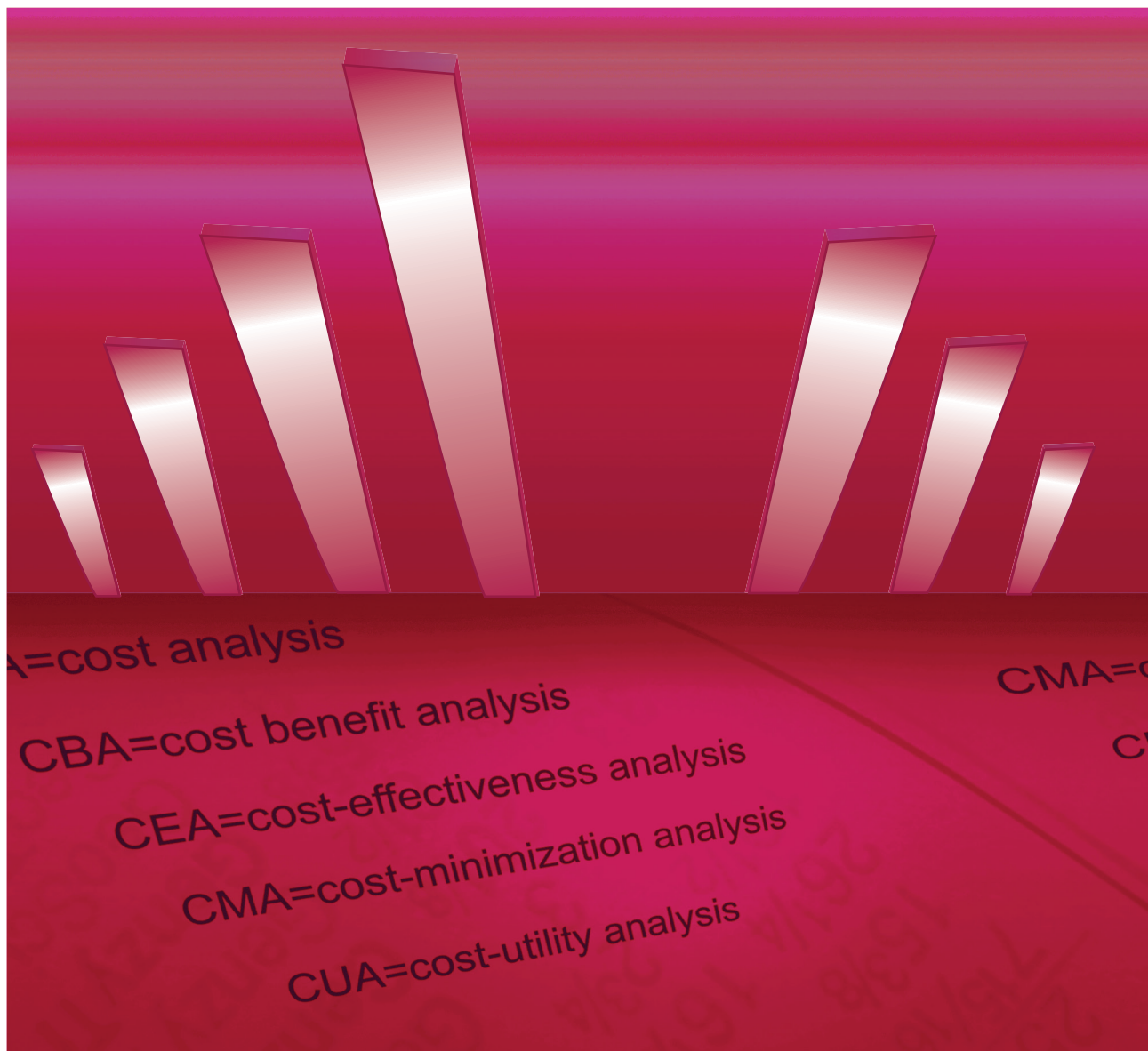


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No3

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет
- Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов

№3

Том 10

2017

# Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет

Бирюкова Е. В.<sup>1</sup>, Игнатъева В. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва

## Резюме

На настоящий момент предложено несколько вариантов старта и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Проведенные в последние годы мета-анализы результатов клинических исследований показали, что при адекватном использовании эти режимы обладают одинаковой эффективностью и безопасностью, таким образом, при выборе подхода к терапии большую роль стали играть индивидуальные особенности пациента и его предпочтения. Целью настоящего исследования была оценка влияния на государственный бюджет изменения текущей практики старта и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** На основании результатов клинического исследования DURABLE была построена модель «древа решений», в которой рассчитывались затраты на инсулинотерапию в течение 48 недель у популяции из 1000 пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин. При входе в модель пациентам назначался один из стартовых режимов – базальный инсулин (гларгин) или готовая смесь (двухфазный лизпро 25). Через 24 недели на основании достижения целевых значений  $HbA_{1c}$  принималось решение о необходимости интенсификации с использованием базис-болюсной терапии (ББТ) – гларгин и лизпро или готовых смесей – двухфазный лизпро 25 или 50. Для расчетов были использованы средневзвешенные цены за 1 МЕ, по данным государственных закупок. **Результаты.** При текущей практике (частота назначения готовых смесей при старте и интенсификации инсулинотерапии 20%) годовые затраты на закупку инсулинов для моделируемой популяции составили 22,5 млн руб. Увеличение частоты назначения готовых смесей до 35% при старте и 50% при интенсификации позволило снизить затраты на 1,9 млн руб. В случае, если для старта назначался только базальный инсулин, годовые затраты составили 23,8 млн руб. (готовая смесь при интенсификации назначается в 20% случаев) и 22,8 млн (готовая смесь в 50% случаев при интенсификации). **Заключение.** В результате проведенного анализа было показано, что увеличение числа пациентов, у которых для старта или интенсификации инсулинотерапии используется готовая смесь, позволяет сократить бюджетные затраты на закупку аналогов инсулина для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

## Ключевые слова

Сахарный диабет 2-го типа, начало инсулинотерапии, интенсификация инсулинотерапии, готовая смесь аналогов инсулина, анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 24.07.2017; в доработанном виде: 11.09.2017; принята к печати: 09.10.2017

## Конфликт интересов

В статье представлены результаты исследования, выполненного при поддержке компании ООО «Лилли Фарма».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Бирюкова Е. В., Игнатъева В. И. Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 3-10. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.003-010.

## INITIATION AND INTENSIFICATION OF INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A BUDGET IMPACT ANALYSIS

Biryukova E. V.<sup>1</sup>, Ignat'eva V. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

**Summary**

To date, several options for starting and intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been proposed. Meta-analyses of the recent results shows that, with adequate use, all these regimens have the similar efficacy and safety; therefore, when choosing a therapeutic approach, the patient's requirements and preferences become highly significant. The aim of this study was to assess how changes in the current practice of insulin therapy in patients with T2DM can impact the federal healthcare budget. Materials and Methods. Based on the results of the DURABLE clinical trial, we created a "decision tree" model that allowed us to calculate the costs of 48-week insulin therapy in 1000 T2DM patients who had never received insulin before that trial. The cases selected for modeling included patients on one of two starting regimens – basal insulin (glargine) or a ready-made mixture (biphasic lispro 25). After 24 weeks, upon achieving or not achieving the target HbA1c values, a decision was made whether to intensify the therapy by using the basal bolus therapy (glargine and lispro) or the ready-made mixtures (biphasic 25 or 50 lispro). The weighted average price of 1 IU insulin (according to public procurement data) was used for calculations. Results. Within the current practice of prescribing ready-made mixtures at the start and the intensification rate of 20%, the annual cost of purchasing insulin for the model population of 1,000 patients was 22.5 million rubles. If the use of ready-made mixtures increased to 35% at initiation and to 50% with intensification, the costs would be reduced by 1.9 million rubles. In the cases when only basal insulin was prescribed for the start, the annual costs amounted to 23.8 million rubles (if only 20% of patients received a ready-made mixture with intensification) and to 22.8 million (if 50% of patients received a ready-made mixture with intensification). Conclusion. As a result of this analysis, an increase in the number of patients who use a ready-made mixture for the initiation or intensification of insulin therapy can lead to reducing the budget costs for purchasing insulin analogues for patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key words**

Type 2 diabetes mellitus, T2DM, initiation of insulin therapy, intensification of insulin therapy, ready-made mixture of insulin analogues, budget impact analysis.

**Received:** 24.07.2017; **in the revised form:** 11.09.2017; **accepted:** 09.10.2017.

**Conflict of interests**

The present study was supported by LLC "Lilly Pharma".

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Biryukova E.V., Ignat'eva V.I. Initiation and intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a budget impact analysis. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 3-10 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.003-010.

**Corresponding author**

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571.

E-mail address: ignateva@hta-rus.ru (Ignat'eva V.I.).

**Введение**

Эффективность терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа остается актуальным вопросом медицины. Течение заболевания характеризуется прогрессирующим снижением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, так что в конечном итоге многим пациентам с этим типом СД со временем потребуется инсулинотерапия.

На настоящий момент существует несколько режимов как старта инсулинотерапии, так и ее интенсификации в случае необходимости. Одним из самых распространенных и простых вариантов старта является терапия базальным инсулином (1-2 инъекции в день) [1]. В случае необходимости интенсификации инсулинотерапии может быть назначена базис-болюсная терапия (ББТ), при которой к инъекциям базального инсулина добавляется несколько инъекций инсулина короткого/ультракороткого действия перед основными приемами пищи (прандиальный инсулин). Этот режим инсулинотерапии считается наиболее гибким и физиологичным, но требует значительного участия со стороны пациента, в т.ч. частого самоконтроля гликемии, подсчета употребляемых в пищу углеводов и соответствующей коррекции дозы инсулина [2]. Альтернативой этим режимам является назначение готовой смеси инсулина, содержащей в фиксированной пропорции инсулины длительного и короткого/ультракороткого действия. В результате у пациентов отсутствует необходимость рассчитывать их самостоятельно, а также возможно снижение числа инъекций. Как следствие, многие пациенты находят этот режим наиболее удобным, однако он требует четкого соблюде-

ния режима дня и питания, чтобы получить от него максимальную пользу и снизить риски гипогликемии [3].

Долгое время при инициации инсулинотерапии предпочтение отдавалось назначению базального инсулина, в частности, эта рекомендация до настоящего момента сохраняется в стандартах Американской диабетической ассоциации [1]. В свою очередь, ББТ считается золотым стандартом инсулинотерапии. Однако появление в последние годы мета-анализов, доказывающих, что при адекватном использовании эти режимы и готовые смеси инсулина обладают одинаковой эффективностью и безопасностью, выдвигает на первый план при выборе терапевтического подхода к терапии индивидуальные особенности пациента и его предпочтения [4].

**Цель исследования** – оценка влияния на государственный бюджет изменения текущей терапевтической практики выбора режимов при старте и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

**Материалы и методы**

На первом этапе была рассчитана доля в государственных затратах на закупку инсулинов, которую составляют затраты на приобретение аналогов инсулина и человеческих инсулинов для пациентов с СД 2-го типа. Для этого на основании данных о назначениях аналогов инсулина и рекомбинантных человеческих инсулинов, содержащихся в регистре СД, и опубликованных данных о среднесуточных дозах инсулина были определены доли, приходящиеся на пациентов с 1-м и 2-м типом СД, среди затрат

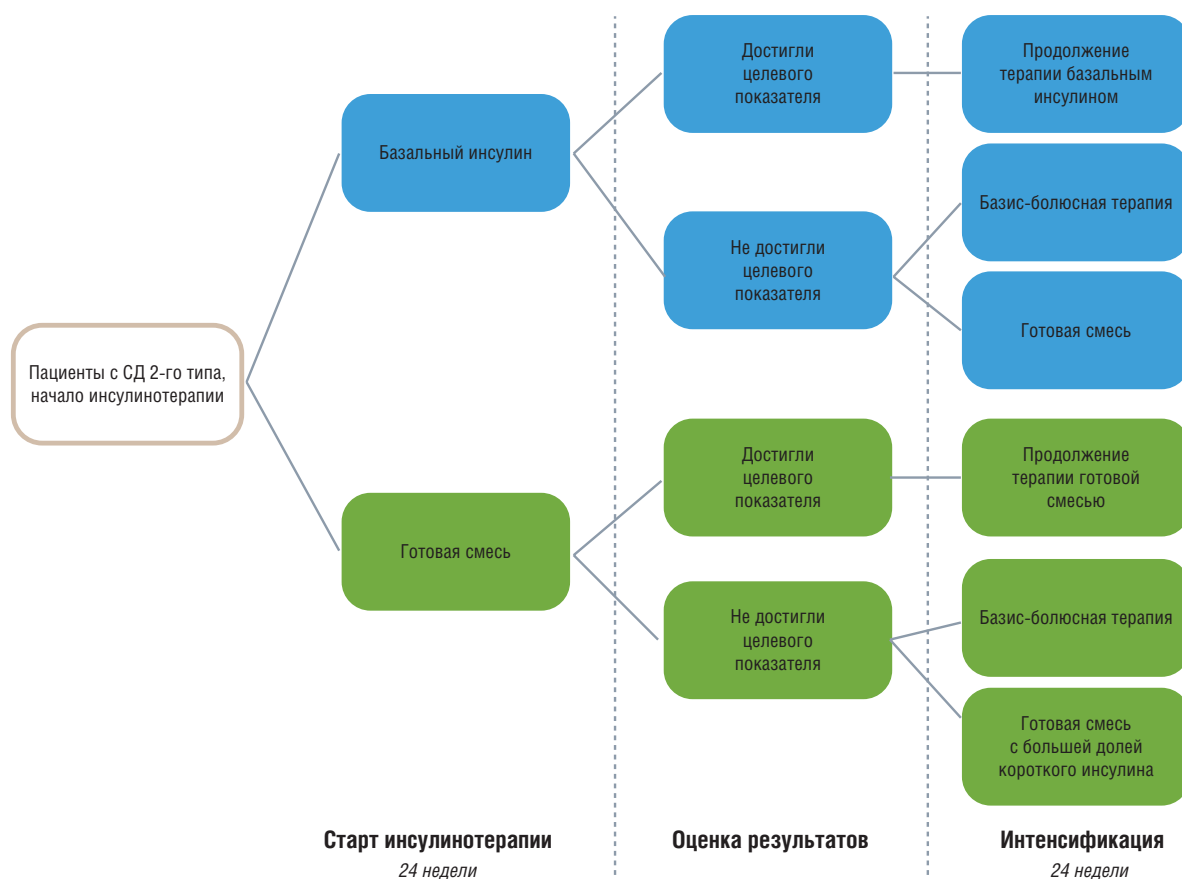


Рисунок 1. Структура модели для оценки затрат на старт и интенсификацию инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Figure 1. Model for estimating the costs of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.

на инсулины в рамках государственных закупок [5,6]. Данные по общему числу закупаемых МЕ и затратам на аналоги инсулина и человеческие генно-инженерные инсулины были извлечены из аналитической системы «Курсор». Эта часть исследования позволила определить, насколько значимое влияние на общую величину бюджета на ведение пациентов с СД будут оказывать изменения в практике назначения аналогов инсулина при старте и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа.

Далее была построена модель «древа решений», которая позволяет оценить затраты в течение года на инсулинотерапию у когорты из 1000 пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин. В начале моделирования для пациентов определяется частота назначения одного из двух вариантов старта инсулинотерапии: использование базального инсулина или готовой смеси. В российских клинических рекомендациях представлен еще один вариант старта инсулинотерапии – введение инсулина длительного действия 1-2 раза в день и инсулина короткого/ультракороткого действия перед приемами пищи, однако, по мнению экспертов, в реальной практике такой режим для старта используется очень редко, поэтому он не был включен в модель [7].

Через 24 нед., что соответствует рекомендованному максимальному сроку 6 мес., в модели проводится оценка достижения пациентом целевых значений  $HbA_{1c}$  на стартовом режиме инсулинотерапии. Если пациент достиг целевого значения, то у него будет продолжен режим инсулинотерапии, использованный для старта. Если целевое значение не было достигнуто, то для пациента может быть выбрана интенсификация с использованием ББТ или готовой смеси (рис. 1).

Для наполнения модели были использованы данные, полученные в ходе проведения исследования DURABLE, целью которого

было сравнение эффективности и безопасности использования готовой смеси аналога инсулина (инсулин лизпро микс 25) и аналога инсулина длительного действия (инсулин гларгин) для старта инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа [8]. Через 24 нед. была начата следующая часть исследования, в рамках которой была оценена эффективность и безопасность использования готовой смеси аналогов инсулина для интенсификации инсулинотерапии по сравнению с ББТ у пациентов, не достигших целевых значений  $HbA_{1c}$  при использовании исходных режимов. У пациентов, получавших базальный инсулин, назначалась ББТ (инсулин гларгин и инсулин лизпро) или инсулин лизпро микс 25. У пациентов, стартовавших с готовой смеси инсулинов, также назначалась ББТ или инсулин лизпро микс 50 [9]. В результате исследования было продемонстрировано преимущество инсулина лизпро микс 25 по эффективности при использовании его для старта инсулинотерапии по сравнению с базальным инсулином и равная эффективность лизпро микс 25 и 50 по сравнению с ББТ при ее интенсификации. Статистически значимых различий по безопасности между сравниваемыми режимами инсулинотерапии показано не было.

Моделирование проводилось для популяции пациентов с СД 2-го типа с такими же характеристиками, как и у изучаемой популяции в исследовании DURABLE (табл. 1). Данные о средней стартовой и конечной суточной дозе инсулина также были извлечены из опубликованных результатов названного исследования. Расход инсулина в среднем на пациента за период наблюдения (24 нед.) при старте и интенсификации инсулинотерапии был рассчитан, исходя из предположения, что титрация дозы осуществляется в первые 12 нед. после старта или начала интенсификации инсулинотерапии.



| Характеристики популяции   | Старт инсулинотерапии               |   | Интенсификация инсулинотерапии         |                        |  |                        |
|--|-------------------------------------|---|--|------------------------|--|------------------------|
|  |                                     |   | Старт – базальный инсулин              |                        | Старт – готовая смесь инсулина         |                        |
|  | Базальный инсулин (инсулин гларгин) | Готовая смесь инсулина (инсулин лизпро микс 25) | ББТ (инсулин гларгин + инсулин лизпро) | Инсулин лизпро микс 25 | ББТ (инсулин гларгин + инсулин лизпро) | Инсулин лизпро микс 50 |
| Стаж СД, лет   | 9,3±5,9                             | 9,7±6,3   | 9,3±5,8                                | 8,9±6,0                | 9,6±6,0                                | 10,0±6,7               |
| Исходное значение HbA <sub>1c</sub> , %                          | 9,0±1,2                             | 9,1±1,3   | 8,0±1,0                                | 8,0±1,0                | 8,0±0,9                                | 8,0±0,9                |
| Пероральные сахароснижающие препараты                            | Различия отсутствуют                |   | Различия отсутствуют                   |                        | Различия отсутствуют                   |                        |
| Стартовая доза инсулина, МЕ                                      | 10                                  | 10  | 41,0±24,3                              | 41,9±24,4              | 50,0±24,0                              | 49,9±21,3              |
| Итоговая доза инсулина, МЕ                                       | 36,20*                              | 43,52*  | 69,4±44,4                              | 71,1±39,4              | 74,4±36,1                              | 73,9±39,2              |
| Продолжительность наблюдения                                     | 24 нед.                             |   | 24 нед.                                |                        | 24 нед.                                |                        |
| Расход инсулина в среднем на пациента за период наблюдения, МЕ** | 4 890                               | 5 786   | 5 193+5 193                            | 10 593                 | 5 692+5 692                            | 11 323                 |

Таблица 1. Характеристики популяции в исследовании DURABLE, использованного для построения модели.

\* Рассчитано на основании опубликованных данных о средней дозе инсулина на 1 кг веса в МЕ и среднем весе пациентов на конец исследования.

\*\* Рассчитано, основываясь на том, что титрация дозы в основном происходит в первую половину периода наблюдения. Для базис-болюсной терапии (ББТ) приведена суммарная доза расхода инсулина гларгина и инсулина лизпро, принято допущение, что расход каждого составляет 50% от суммарной дозы.

Table 1. Characteristics of DM patients used to create the model (data from the DURABLE clinical study).

\* Calculated from the published data on the average dose of insulin (IU) per kg of body weight and the average weight of patients at the end of the study.

\*\* Calculated assuming that the dose titration occurs mainly in the first half of the treatment period. For the basal bolus therapy (ББТ), the total dose of insulin glargine and insulin lispro is shown; it is assumed that each of these formulations is used up to 50% of the total dose.

| Режим инсулинотерапии   | МЕ за 24 недели на одного пациента, руб. | Стоимость 1 МЕ, руб. | Затраты на 24 недели на одного пациента, руб. |
|---|--|----------------------|---|
| Базальный инсулин (первые 24 недели)                              | 4 981                                    | 2,04                 | 10 164  |
| Базальный инсулин (последующие 24 недели)                         | 6 082                                    | 2,04                 | 12 410  |
| ББТ – базальный компонент (после старта на базальном инсулине)    | 5 184                                    | 2,04                 | 10 577  |
| ББТ – прандиальный компонент (после старта на базальном инсулине) | 5 184                                    | 0,97                 | 5 044   |
| Лизпро микс 25 (после старта на базальном инсулине)               | 10 616                                   | 0,95                 | 10 106  |
| Лизпро микс 25 (первые 24 недели)                                 | 5 904                                    | 0,95                 | 5 620   |
| Лизпро микс 25 (последующие 24 недели)                            | 7 312                                    | 0,95                 | 6 961   |
| ББТ – базальный компонент (после старта на готовой смеси)         | 5 695                                    | 2,04                 | 11 620  |
| ББТ – прандиальный компонент (после старта на готовой смеси)      | 5 695                                    | 0,97                 | 5 541   |
| Лизпро микс 50 (интенсификация после старта на готовой смеси)     | 11 323                                   | 0,99                 | 11 200  |

Таблица 2. Значения параметров, использованных для расчета затрат в модели.

Table 2. Parameters and values used for modeling the costs of insulin therapy.

В модели учитывались только затраты на инсулинотерапию, так как остальные характеристики сравниваемых групп, включая частоту развития нежелательных явлений, были одинаковы. Стоимость 1 МЕ была определена на основании средневзвешенных цен по данным о государственных закупках. Также как и в исследовании DURABLE, данные из которого были использованы для модели, в настоящем анализе предполагалось, что для старта инсулинотерапии используется инсулин гларгин (базальный инсулин) или инсулин лизпро микс 25 (готовая смесь), а при интенсификации – инсулин гларгин и инсулин лизпро (ББТ) или инсулин лизпро

микс 25 / лизпро микс 50 (интенсификация с использованием готовой смеси). Значения параметров, использованные для расчетов затрат в модели, приведены в таблице ниже (табл. 2).

Вначале в модели были рассчитаны затраты при существующей частоте назначения готовых смесей аналогов инсулина при старте и интенсификации инсулинотерапии. На основании данных регистра СД о частоте использования различных режимов инсулинотерапии было принято допущение, что при старте инсулинотерапии у 80% пациентов используется базальный инсулин и у 20% – готовая смесь, и такое же соотношение соблюдается при выборе ре-

| Режим инсулинотерапии                  |   | Текущая ситуация |                            | Новый сценарий 1 |                            | Новый сценарий 2 |                            | Новый сценарий 3 |                            | Новый сценарий 4 |                            |
|--|---|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|
| 1-24-я недели                          | 25-48-я недели                          | Число пациен-тов | Затраты за 48 недель, руб. | Число пациен-тов | Затраты за 48 недель, руб. | Число пациен-тов | Затраты за 48 недель, руб. | Число пациен-тов | Затраты за 48 недель, руб. | Число пациен-тов | Затраты за 48 недель, руб. |
| Базальный (инсулин гларгин)            | Базальный (инсулин гларгин)             | 322              | 7 268 846                  | 262              | 5 914 403                  | 262              | 5 914 403                  | 403              | 9 097 345                  | 403              | 9 097 345                  |
|  | ББТ* (инсулин гларгин + инсулин лизпро) | 382              | 9 850 045                  | 194              | 5 002 379                  | 194              | 5 002 379                  | 478              | 12 325 449                 | 299              | 7 709 852                  |
|  | Готовая смесь (инсулин лизпро микс 25)  | 96               | 1 945 999                  | 194              | 3 932 540                  | 194              | 3 932 540                  | 119              | 2 412 228                  | 298              | 6 040 705                  |
| Готовая смесь (инсулин лизпро микс 25) | Базальный (инсулин гларгин)             | 95               | 1 195 192                  | 166              | 2 088 441                  | 166              | 2 088 441                  | 0                | 0                          | 0                | 0                          |
|  | ББТ* (инсулин гларгин + инсулин лизпро) | 84               | 1 913 639                  | 92               | 2 095 890                  | 184              | 4 191 781                  | 0                | 0                          | 0                | 0                          |
|  | Готовая смесь (инсулин лизпро микс 50)  | 21               | 353 221                    | 92               | 1 547 444                  | 0                | 0                          | 0                | 0                          | 0                | 0                          |
| Итого                                  |   | 1 000            | 22 526 942                 | 1 000            | 20 581 097                 | 1 000            | 21 129 543                 | 1 000            | 23 835 021                 |                  | 22 847 902                 |
| Разница в затратах с текущей ситуацией |   | Н/П              | Н/П                        | Н/П              | -1 945 846                 | Н/П              | -1 397 399                 |                  | 1 308 079                  |                  | 320 959                    |

Таблица 3. Результаты расчета затрат на инсулинотерапию при текущей практике и для новых сценариев.

Примечание. ББТ – базис-болюсная терапия.

Table 3. Calculated costs of insulin therapy within the current practice and with new scenarios.

Note. ББТ – basal bolus therapy.

жима интенсификации инсулинотерапии. Согласно опубликованным результатам исследования DURABLE, среди пациентов, у которых для старта было выбрано введение базального инсулина, целевых значений HbA<sub>1c</sub> достигло 40,3%, а в группе инсулина лизпро микс 25-47,5% [8].

Далее были проанализированы затраты при увеличении доли пациентов, у которых на старте и интенсификации инсулинотерапии используется готовая смесь, при этом были смоделированы два возможных сценария. В первом сценарии доля пациентов, стартующих с использованием готовой смеси, была увеличена с 20 до 35% (то есть на 15 человек), а доли пациентов, у которых назначаются ББТ и готовые смеси при интенсификации инсулинотерапии, стали равными. Отличие второго нового сценария состояло в том, что у пациентов, которые стартовали с готовой смеси, для интенсификации использовалась только ББТ. Этот вариант был предложен в связи с тем, что в исследовании DURABLE больший процент пациентов достиг значений HbA<sub>1c</sub> ниже 7% в группе пациентов, у которых проводилась ББТ после исходного использования инсулина лизпро микс 25, чем в группе, где для интенсификации использовался инсулин лизпро микс 50 [9].

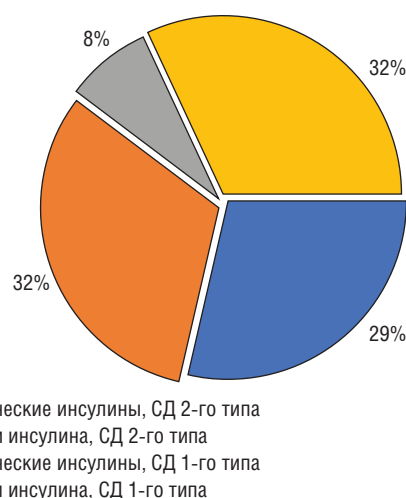


Рисунок 2. Затраты в рамках государственных закупок в зависимости от вида инсулина и типа сахарного диабета.

Figure 2. The costs of public procurement for different insulins in type 1 and type 2 diabetes.

| Показатель  |                  | Среднее значение | 95% ДИ         |                 |
|---|------------------|------------------|----------------|-----------------|
|   |                  |                  | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Оценка затрат в текущей ситуации, руб.                  |                  | 22 533 277       | 21 908 413     | 23 189 531      |
| Изменение затрат по сравнению с текущей ситуацией, руб. | Новый сценарий 1 | -1 949 674       | -2 204 392     | -1 698 838      |
|   | Новый сценарий 2 | -1 400 802       | -1 674 535     | -1 128 656      |
|   | Новый сценарий 3 | 1 304 382        | 1 104 480      | 1 497 451       |
|   | Новый сценарий 4 | 295 725          | 56 424         | 534 243         |

Таблица 4. Результаты вероятностного анализа чувствительности.

Table 4. Sensitivities of the estimated costs to the expected changes (probability analysis).

Также с учетом мнения многих экспертов-эндокринологов о том, что использование базального инсулина при старте инсулинотерапии предпочтительнее, в модели были рассчитаны еще один сценарий, когда при старте инсулинотерапии готовая смесь не используется, и назначается только при интенсификации у 20% пациентов (новый сценарий 3). Дополнительно был проанализирован вариант, когда на старте назначается только базальный инсулин, а при интенсификации инсулинотерапии готовая смесь используется у 50% пациентов (новый сценарий 4).

В завершение был проведен вероятностный анализ чувствительности, в котором в модели случайным образом выбирались значения для показателей, извлеченных из исследования DURABLE, на основании их 95% доверительных интервалов, и проводились повторные расчеты затрат. Всего было выполнено 5000 симуляций (повторных расчетов), и на их основании был определен доверительный интервал для полученных оценок затрат при существующей практике и при ее возможных изменениях.

## Результаты

На основании анализа данных о государственных закупках в 2016 г. и сведений из регистра СД за этот же период было показано, что на закупку аналогов инсулина для пациентов с СД 2-го типа затрачивается более 30% бюджета на закупку инсулинов в целом (рис. 2).

При моделировании текущей практики старта и интенсификации инсулинотерапии (частота назначения готовых смесей аналогов инсулинов при старте и интенсификации инсулинотерапии – 20%) затраты за 48 нед. на 1000 пациентов составили 22,53 млн руб. (19,06 млн руб. на пациентов, у которых при старте назначается инсулин гларгин, и 3,46 млн руб. на пациентов, получавших при старте лизпро микс 25) (табл. 3).

При увеличении на 150 человек числа пациентов, получающих при старте инсулин лизпро микс 25, и увеличении частоты назначения готовых смесей при интенсификации инсулинотерапии до 50% (новый сценарий 1), расходы за 48 нед. сократились на 1,94 млн руб. и составили 20,58 млн руб. При этом затраты на пациентов, стартовавших с базального инсулина, составили 14,85 млн руб. и 5,73 млн руб. – на получавших при старте готовую смесь. Если у пациентов, у которых при старте был назначен инсулин лизпро микс 25, для интенсификации используется только ББТ (новый сценарий 2), то сокращение затрат по сравнению с текущей ситуацией становится менее выраженным и составляет 1,4 млн руб.

Если при старте инсулинотерапии назначается только базальный инсулин (новый сценарий 3), расходы по сравнению с текущей ситуацией увеличиваются на 1,3 млн руб. При сохранении такой тактики старта инсулинотерапии, но увеличении частоты назначения готовых смесей до 50% при интенсификации инсулинотерапии (новый сценарий 4), расходы сокращаются на 0,99 млн руб., но остаются выше, чем при предполагаемой текущей практике.

При проведении вероятностного анализа чувствительности была продемонстрирована устойчивость полученных результатов и определены 95%-ные доверительные интервалы для ожидаемого изменения затрат (табл. 4).

## Обсуждение

В результате проведенного моделирования было показано, что увеличение частоты назначения двухфазного инсулина лизпро как при старте, так и при интенсификации инсулинотерапии позволяет сократить годовые затраты на когарту пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин.

Результаты опубликованного ранее российского исследования продемонстрировали, что годовые затраты на ведение пациента с СД 2-го типа, получающего инсулин, практически вдвое выше, чем у пациентов, получающих только пероральные сахароснижающие препараты [10]. При этом, по данным регистра СД, в течение последних нескольких лет наблюдается рост доли пациентов с СД 2-го типа, у которых используется инсулинотерапия. Очевидно, что в существующей ситуации ограниченных ресурсов в здравоохранении возможные подходы к рационализации затрат на закупку инсулинов представляют несомненный интерес.

В настоящем исследовании были проанализированы только затраты на закупку аналогов инсулина. Несомненно, что использование человеческих инсулинов позволяет снизить затраты, при этом их эффективность, с точки зрения обеспечения гликемического контроля, не отличается от таковой у аналогов инсулинов. Однако существует ряд факторов, которые делают более предпочтительным применение у некоторых пациентов с СД 2-го типа именно аналогов, среди которых основным является меньший риск развития гипогликемии, но также значимую роль играет возможность инъекции как непосредственно перед едой, так и во время и после приема пищи, а также сокращение числа инъекций [1,11]. В нашем исследовании мы исходили из предположения, что анализируется ситуация для пациентов, у которых использование аналогов инсулина клинически обосновано. Также следует учесть, что, по нашей оценке, затраты на аналоги инсулинов составляют более 50% от общего бюджета закупок инсулина для пациентов с СД 2-го типа. В модели проводились расчеты для ситуации, когда как базальный инсулин используется инсулин гларгин. В реальной практике также назначается инсулин детемир, средневзвешенная цена которого за 1 МЕ, по данным государственных закупок, ниже на 28%. Но в метаанализе, проведенном Кокрановским сообществом, было продемонстрировано, что при равной эффективности и безопасности инсулина гларгина и детемира суточная доза инсулина детемира была статистически значимо выше на 0,26 МЕ на 1 кг массы тела [12]. Учитывая средние дозы инсулина гларгина, которые получали пациенты в исследовании DURABLE, на основании которых проводились расчеты в нашей модели – около 0,40 МЕ на 1 кг веса – замещение его детемиром могло не только не привести к сокращению затрат, но и даже к их увеличению. Если же рассматривать другие аналоги

инсулина сверхкороткого действия как компонент ББТ, помимо инсулина лизпро, то также можно ожидать увеличения затрат, так как среди них инсулин лизпро обладал самой низкой средневзвешенной ценой за МЕ, по данным государственных закупок. Каких-либо опубликованных данных, позволяющих предположить различия по эффективности или дозе аналогов инсулина сверхкороткого действия, нами найдено не было.

В основе модели была заложена идея, что сравниваемые режимы инсулинотерапии одинаковы с точки зрения эффективности и безопасности, как было показано в клиническом исследовании DURABLE, поэтому увеличение частоты назначения готовой смеси инсулина не приведет к ухудшению исходов для пациентов. Эта позиция также была подтверждена в ряде систематических обзоров, изучавших эффективность и безопасность готовых смесей аналогов инсулина в целом, не ограничиваясь двухфазным инсулином лизпро. Так, преимущество или равная эффективность готовых смесей инсулинов по сравнению с базальным, базал-плюс и базис-болусным режимом у пациентов, не получавших ранее инсулин, была продемонстрирована в нескольких мета-анализах [13-15]. Что касается использования готовых смесей у пациентов, ранее получавших инсулин, в одном из проводившихся мета-анализов ББТ обладала преимуществом по сравнению с готовыми смесями, с точки зрения обеспечения гликемического контроля [15]. Однако в более позднем мета-анализе было показано, что этот результат подтверждается только в случае сравнения полного режима ББТ (базальный инсулин в сочетании с трехкратным введением прандиального инсулина) по сравнению с двухкратным введением готовой смеси. При других вариантах сравнения эффективность этих режимов не отличается [16]. С точки зрения влияния на частоту развития эпизодов гипогликемии, следует учесть, что определение этого исхода отличается от исследования к исследованию, поэтому в некоторых мета-анализах этот показатель даже не рассчитывался, так как авторы сочли исходные данные слишком разнородными [13,15]. В другом мета-анализе было выявлено несколько большее общее число эпизодов гипогликемии при использовании готовых смесей по сравнению с базальным инсулином, при отсутствии различий по числу тяжелых эпизодов [17]. В еще одном мета-анализе, сравнивавшем готовые смеси и ББТ, было показано отсутствие различий в частоте развития гипогликемий [16].

В данном исследовании в качестве источника материалов для построения модели были использованы результаты клинического исследования, а не мета-анализов, поскольку дизайн этого исследования был максимально близок к реальной ситуации, которую авторы хотели исследовать: большая популяция пациентов (более 1000 пациентов в каждой сравниваемой группе в начале исследования), наблюдаемая в течение года после старта инсулинотерапии, с ее интенсификацией при необходимости. Кроме того, сравниваемые группы были полностью уравновешены по используемой пероральной сахароснижающей терапии, что позволило не проводить учет этих затрат в модели.

Каждый из предлагаемых режимов старта и интенсификации инсулинотерапии обладает своими достоинствами и недостатками и, в конечном итоге, перед врачом стоит задача выбора режима, который будет оптимально подходить его пациенту. В рамках настоящего исследования были изучены некоторые возможные сценарии изменения текущей практики и их экономические последствия. Однако все эти новые сценарии были построены на предположении, что инсулин лизпро микс при старте или при интенсификации инсулинотерапии назначается только тем пациентам, для которых такой режим позволит максимально эффективно и комфортно контролировать гликемию.

## Заключение

В результате проведенного анализа было показано, что увеличение числа пациентов, у которых для старта или интенсификации

инсулинотерапии используется двухфазный инсулин (инсулин лизпро двухфазный 25 и 50) позволяет сократить бюджетные затраты на закупку аналогов инсулина для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

## Литература:

- Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 1-142.
- Giugliano D., Sieradzki J., Stefanski A., Gentilella R. Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes – does a basal-bolus regimen suit all patients? *Curr Med Res Opin*. 2016; 32 (8): 1425-34.
- Turner H. E., Matthews D. R. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56 (1): 19-25.
- Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K., Giugliano D. Premixed insulin regimens in type 2 diabetes. *Pros. Endocrine*. 2017; 55 (1): 45-50.
- Чазова Т. Основные принципы лечения сахарного диабета 1 типа. *Русский медицинский журнал*. 2003; 11 (27): 15-20.
- Калашникова М. Ф., Белоусов Д. Ю., Сунцов Ю. И., Кантемирова М. А., Дедов И. И. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (2): 32-46.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 8-й выпуск. М. 2017; 112 с.
- Buse J. B., Wolffenbuttel B. H., Herman W. H., Shemonsky N. K., Jiang H. H., Fahrback J. L., Scism-Bacon J. L., Martin S. A. DURABLE of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1007-13.
- Miser W. F., Arakaki R., Jiang H., Scism-Bacon J., Anderson P. W., Fahrback J. L. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther*. 2010; 32 (5): 896-908.
- Дедов И. И., Омеляновский В. В., Шестакова М. В., Авксентьева М. В., Игнатъева В. И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (1): 30-43.
- Type 2 diabetes in adults: management (NG28). NICE guideline. URL: nice.org.uk/guidance/ng28. Дата обращения: 25.05.2017.
- Swinnen S. G., Simon A. C., Holleman F., Hoekstra J. B., Devries J. H. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.10.1002/14651858.CD006383.pub2 № 7. C. CD006383.
- Lasserson D. S., Glasziou P., Perera R., Holman R. R., Farmer A. J. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009; 52 (10): 1990-2000.
- Rys P., Wojciechowski P., Siejka S., Malecki P., Hak L., Malecki M. T. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68 (3): 304-13.
- Wang C., Mamza J., Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2015; 32 (5): 585-94.
- Giugliano D., Chiodini P., Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2016; 51 (3): 417-28.



17. Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G., Chiodini P., Ceriello A., Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011; 34 (2): 510-7.

### References:

- Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 1-142.
- Giugliano D., Sieradzki J., Stefanski A., Gentilella R. Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes – does a basal-bolus regimen suit all patients? *Curr Med Res Opin*. 2016; 32 (8): 1425-34.
- Turner H. E., Matthews D. R. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56 (1): 19-25.
- Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K., Giugliano D. Premixed insulin regimens in type 2 diabetes. *Pros. Endocrine*. 2017; 55 (1): 45-50.
- Chazova T. *Russkii meditsinskii zhurnal* (in Russian). 2003; 11 (27): 15-20.
- Kalashnikova M. F., Belousov D. Yu., Suntsov Yu. I., Kantemirova M. A., Dedov I. I. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2015; 18 (2): 32-46.
- Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I. I. Dedova, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorova. The 8th issue [*Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoi, A. Yu. Mayorova. 8-i vypusk* (in Russian)]. Moscow. 2017; 112 s.
- Buse J. B., Wolfenbutter B. H., Herman W. H., Shemonsky N. K., Jiang H. H., Fahrback J. L., Scism-Bacon J. L., Martin S. A. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1007-13.
- Miser W. F., Arakaki R., Jiang H., Scism-Bacon J., Anderson P. W., Fahrback J. L. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of

basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther*. 2010; 32 (5): 896-908.

- Dedov I. I., Omel'yanovskii V. V., Shestakova M. V., Avksent'eva M. V., Ignat'eva V. I. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2016; 19 (1): 30-43.
- Type 2 diabetes in adults: management (NG28). NICE guideline. URL: nice.org.uk/guidance/ng28. Accessed: 25.05.2017.
- Swinnen S. G., Simon A. C., Holleman F., Hoekstra J. B., Devries J. H. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.10.1002/14651858.CD006383.pub2 № 7. C. CD006383.
- Lasserson D. S., Glasziou P., Perera R., Holman R. R., Farmer A. J. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009; 52 (10): 1990-2000.
- Rys P., Wojciechowski P., Siejka S., Malecki P., Hak L., Malecki M. T. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68 (3): 304-13.
- Wang C., Mamza J., Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2015; 32 (5): 585-94.
- Giugliano D., Chiodini P., Maiorino M. I., Bellastella G., Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2016; 51 (3): 417-28.
- Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G., Chiodini P., Ceriello A., Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011; 34 (2): 510-7.

### Сведения об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473.

Игнат'ева Виктория Игоревна – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: просп. Вернадского, д. 82, Москва, 119571. E-mail: ignateva@hta-rus.ru.

### About the authors:

Biryukova Elena Valer'evna – MD, Professor, the Department of endocrinology and diabetology at the Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, 127473.

Ignatyeva Viktoria Igorevna – Researcher at the Center for Health Technology Assessment, the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82, Moscow, Russia, 119571. E-mail: ignateva@hta-rus.ru.