлительного действия и инсулина аспарт в сравнении с другими режимами инсулинотерапии (двухфазный инсулин аспарт, инсулин гларгин + инсулин аспарт).

Материалы и методы. В исследовании методом построения дерева принятия решений моделировались два различных сценария с использованием анализа затраты-полезность и анализа влияния на бюджет (АВБ), а также проводился анализ чувствительности для проверки устойчивости результатов к изменению входных параметров. В моделях учитывались стоимость инсулинотерапии, игл для инъекций, тестов самоконтроля глюкозы и купирования эпизодов гипогликемии. **Результаты.** Показатель полезности (количество QALY) при использовании инсулина Райзодег® была выше, а суммарные прямые медицинские затраты ниже (от 7% до 11%) в обоих моделируемых сценариях – Райзодег® является доминирующей альтернативой. В структуре затрат наибольшую долю составили затраты на инсулинотерапию (от 47% до 74%). В АВБ было показано, что рост рыночной доли инсулина Райзодег® с 0,54% в 1-й год до 17,17% на 3-й год сопровождается снижением суммарных прямых медицинских затрат на 3,1% по истечении 3-х лет. **Выводы.** Терапия пациентов с СД 2 типа лекарственным препаратом Райзодег® является экономически выгодной и сопровождается снижением нагрузки на бюджет здравоохранения.

Ключевые слова. Фармакоэкономика, инсулин, Райзодег®, анализ затраты-полезность, анализ влияния на бюджет

Актуальность

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) составляет около 90% всех случаев заболевания диабетом, приблизительно 60-90% случаев СД 2 типа связано с ожирением [4-5]. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечают значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра в РФ на окончание 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,75 млн. человек (3,0% населения), из них: 92% (4,39 млн.) – СД 2 типа, 6% (262 тыс.) – СД 1 типа [5]. СД 2 типа представляет собой прогрессирующее заболевание, терапию которого необходимо интенсифицировать по мере его прогрессирования. В конечном итоге для поддержания целевого уровня HbA1c (гликированного

гемоглобина) и сокращения риска развития осложнений [6] для большинства пациентов необходима инсулинотерапия [1].

Аналоги инсулина длительного действия гларгин и детемир, в отличие от инсулина НПХ (Нейтральный протамин Хагедорна), позволяя улучшить гликемический контроль при более низком риске гипогликемий [29]. Инсулин деглудек – аналог инсулина сверхдлительного действия. После подкожного введения деглудек образует депо растворимых мультитексамеров, которые постепенно всасываются в кровотоки, обеспечивая ровный, стабильный сахароснижающий эффект длительностью более 42 часов и низкую интра-индивидуальную вариабельность, в отличие от ныне используемых аналогов базального инсулина – инсулинов гларгин и детемир [30].

Райзодег® – первая готовая комбинация аналогов инсулина сверхдлительного действия и инсулина ультракороткого действия, включающая 70% инсулина деглудек и 30% инсулина аспарт [1, 7].

Цель

Оценить клинко-экономическую эффективность применения готовой комбинации инсулина деглудек сверхдлительного действия и инсулина аспарт (Райзодег® Флекстач®) в сравнении с другими режимами инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Материалы и методы

При проведении данного клинко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты “Клинко-экономического исследования” применяемые в Российской Федерации (РФ) [8-10]. Фармакоэкономический анализ выполняли с использованием анализа полезности затрат с расчетом соответственного коэффициента (Cost-Utility Ratio – CUR). Данные по затратам и полезности получены, с учетом краткосрочного горизонта моделирования, в результате моделирования методом построения «дерева принятия решения». Формула расчета CUR = прямые затраты, деленные на полезность. В качестве критерия эффективности использовали QALYs – годы жизни с поправкой на качество. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводили инкрементальный расчет полезности затрат (incremental cost-utility ratio – ICUR). Формула ICUR = (прямые затраты 1 метода – прямые затраты 2 метода) / (QALYs 1 метода – QALYs 2 метода).

Исследование проводили с точки зрения системы здравоохранения (рассматриваются только затраты в системе здравоохранения).

Прямые затраты.

- В модель включали прямые затраты системы здравоохранения:
- стоимость инсулинотерапии;
 - базальный инсулин;

- болюсный инсулин;
- иглы для введения;
- стоимость самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови;
- стоимость терапии осложнений (гипогликемии);

Затраты на лечение оценивали на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [11], Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи ФОМС (Федерального фонда обязательного медицинского страхования) [12,13], Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи [14].

Эффективность (полезность) лечения.

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) инсулина Райзодег® демонстрируют его достоверно большую эффективность и безопасность в сравнении с инсулином аспарт двухфазным, а также инсулином гларгин 100 ЕД/мл [15-17]. Вместе с тем, по данным проведенных РКИ [15-17], применение инсулина Райзодег® характеризуется достоверным меньшим количеством гипогликемических событий (тяжелых и нетяжелых), меньшей средней дозой инсулина, обеспечивающей адекватный гликемический контроль, и меньшим числом инъекций. В качестве критерия эффективности было взято количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs) [19, 27-28]. Таким образом в этом анализе было использовано такое понятие, как полезность.

Коэффициенты уменьшения полезности, относящиеся к полезности на исходном уровне (0,8) и используемые в модели при расчете QALYs, приведены в табл. 1, а частота случаев гипогликемии представлена в табл. 2.

Горизонт моделирования в исследовании составил 5 лет.

Структура моделей.

Модель 1.

Модель основана на когорте пациентов с СД 2 типа, у которых применяются следующие режимы инсулинотерапии:

- инсулин Райзодег® (инсулин деглудек + инсулин аспарт);
- инсулин аспарт двухфазный (инсулин НовоМикс® 30);

Дерево решений модели 1 представлено на рис. 1.

Показатели полезности режимов терапии (модель 1) приведены в табл. 2.

Клинические характеристики модели 1 были получены из РКИ: G.Flusher и соавт. [15] и S.Kaneko и соавт. [16].

Суточные дозы инсулинов были взяты из РКИ [15,16]. Для расчета суточных доз лекарственного препарата сравнения (инсулин аспарт двухфазный) на основании упомянутых клинических исследований был выполнен расчет соотношения доз инсулина Райзодег® и инсулина аспарт двухфазного. Расчет доз инсулина Райзодег® и инсулина аспарт двухфазного приведен в табл. 3.

Таблица 3. Расчет доз инсулина Райзодег® и инсулина аспарт двухфазного [15,16]

Время	Инсулин аспарт двухфазный (ЕД/сут.)	Соотношение доз	Расчетная доза инсулина Райзодег® (ЕД/сут.)
0-16 недель	45,7	1,0	45,7
17-26 неделя	81,8	0,84	68,7
Позднее 26 недели	86,2	0,84	72,4

Модель 2.

Модель основана на когорте пациентов с СД 2 типа, у которых применяются следующие режимы инсулинотерапии:

- инсулин Райзодег®;
- базис-болюсная терапия (пошаговая эскалация доз): инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт;
- базис-болюсная терапия (пошаговая эскалация доз): инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин.

Показатели полезности режимов терапии (модель 2) приведены в табл. 2.

Клинические характеристики модели 2 были получены из РКИ A.Philis-Tsimikas и соавт. [17].

Расчет доз инсулина Райзодег® и базис-болюсной терапии (пошаговая эскалация доз) приведен в табл. 5.

При выборе лекарственных препаратов сравнения в модели 2 было сделано допущение о равной полезности короткодействующих инсулина аспарт и инсулина глулизин. Нам не удалось обнаружить прямых сравнительных исследований инсулина аспарт и инсулина глулизин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, однако удалось обнаружить прямое сравнительное исследование этих инсулинов в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа. A.van Bon и соавт. продемонстрировали отсутствие

Таблица 1. Коэффициенты уменьшения полезности, используемые для расчета QALYs

Параметр	Значение	Стандартная ошибка	Ссылка
Снижение качества жизни по причине ожирения (рост ИМТ на 1 единицу)	0,0061	0,001	Bagust A. 2005 [23]
Снижение качества жизни по причине развития дневной нетяжелой гипогликемии	0,0041	0,0003	Evans M. [24]
Снижение качества жизни по причине развития ночной нетяжелой гипогликемии	0,0067	0,0004	Evans M. [24]
Снижение качества жизни по причине развития тяжелой гипогликемии	0,0565	0,0021	Evans M. [24]
Снижение качества жизни по причине необходимости выполнения самоконтроля уровня глюкозы в крови	2,21*10 ⁻⁵	0,58*10 ⁻⁵	Evans M. [24]

Таблица 2. Случаи гипогликемии, используемые в моделях.

Тип гипогликемии	Модель 1				Модель 2			
	Райзодег®		Двухфазный инсулин аспарт		Райзодег®		Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	
	Среднее число в неделю	Общее количество за 5 лет	Среднее число в неделю	Общее количество за 5 лет	Среднее число в неделю	Общее количество за 5 лет	Среднее число в неделю	Общее количество за 5 лет
Нетяжелая дневная гипогликемия	0,124	32,36	0,162	42,12	0,144	37,44	0,144	37,44
Нетяжелая ночная гипогликемия	0,014	3,672	0,035	9,1	0,034	8,73	0,052	13,52
Тяжелая гипогликемия	0,003	0,696	0,013	3,38	0,013	3,38	0,013	3,38

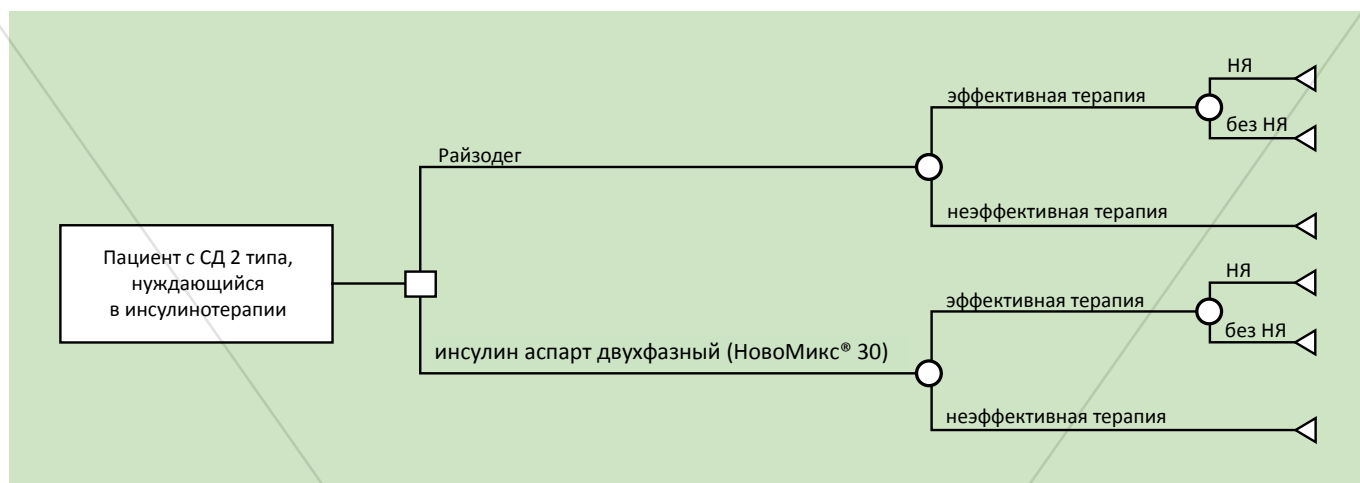


Рисунок 1. Схематическое представление модели 1.
Примечания: НЯ – нежелательные явления

Таблица 4. Стоимость инсулинотерапии (модель 1): базальный и двухфазный инсулин, длительность (курс) лечения 5 лет.

Лекарственный препарат	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена за уп. руб. [11]*	Общее кол-во МЕ за 5 лет	Кол-во уп. (на 5 лет)	Стоимость (5 лет терапии)	Кол-во игл за 5 лет	Стоимость игл (на 5 лет)
Комбинация аналогов инсулина сверхдлительного действия и ультракороткого действия								
Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег® ФлексТач®	Раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл - картриджи (5)/ картридж в шприц-ручке ФлексТач®	3 180,61	128 826	86	273 532,12	3648	29 694,72
Инсулин аспарт двухфазный								
Инсулин аспарт двухфазный	НовоМикс® 30 ФлексПен	Суспензия для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл – картриджи в шприц-ручках (5)	1 738,43	152 385	102	177 319,86	3648	29 694,72

* с учетом НДС (10%) и торговой надбавки 10%; МЕ – международная единица; стоимость одной иглы для шприца-ручки 8,14 руб. (иглы для шприц-ручек НовоФайн® – средняя цена 813,74 руб./100 шт. [25]).

Таблица 5. Расчет доз инсулина Райзодег® и базис-болюсной терапии (пошаговая эскалация доз) [17]

Время	Базис-болюсная терапия (пошаговая эскалация доз) (ЕД/сут.)	Соотношение доз	Расчетная доза Райзодег® (ЕД/сут.)	Доля болюсного инсулина
0-16 недель	37,84	1,00	37,84	14%
17-26 неделя	72,25	0,88	63,58	20%
26-38 недели	79,41	0,88	69,88	21%
Позднее 38 недели	89,31	0,92	82,16	27%

различий в эффективности и безопасности инсулина аспарт и инсулина глужизин [18].

Стоимость самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови.

Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови при базис-болюсном режиме рекомендовано проводить при каждом основном приеме пищи в случае использования болюсного инсулина [1]. В отсутствие достоверных данных о среднем количестве приемов пищи в день при настоящем моделировании исходили из того, что пациент принимает пищу три раза в сутки и, следовательно, использует 21 тест-полоску в течение недели для тестов, связанных с инъекциями болюсного инсулина.

Проведение самостоятельного контроля уровня глюкозы также необходимо и при применении базального инсулина, на протяжении недели требуется 7 тестов (дозу корректируют каждые три дня на основании среднего показателя значений уровня глюкозы).

Стоимость терапии осложнений (гипогликемии).

Исходные значения частоты тяжелых и нетяжелых гипогликемий были получены из клинических исследований [15-17].

В исследовании M.Vrod и соавт. было показано, что после нетяжелой гипогликемии пациенты проводили в среднем 5,6 дополнительных тестов в течение недели [20]. С учетом стоимости одной тест-полоски 19,02 руб. дополнительные затраты, связанные с эпизодом гипогликемии, составляют в среднем 106,51 руб. на один эпизод нетяжелой гипогликемии.

В соответствии со стандартом скорой медицинской помощи тяжелая гипогликемия определена как состояние, требующее оказания экстренной медицинской помощи [21]. Согласно программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи стоимость вызова скорой медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования составляет 2 428,60 руб. [14]. Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома согласно методическим рекомендациям ФФОМС [12] для КСГ st35.002 (Сахарный диабет, взрослые (уровень 2); коэффициент затратоемкости 1,49) составляет 42 987,90.

Нами было сделано допущение о том, что после тяжелой гипогликемии пациенты также проводили в среднем 5,6 дополнительных тестов уровня глюкозы в крови в течение недели.

Таким образом, стоимость затрат на купирование одного случая тяжелой гипогликемии составляет:

$$2\,428,60 \text{ руб.} + 42\,987,90 \text{ руб.} + 106,51 \text{ руб.} = 45\,523,01 \text{ руб.}$$

Анализ влияния на бюджет

После проведения анализа затраты-полезность был проведен анализ влияния на бюджет. Для целей проведения анализа влияния на бюджет был

проанализирован регистр больных СД 2 типа в РФ. Общее число пациентов с СД 2 типа на конец 2019 года по данным Государственного регистра сахарного диабета составляет 4 393 053 пациента, из них 817 863 получают инсулинотерапию. 390 190 пациентов получают аналоги инсулинов в различных вариантах [5]. Расчеты производились исходя из когорты пациентов, которые получают аналоги инсулинов. Доля лекарственных препаратов инсулинов, не включенных в анализ затраты-полезность, в анализе влияния на бюджет не изменялась. Рост доли применения инсулина Райзодег® в анализе влияния на бюджет прогнозируется за счет перехода пациентов с инсулина аспарт двухфазного и инсулина гларгин 100 ЕД/мл, применяемого в сочетании с инсулином аспарт в рамках пошаговой эскалации доз (табл. 9). При описании затрат на лекарственную терапию (лекарственные препараты инсулина) в результатах АВБ стоимость игл для введения не включалась. Согласно данным из реестра пациентов с СД, доля инсулина глужизин в России менее 0,1 %, и эти данные не были включены в АВБ.

Расчет стоимости года терапии лекарственными препаратами инсулина гларгин 300 ЕД/мл, инсулин деглудек и инсулин детемир приведена в табл. 10.

Результаты

Показатели полезности, используемые в модели 1 и 2, представлены в табл. 11.

Таблица 11. Показатели полезности режимов терапии. Количество QALYs за период моделирования (5 лет)

Стратегия терапии	QALYs
Модель 1	
инсулин Райзодег®	3,46
инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс® 30);	3,24
Модель 2	
инсулин Райзодег®	3,24
инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (пошаговая эскалация доз)	3,19
инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глужизин (пошаговая эскалация доз)	3,19

Модель 1 - пациенты с СД 2 типа, у которых применяются режимы инсулинотерапии: Райзодег® или инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс® 30). На рис. 4-6 представлены полученные в модели 1 результаты.

Таблица 6. Стоимость инсулинотерапии (модель 2): базальный и болюсный инсулин, длительность (курс) лечения 5 лет

Лекарственный препарат	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена, руб. [11]*	Общее кол-во МЕ за 5 лет	Кол-во уп. (на 5 лет)	Стоимость (5 лет терапии)
Комбинация аналогов инсулина сверхдлительного действия и ультракороткого действия						
Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег® ФлексТач®	раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл - картриджи (5) / картридж в шприц-ручке ФлексТач®	3 180,61	142 560	96	305 338
Инсулин базисный						
Инсулин гларгин**	Лантус® СолоСтар®	100 ЕД/мл, 3 мл картридж № 1 – шприц – ручки № 5	3 205,07	114 536	77	246 790
Инсулин болюсный						
Инсулин аспарт	НовоРапид® ФлексПен®	100 ЕД/мл, 3 мл - шприц-ручки мультидозовые одноразовые N 5	1 944,33	40 576	28	54 441
Инсулин глужизин	Апидра® СолоСтар®	раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл - шприц-ручки СолоСтар®(5)	2 133,52	40 576	28	59 739

* с учетом НДС (10%) и торговой надбавки 10%.

** в Государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы с МНН инсулин гларгин 100 ЕД/мл следующие лекарственные препараты: Инсулин гларгин, Базглар®, РинГлар®, Лантус® СолоСтар®, однако долю рынка более 95% занимает Лантус® СолоСтар® [31].

Таблица 9. Распределение частот и количество пациентов в текущей практике и прогноз на 3 года использования различных лекарственных препаратов инсулина у больных СД 2 типа, получающих базисную и базис-болюсную инсулинотерапию

Лекарственный препарат	Текущая практика		1 год АВБ		2 год АВБ		3 год АВБ	
	Доля (%)	Абс. кол-во	Доля (%)	Абс. кол-во	Доля (%)	Абс. кол-во	Доля (%)	Абс. кол-во
Райзодег®	0,54	2120	6,09	23748	11,63	45376	17,17	67004
Инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс® 30)	17,53	68400	14,55	56772	11,57	45144	8,59	33516
Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)	0,74	2900	0,74	2900	0,74	2900	0,74	2900
Инсулин гларгин (300 ЕД/мл)	28,62	111670	28,62	111670	28,62	111670	28,62	111670
Инсулин деглудек	1,59	6200	1,59	6200	1,59	6200	1,59	6200
Инсулин детемир	28,27	110300	28,27	110300	28,27	110300	28,27	110300
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	22,71	88600	20,14	78600	17,58	68600	15,02	58600

АВБ – анализ влияния на бюджет

Таблица 10. Стоимость года терапии лекарственными препаратами инсулина гларгин 300 ЕД/мл, инсулин деглудек и инсулин детемир

МНН	Форма выпуска	Цена (руб.) [11]*	Суточная доза [22]	Суточная стоимость	Стоимость года терапии
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео СолоСтар®, раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл, 1,5 мл - картриджи в шприц-ручках СолоСтар® (5) - пачка картонная	5 159,29	40 ЕД/сут.	91,72	33 477,80
Инсулин деглудек	Тресиба® ФлексТач®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл - картриджи в шприц-ручках (5) - пачки картонные	4 552,54	40 ЕД/сут.	121,40	44 311,00
Инсулин детемир	Левемир® ФлексПен®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл - картриджи в шприц-ручках ФлексПен® (5) - пачки картонные	2 739,05	40 ЕД/сут.	73,04	26 659,60

* с учетом 10% торговой надбавки и НДС (10%); МНН-международное непатентованное название

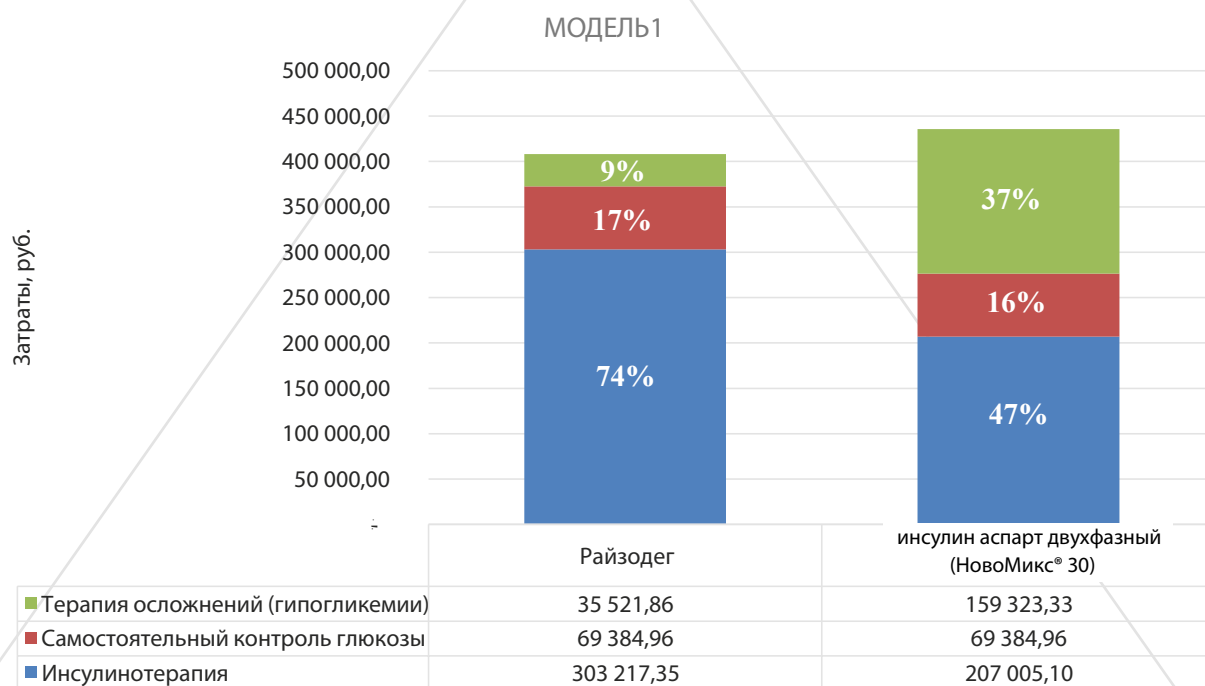


Рисунок 4. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 5 лет и их структура.

ИТОГО ПЗ

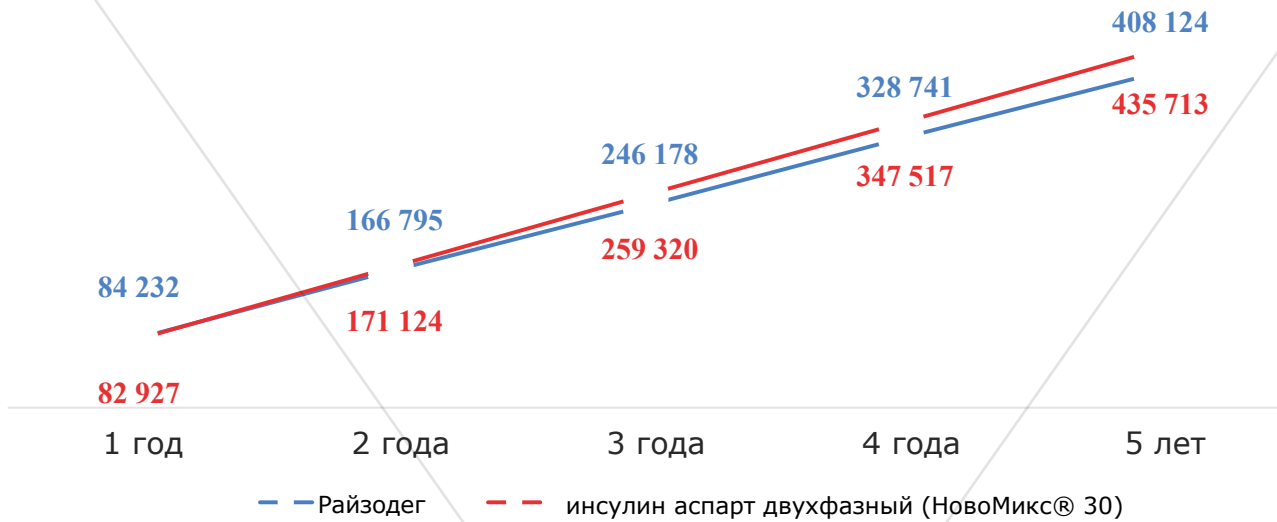


Рисунок 5. Динамика суммарных затрат на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента (горизонт моделирования 5 лет, динамика по годам).

Как видно из представленных на рис. 4-5 данных, при горизонте моделирования 5 лет, наименее затратной была стратегия применения инсулина Райзодег® – 408 124 руб. в расчете на одного пациента. Стратегия использования инсулина аспарт двухфазного была более дорогостоящей: суммарные затраты на неё были выше инсулина Райзодег® на 6,7% и составили 435 713 руб. в расчете на одного пациента. Разница возникала вследствие различной стоимости инсулинотерапии, которая в группе применения инсулина Райзодег® составляла 303 217 руб. против 207 005 руб. при использовании инсулина аспарт двухфазного (выше на 46,5%). При этом данная разница нивелировалась более низкими затратами на терапию осложнений в случае применения инсулина Райзодег® – 35 521 руб. против 159 323 руб. для инсулина аспарт двухфазного.

Рассматривая динамику суммарных прямых затрат в течение пяти лет моделирования можно заметить, что с течением времени разница в затратах для сравниваемых альтернатив увеличивалась в пользу стратегии применения Райзодег® (рис. 5).

При рассмотрении горизонта моделирования 5 лет в обеих группах сравнения основной составляющей ПЗ были расходы на инсулинотерапию: от 47% в случае использования инсулина аспарт двухфазного до 74% в группе применения Райзодег®. Графическое представление итогов анализа «затраты-полезность» для терапии стратегиями сравнения представлено на рис. 6.

Как следует из представленных на рис. 6 данных, препарат Райзодег® превосходит двухфазный инсулин аспарт, что приводит к повышению общего показателя QALYs и снижению общих затрат на протяжении всего периода наблюдения, что подтверждается меньшим значением CUR, следовательно, подсчет ICUR неуместен.

Таким образом, переход на Райзодег® в качестве инсулинотерапии СД 2 типа является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и полезности на данном горизонте моделирования.

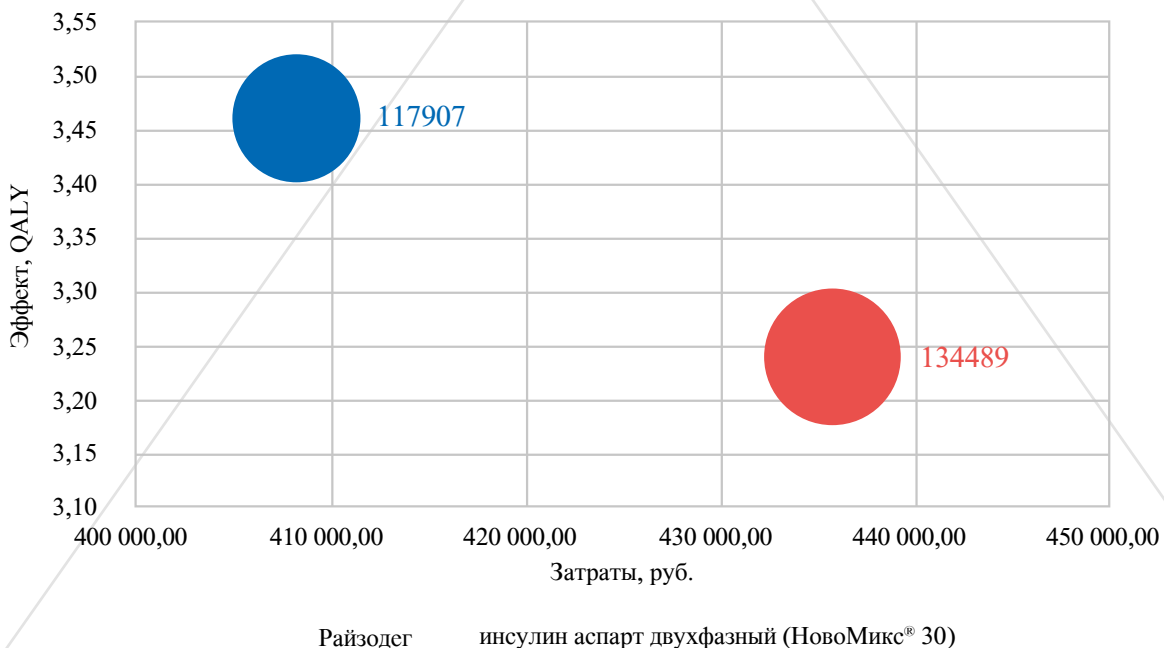
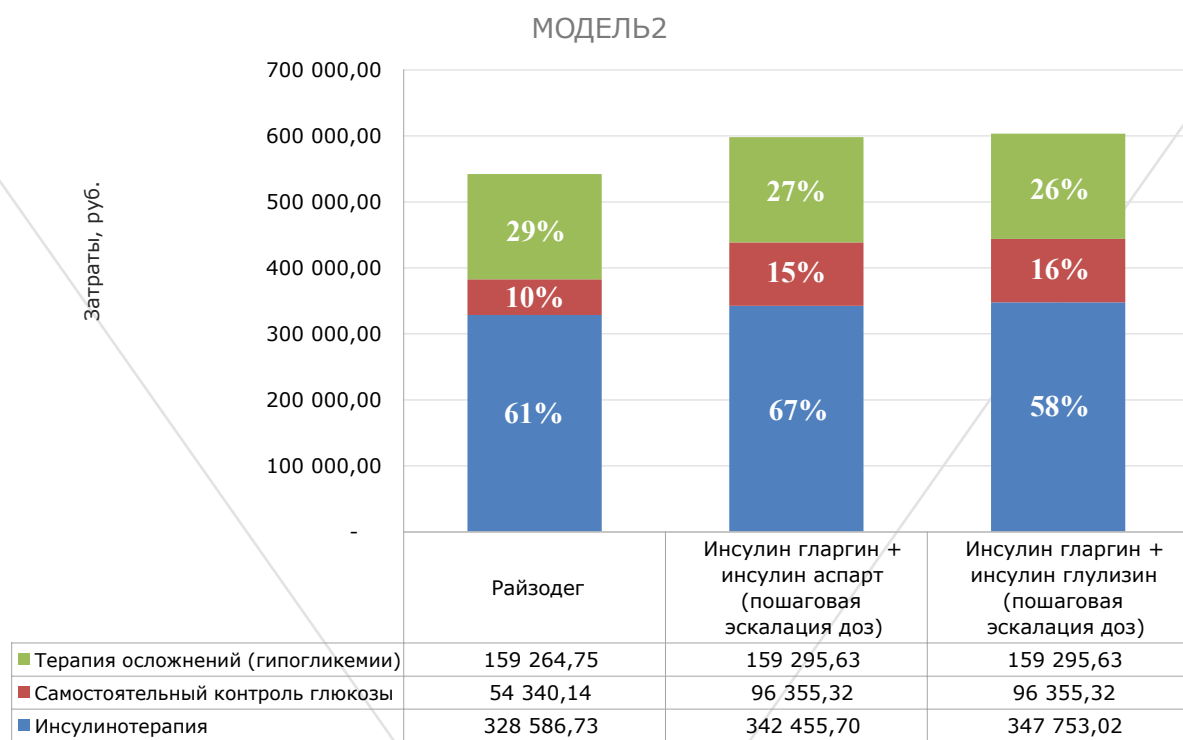
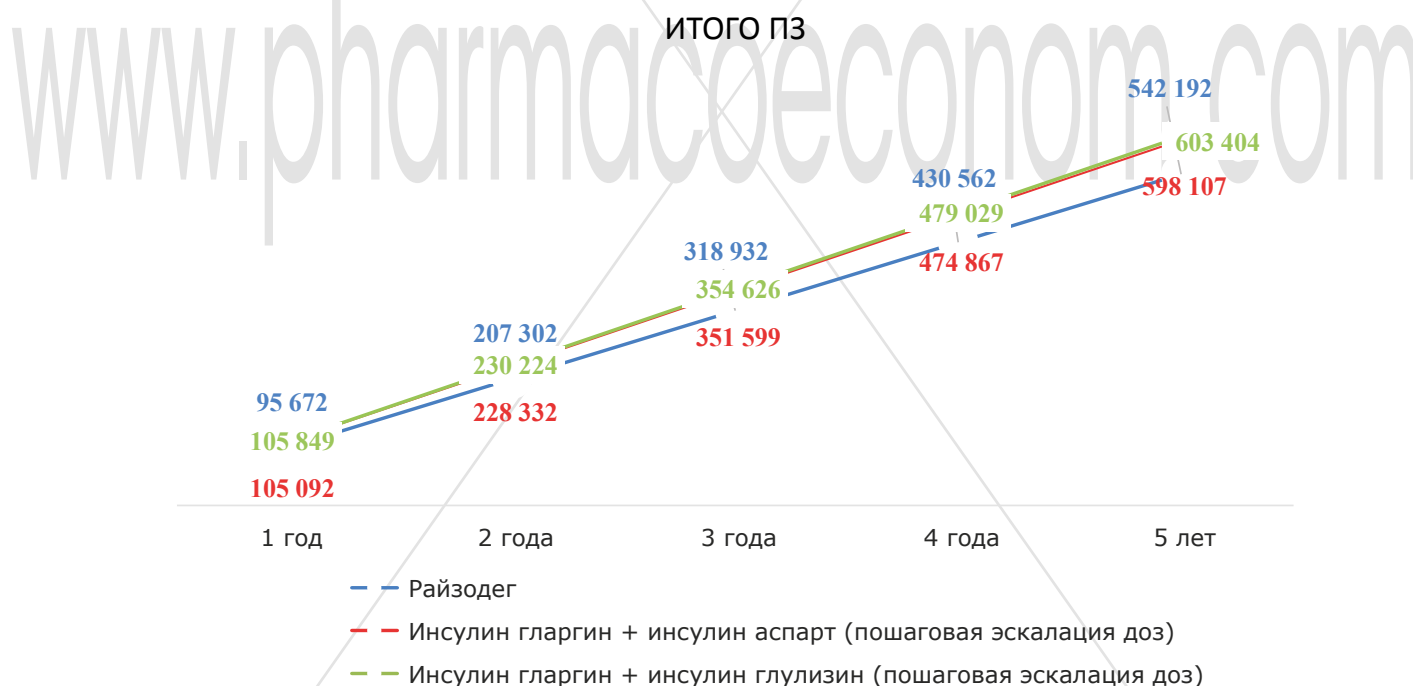


Рисунок 6. Соотношение затрат и показателя полезность (число QALYs), горизонт моделирования 5 лет. Примечания: подписи отражают значения CUR.



[A1]

Рисунок 7. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 5 лет и их структура.



[A2]

Рисунок 8. Динамика суммарных затрат на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента (горизонт моделирования 5 лет, динамика по годам).

Модель 2 - пациенты с СД 2 типа, у которых применяются режимы инсулинотерапии: Райзодег®, базис-болюсная терапия (пошаговая эскалация доз); инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин; базис-болюсная терапия (пошаговая эскалация доз): инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт. На рис. 7-9 представлены полученные результаты.

Как видно из представленных на рис. 7-8 данных, при горизонте моделирования 5 лет наименее затратной была стратегия применения инсулина Райзодег® – 542 191 руб. в расчете на одного пациента. Стратегия

использования комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт с пошаговой эскалацией доз была более дорогостоящей: суммарные затраты на неё были выше инсулина Райзодег® на 10,3% и составили 598 106 руб. в расчете на одного пациента. Наиболее затратной альтернативой была стратегия применения комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин с пошаговой эскалацией доз – 603 403 руб., что выше расходов в группе инсулина Райзодег® на 11,3%.

Разница возникла вследствие различной стоимости инсулинотерапии, а также расходов на самостоятельный контроль уровня глюкозы.



[А3]

Рисунок 9. Соотношение затрат и показателя полезности (число QALYs), горизонт моделирования 5 лет. Примечание: подписи соответствуют значениям CUR.

Рассматривая динамику суммарных прямых затрат в течение пяти лет моделирования можно заметить, что по истечении второго года разница в затратах превысила 21% в пользу Райзодег®, и далее данный тренд сохранялся до конца периода моделирования.

При рассмотрении горизонта моделирования 5 лет во всех группах сравнения основной составляющей ПЗ были расходы на инсулинотерапию: от 57% в случае использования комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт с пошаговой эскалацией доз до 61% в группе инсулина Райзодег®.

Графическое представление итогов анализа «затраты-полезность» для терапии стратегиями сравнения представлено на рис. 9.

Как следует из представленных на рис. 9 данных, с точки зрения соотношения затрат и полезность, на горизонте моделирования 5 лет стратегия применения инсулина Райзодег® обладала большей полезностью при рассмотрении такого критерия эффективности как количество QALYs, при этом затраты на ее применение были также ниже чем при использовании стратегий комбинаций инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт и инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глужизин, что подтверждается меньшим значением CUR.

Таким образом, можно сказать, что переход на Райзодег® в качестве инсулинотерапии СД 2 типа является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и полезность на данном горизонте моделирования.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения входных показателей в каждой модели. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет – оценка экономических последствий

Временной горизонт анализа динамики экономических последствий при применении инсулина Райзодег® в качестве инсулинотерапии сахарного диабета второго типа на основе АВБ составил 3 года. Графическое представление затрат на лечение целевой популяции в течение трех лет АВБ представлено на рис. 13, 14.

Как видно из данных, представленных на рис. 13-14, в течение 3 лет АВБ применение Райзодег® приводит к снижению прямых медицинских

затрат на 3,2% по сравнению с текущей практикой, и увеличению на 8,82% затрат на лекарственную терапию (инсулинотерапию) по сравнению с текущей практикой.

Обсуждение

Фармакоэкономическая оценка лекарственного препарата Райзодег® в условиях здравоохранения РФ проводится не впервые. Куликов А.Ю. и соавт. ранее при клинко-экономической оценке Райзодег® в сравнении с двухфазным инсулином аспарт (НовоМикс® 30) продемонстрировали экономическую целесообразность применения инсулина Райзодег®, при этом стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY, при переводе с терапии НовоМикс® 30 на инсулин Райзодег® в добавление к терапии метформин, составляла 519 896 руб. [26]. Результаты нашего исследования в части эффективности (полезности) сравниваемых стратегий терапии и работы, выполненной Куликовым А.Ю. и соавт. полностью совпадают. Однако в нашем исследовании затраты на Райзодег® ниже по сравнению с затратами на НовоМикс® 30, что обусловлено в первую очередь разницей в стоимости упаковки Райзодег®: в нашем исследовании она ниже на 46%, что связано со снижением рыночной цены в период с 2015 по 2020 год. В тоже время структура затрат с доминированием стоимости лекарственного препарата полностью совпадает с результатами Куликова А.Ю. и соавт. [26]. Таким образом, наш анализ имеет несколько ограничений. Основываясь на нехватке достаточных клинических данных, мы предположили эффективность инсулина гларгин и эквивалента инсулина глужизин. Этот анализ можно обновить при получении этих данных.

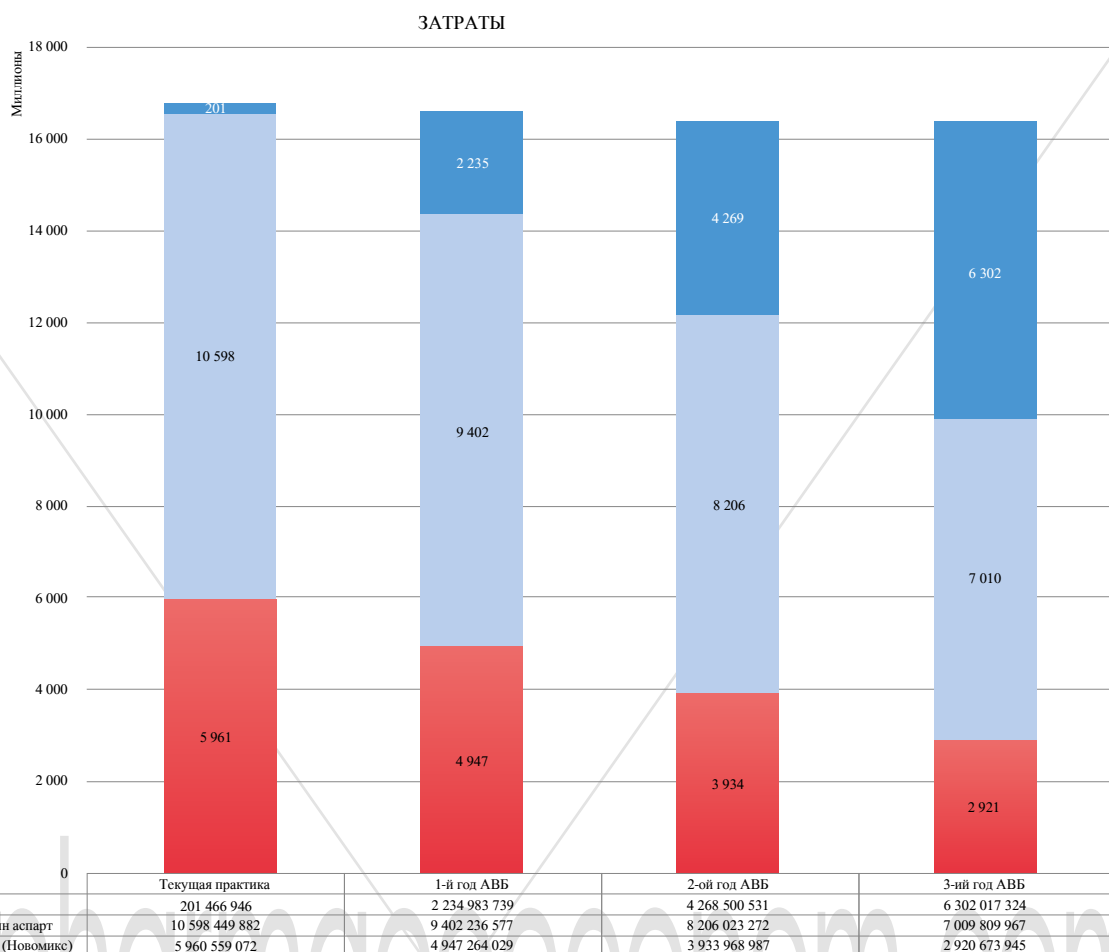
Выводы

Применение инсулина Райзодег® в сравнении с двухфазным инсулином аспарт (НовоМикс® 30), а также с режимом базис-болюсной терапии характеризуется достоверно большей полезностью и безопасностью.

Во всех сравнениях Райзодег® характеризуется меньшими затратами (от 7% до 11%) и большей полезностью, т.е. «доминирует» стратегии сравнения.

Стратегия терапии пациентов с СД 2 типа лекарственным препаратом Райзодег® является экономически выгодной и сопровождается снижением нагрузки на бюджет здравоохранения.

Информация о конфликте интересов и источнике финансирования. Это исследование было проведено при финансовой поддержке компании Ново Нордиск (Россия). Компания не оказывала влияния на результаты проведенного анализа и их интерпретацию.



[A4]

Рисунок 13. Составляющие прямых медицинских затрат и их динамика по годам.

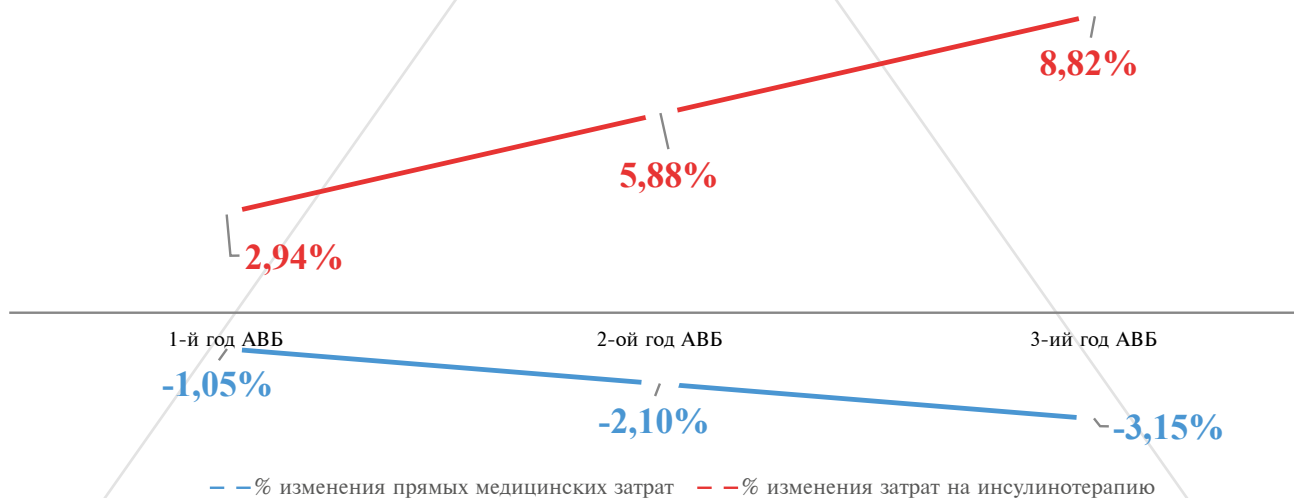


Рисунок 14. Динамика прямых медицинских затрат и затрат на инсулинотерапию на текущий вариант терапии, а также в 1-й, 2-й и 3-й год АВБ.

Данные по источникам литературы

- 1 Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.: 2019.
- 2 U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care*. 1999;22(7):1125-36.
- 3 Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(3):205-18.
- 4 Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(5):331-9.
- 5 Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41. doi: 10.14341/DM8664
- 6 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
- 7 Rodbard H.W., et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):274-80.
- 8 Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 11 июня 2014 г. N 568-ст // [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200111499>
- 9 Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клиничко-экономические исследования. Общие требования. УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N 655-ст // [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>
- 10 Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г., под общей редакцией: Белоусова Ю.Б. М.: Издательство ОКИ. – 2013. - 40 с.
- 11 Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
- 12 Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Москва, 2019 г.
- 13 Нормативной справочная информация ФФОМС. [Электронный ресурс.] URL:[http://nsi.ffoms.ru/#refbookList?refbookList.\\$active=1&refbookList.\\$selectedId=3860](http://nsi.ffoms.ru/#refbookList?refbookList.$active=1&refbookList.$selectedId=3860)
- 14 Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»
- 15 Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. 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 Aug;37(8):2084-90.
- 16 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.
- 17 Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, Fita EG, Nielsen AM, Demir T. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Jan;147:157-165. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.024.
- 18 van Bon AC et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jun;13(6):607-14.
- 19 Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. 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). *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2250-6.
- 20 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.
- 21 ПРИКАЗ Минздрава РФ от 20.12.2012 N 1280н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ГИПОГЛИКЕМИИ» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15.03.2013 N 27709)
- 22 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD. [Электронный ресурс] URL: <http://www.whocc.no>. Дата обращения: 15.03.2020
- 23 Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005;14(3): 217-230
- 24 Evans M, 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; 11(1):90
- 25 Справочная о наличии лекарств в аптеках Москвы. Электронный ресурс. <https://www.medlux.ru/compare?ids=46220>
- 26 Куликов А.Ю., Новиков И.В. 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 // ФАРМАКОЭКОНОМИКА: Теория и практика Том 3, №4, 2015, с.53-66.
- 27 Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2012 Mar;29(3):293-302.
- 28 Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *J Med Econ*. 2011;14(5):646-55.
- 29 Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):104-19. doi: 10.1002/dmrr.2469. PMID: 24026961.
- 30 Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012 Aug;29(8):2104-14. doi: 10.1007/s11095-012-0739-z. Epub 2012 Apr 7. PMID: 22485010; PMCID: PMC3399081.
- 31 www.grls.rosminzdrav.ru

HEALTH-ECONOMIC ANALYSIS OF IDEGASP CO-FORMULATION (RYZODEG®) COMPARING WITH OTHER INSULIN TREATMENT REGIMENS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kolbin A.S.^{1,2}, Kurylev A.A.^{1,3}, Balykina Yu.E.², Proskurin M.A.², Globin M.V.⁴, Litvinova A.A.⁴

¹ First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

³ FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

⁴ Novo Nordisk LLC, Moscow

Rationale. The incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is still growing in Russia. Insulin is used to treat T2DM at the late stage of disease. Combination of ultra-long and rapid insulins is closest to human physiology. IDegAsp co-formulation (Ryzodeg®) is the only one such formulation available. Aim. To perform health-economic analysis of IDegAsp co-formulation comparing with others insulin treatment regimen. **Methods.** Decision-tree methodology with cost-utility and budget impact analysis (BIA) along with sensitivity analysis were used to assess three different models. As the study was done from healthcare system perspective only direct medical costs (insulin costs, needles costs, costs of self-monitoring blood glucose and hypoglycemia correction) were accounted for. **Results.** In both models IDegAsp co-formulation utilities (QALY) were higher and total direct medical costs were lower by 7% to 11% comparing to other insulin treatment regimens, leading IDegAsp co-formulation to be a dominant alternative. The share of insulin cost (47%-74%) was the highest among all the accounted costs. BIA showed that the growth of IDegAsp co-formulation market share leads to the diminishing of total direct medical cost by 3,1% in three years. **Conclusion.** The therapy of T2DM patients with IDegAsp co-formulation is economically reasonable and leads to budget economy.

Keywords: health-economic, insulin, Ryzodeg®, cost-utility analysis, budget impact analysis.

deconom.com