

Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа

Колбин А.С.¹, Мосикян А.А.¹, Курьлев А.А.¹, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Чжао В.¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский Государственный университет

Резюме. Использование агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) считается новым шагом в лечении больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Основными привлекательными эффектами препаратов этого ряда являются благоприятный эффект на массу тела, минимальный риск гипогликемий, удобство дозирования и возможность комбинированного лечения с инсулином и его аналогами и т.п. Проведен клинико-экономический анализ агониста рецепторов ГПП-1 ликсисенатида для определения возможности государственного (страхового) возмещения расходов на лечение в сочетании с базальным аналогом инсулином гларгин. **Методы:** С помощью созданной модели СД 2 типа было проведено сравнение прямых затрат (ПЗ) на схему гларгин+ликсисенатид и инсулинотерапию в режиме базал-болюс: гларгин+глулизин, детемир+аспарт, гларгин+аспарт, гларгин+лизпро, детемир+лизпро, детемир+глулизин. Также было проведено сравнение комбинаций метформина с другими агонистами рецепторов ГПП-1-эксенатидом и лираглутидом. За эффективность принято число пациенто-лет без осложнений в течение 1 года и число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина за этот же период. Определяли затраты на фармакотерапию основного заболевания и его осложнений, а также на медицинскую помощь (амбулаторную, скорую, стационарную). Были рассчитаны параметры «стоимость-эффект», включая инкрементальный, проведен анализ влияния на бюджет. **Результаты:** Наибольшие ПЗ с горизонтом моделирования 2 года определены для детемир+аспарт 277 356 руб., ПЗ гларгин+ликсисенатид были ниже на 5,6%. Разница возникала вследствие различной стоимости агонистов ГПП-1, инсулинов, а также расходов на гипогликемии. Так, при использовании схемы детемир+аспарт затраты на инсулины были наибольшими среди сравниваемых стратегий — 77 763 руб. Также в данной группе были наибольшие затраты на гипогликемию. Коэффициенты CER (cost- effectiveness ratio) составили 2 456 руб., 3 752 руб. и 3 980 руб. для гларгин+глулизин, гларгин+ликсисенатид и детемир+аспарт соответственно. Наибольшие ПЗ были при применении комбинаций детемир+глулизин — 281 628 руб., а также детемир+лизпро — 278 744 руб. Применение ликсисенатида требовало меньших доз инсулина (гларгин) в сравнении с другими комбинациями, что отражалось в меньших расходах на инсулин (54 186 руб. на гларгин против 81 289 руб. в группе детемир+глулизин на 2 года). Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина также было одинаково во всех схемах сравнения. При этом схема гларгин+ликсисенатид была наименее затратна. Среди схем с агонистами рецепторов ГПП-1 наибольшие ПЗ были при применении комбинации метформин+лираглутид — 741 531 руб. (на 2 года) Использование стратегии гларгин+ликсисенатид понижает суммарные затраты на 65%. **Заключение:** Схема гларгин+ликсисенатид более экономична в сравнении со схемами метформин+эксенатид, метформин+лираглутид, детемир+короткодействующие аналоги инсулина. Схема гларгин+ликсисенатид не имеет экономических преимуществ со схемой гларгин+глулизин, но реже вызывает гипогликемии. Схема гларгин+ликсисенатид является экономически приемлемой для государственного (страхового) возмещения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ликсисенатид, инсулин гларгин, клинико-экономический анализ, фармакоэкономика

Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2

Kolbin A.¹, Mosikyan A.¹, Kurilev A.¹, Balykina Yu.², Proskurin M.², Zhao W.¹

¹ The First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University

² Saint-Petersburg State University

Abstract: Usage of glucagon like peptide-1 receptors' agonists (aGLP-1) is a new step in the treatment of Diabetes Mellitus Type 2 (DM 2). General attractive effects are positive effect on bodyweight, lower risk of hypoglycemia, compliance and possibility of combination with insulin or it's analogues etc. Clinical-economic analysis of Lixisenatide in combination with insulin glargine has been performed for evaluation of reasons for state or insurance budgeting. **Methods:** Model of

DM 2 has been used for comparison of Direct Costs (DC) of glargine+lixisenatid and basal bolus glargine+glulisine, detemir+aspart, glargine+aspart, glargine+lispro, detemir+lispro, detemir+glulisine as well as with combinations of metformin with exenatide or liraglutide. Efficacy criteria were amount of patient-years without complications during one-year period and amount of patient-years with targeted HbA1c level. Calculation cost has included: expenditures on pharmacotherapy of DM2 and complications, costs of out-patients aid, emergency and hospital treatment. Cost-efficacy ratio and incremental cost-efficacy rate as well Budget Impact have been performed. *Results:* Highest DC based on 2-year horizon of modelling were calculated for detemir+aspart -277 356 RUR, DC for glargine+lixisenatide was less on 5,6%. Costs of aGLP-1 and insulins were different, and expenditures on hypoglycemia too. Thus detemir+aspart were most expensive 77 763 RUR. Also in this group treatment of hypoglycemia was very costly. CERs (cost- effectiveness ratios) were 2 456 RUR, 3 752 RUR and 3 980 RUR. for glargine+glulisine, glargine+lixisenatide and detemir+aspart accordingly. Highest level of DC has been done for detemir+glulisine 281 628 RUR and detemir+lispro 278 744 RUR. Lixisenatide has led to insulin (glargine) dose reduction in compare with other combinations that reflected in less cost (54 186 RUR for glargine vs 81 289 RUR for detemir+glulisine during 2 years). Amount of patient-years with targeted level of HbA1c was the same in different treatment options but scheme glargine+lixisenatide was less costly DC among schemes with another aGLP-1 was less in glargine+lixisenatide on 65% in compare with metformin+liraglutide (741 531 RUR with 2-years of modelling horizon). *Conclusion:* Scheme glargine+lixisenatide more cost-saving regimen in compare with metformin+exenatide, metformin+liraglutide, detemir+short acting insulin analogues Scheme glargine+lixisenatide has not benefits in compare with glargine+glulisine but has less hypoglycemia level. Glargine+lixisenatide is an economic appropriate scheme for state (insurance) budgeting.

Corresponded author: Alexey Kolbin, Head of Clinical Pharmacological and Evidence Based Medicine Dept., First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Professor, alex.kolbin@mail.ru

Key words: Diabetes Mellitus Type 2, Lixisenatide, insulin glargine, cilinical-economic analysis, pharmacoeconomics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) делает акцент на индивидуальном подходе к лечению пациентов сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), принимая во внимание возраст больных, длительность заболевания, выраженность осложнений, соматических отягощений, рисков и т.д. [1]. Приоритетом при выборе терапии должны стать безопасность и эффективность лечения. Стоимость сахароснижающих препаратов представляет собой малую часть всех затрат на лечение СД (включая средства самоконтроля, лечение гипогликемических эпизодов и их последствий, госпитализаций и т.д.). Наибольшая часть расходов связана с лечением осложнений заболевания, развитие которых неизбежно при отсутствии адекватного гликемического контроля [2].

Ликсисенатид (Ликсумия, «Санофи», Франция) является агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [3], эффективно используется при СД 2 типа. По мнению РАЭ, агонисты рецепторов ГПП-1 в целом, и ликсисенатид в частности, могут быть предпочтительны при СД 2 типа при наличии ожирения и артериальной гипертензии, поскольку снижают массу тела и уменьшают систолическое АД [1, 4]. Также определенными преимуществами агонистов рецепторов ГПП-1 перед другими группами сахароснижающих препаратов

являются низкий риск гипогликемии и потенциальный протекторный эффект на бета-клетки поджелудочной железы [5]. Ликсисенатид применяется в комбинациях с метформином, препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), а также в комбинации с инсулином с или без метформина и ПСМ [3].

Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина бета-клетками панкреатических островков Лангерганса в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина прекращается, что уменьшает риск развития гипогликемии. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию глюкагона, однако при этом сохраняется защитная реакция секреции глюкагона в ответ на гипогликемию [3]. Ликсисенатид применяется подкожно 1 раз/сут в отличие от эксенатиды, применяемого 2 раза/сут [6]. Ликсисенатид отличается от лираглутида, применяемого также 1 раз/сут, по действию на глюкозу плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальную гликемию (ППГ), показывая более выраженный эффект снижения уровня постпрандиальной глюкозы плазмы в сравнении с лираглутидом [7], что позволяет использовать ликсисенатид у «некомпенсированных пациентов» с СД 2 типа с нормальным уровнем ГПН, но высокой ППГ.

Таблица 1

Влияние инсулинов на значения гликированного гемоглобина и массу тела пациентов

Инсулин	Гларгин	Детемир	Аспарт	Лизпро	Глулизин
HbA _{1c} , %	-1.25 [34]	-0.94 [34]	-0.91 [35]	-0.99 [36]	-0.84 [33]
Вес, кг	+2.7 [34]	+1.2 [34]	0 [35]	+2.1 [37]	+1.37 [33]

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Также выраженный эффект снижения ППГ за счет подавления секреции глюкагона и замедления опорожнения желудка был показан в мета-анализе 6-ти рандомизированных клинических исследований (РКИ) [8]. Этот эффект ликсисенатида лег в основу исследований его применения в комбинации с базальным инсулином (инсулин гларгин) и показал эффективность и безопасность как в сравнении с плацебо, так и с прандиальным инсулином, в том числе с инсулином глулизин. Эффективность и безопасность ликсисенатида доказана в многочисленных международных РКИ (программа GetGoal), в которых также участвовали и российские пациенты [9, 10].

Были проведены прямые сравнения ликсисенатида и лираглутида [11]. Это было многоцентровое рандомизированное открытое исследование в трех группах, сравнивавшее применение ликсисенатида в дозе 20 мкг и лираглутида в дозах 1,2 мг и 1,8 мг один раз в сутки в течение 8 недель в комбинации с инсулином гларгин после оптимизированной титрации его дозы. Были продемонстрированы сопоставимые по эффекту результаты двух агонистов рецепторов ГПП-1 в сочетании с инсулином гларгин при СД 2 типа.

Особое значение ликсисенатид имеет для больных пожилого возраста, у которых базально-болюсная инсулиноterapia может сопровождаться гипогликемическими событиями. В сравнении с применением прандиального инсулина при базально-болюсном и базал-плюс режимах инсулинотерапии, добавление ликсисенатида к базальному инсулину сопровождается меньшим риском гипогликемий [10]. Потенциальная клиническая польза ликсисенатида при СД 2 типа не вызывает сомнения. Однако необходим экономический анализ комбинации гларгин+ликсисенатид с точки зрения возможности возмещения расходов на государственном (страховом) уровне.

Цель работы — определение клинико-экономических параметров ликсисенатида для определения возможностей возмещения (государственного, страхового).

В рамках достижения цели выполнялись следующие задачи:

1. Оценка рисков развития осложнений СД 2 типа;
2. Адаптация валидированной модели для определения сравнительной эффективности схемы с применением ликсисенатида в сочетании с инсулином гларгин при СД 2 типа и других вариантов лечения с использованием аналогов инсулина в режиме базал-болюс;

Таблица 2

Целевые значения гликированного гемоглобина для различных возрастных групп с учетом наличия/отсутствия осложнений

Возраст	Осложнения	Целевой HbA _{1c}
<40	нет	≤6,5
	есть	≤7,0
40-59	нет	≤7,0
	есть	≤7,5
≥60	нет	≤7,5
	есть	≤8,0

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

3. Адаптация модели для определения сравнительной эффективности схемы с применением ликсисенатида в сочетании с инсулином гларгин при СД 2 типа и других агонистов рецепторов ГПП-1 в сочетании с метформином;
4. Расчет стоимостных характеристик построенных моделей.

Подробное описание модели было дано нами ранее [12]. Вкратце она представляет собой моделирование демографических, физиологических и патофизиологических характеристик условного пациента за заданный период времени. Подобный подход позволяет оценить риски возникновения осложнений. Эта модель позволяет учесть показатели эффективности противодиабетических средств с течением времени, как в краткосрочной, так и среднесрочной перспективе (2-5 лет). Дополнительно для каждого из состояний модели допускалась возможность расчета затрат на оказание медицинской помощи.

В качестве коэффициентов для расчетов риска возникновения различных осложнений были использованы соответствующие значения из исследований UKPDS [13] и EAGLE [14].

Были рассмотрены 2 схемы лечения: базис-болюсная инсулиноterapia+метформин в среднейточной дозировке (DDD) и инсулиноterapia+ликсисенатид+метформин.

В качестве критерия эффективности терапии была взята действенность (efficacy) по результатам клинических исследований. При анализе литературы предпочтение отдавали мета-анализам и систематическим обзорам эффективности инсулинов гларгин, глулизин, детемир, аспарт и лизпро (табл. 1).

Эффективность глизина и ликсисенатида взята из опубликованных данных клинических испытаний [10]. В качестве критерия эффективности терапии рассматривали изменение HbA1C за сопоставимый период времени.

При моделировании эффекта терапии исходили из допущения, что лечение осуществляется по принципу treat to target — лечение до достижения определенного врачом уровня HbA1C в зависимости от возраста больного, наличия осложнений СД 2 типа и гипогликемий [1].

Методы

Для клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты “Клинико-экономического исследования” применяемые в нашей стране [15]: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходов; формирование выводов и рекомендаций [16, 17]. Данные по затратам и эффективности получены путем симуляции течения заболевания с использованием модели СД 2 типа и учета эффектов терапии. Для фармакоэкономических подсчетов применен анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis / CEA) с определением коэффициента CER (cost-effective ratio) по формуле

$$CER = ПЗ/ЭФ,$$

где ПЗ — прямые затраты (руб.);
ЭФ — эффективность (количество больных, достигших целевого уровня HbA1C в процентах).

При превышении ЭФ и ПЗ одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведен анализ эффективности затрат с расчетом инкрементальных коэффициентов эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs) по формуле

$$ICER = (ПЗ 1 метода — ПЗ 2 метода) / (ЭФ 1 метода — ЭФ 2 метода)$$

Данный анализ определяет дополнительные затраты для предотвращения 1 случая смерти и/или сохранения 1 года жизни (или других показателей).

Полученные результаты оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), рассчитываемый как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения.

Характеристики «моделируемого» пациента приведены в табл. 3 на основании данных исследования ACCORD для СД 2 типа [18].

Схемы сравнения для комбинации гларгин+ликсисенатид с базал-болусной инсулинотерапией при СД 2 типа представлены в табл. 4.

Таблица 3

Характеристики пациента, используемые в модели для расчета рисков развития осложнений

Показатель	Ед. изм.	Значение	
		Среднее	95% ДИ*
<i>Демографические</i>			
Возраст	—	62	55-69
Пол	муж/жен	муж	60,4% — муж
Рост	См	165	160-175
Вес	Кг	88,4	73-104
Курение сейчас	да/нет	нет	58,5% — да
Курение в прошлом	да/нет	да	60% — да
Длительность с момента установления диагноза СД	лет	11,0	3-19
<i>Биохимические</i>			
HbA1C (на момент установки диагноза)	%	9,0	7,2-9,2
HbA1C (на текущий момент)	%	7,4	6,0-8,0
ЛПВП (на момент установки диагноза)	ммоль/л	1,21	0,8-1,4
ЛПВП (на текущий момент)	ммоль/л	1,10	0,8-1,4
ЛПНП	ммоль/л	3,42	1,8-3,6
ТГ	ммоль/л	4,9	1,2-8,6
АД систолическое (на момент установки диагноза)	мм рт. ст.	136	119-153
АД систолическое (на текущий момент)	мм рт. ст.	136	115-151

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ХС общий — холестерин общий; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление

* ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Моделируемые схемы терапии

Исследуемая схема	Схема сравнения
Гларгин+Ликсисенатид	Гларгин+Глулизин
	Гларгин+Аспарт
	Гларгин+Лизпро
	Детемир+Аспарт
	Детемир+Лизпро
	Детемир+Глулизин

Число пациенто-лет без осложнений рассчитывается исходя из рисков каждого из осложнений (вероятности его развития за 1 год), времени с момента постановки диагноза и сопутствующих факторов риска осложнений. В исследовании IDMPS [2] также была определена частота микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа в российской популяции, которая была использована нами при анализе (табл. 5). Еще одним важным показателем сравнения различных схем терапии является частота гипогликемий (событий/пациенто-год). В данной модели сравнивается безопасность трех схем: гларгин+ликсисенатид, гларгин+глулизин и детемир+аспарт. Сравнительная характеристика вышеперечисленных схем представлена в табл. 6.

Таблица 5

Частота осложнений СД 2 типа по данным исследования IDMPS

Возраст	40-59 лет	≥60 лет
Макрососудистые осложнения	2%	0%
Микрососудистые осложнения	43%	40%
Микро- и макрососудистые осложнения	31%	45%
Нет осложнений	25%	13%

Таблица 6

Данные по безопасности моделируемых схем терапии

Схема терапии	Частота гипогликемий, событий/пациенто-лет	Частота тяжелых гипогликемий, событий/пациенто-лет
Гларгин+Ликсисенатид	2,3[9]	0 [9]
Гларгин+Глулизин	4,1 [9]	0,02 [9]
Детемир+Аспарт	9,4 [20]	2.3 [19]
Гларгин+Лизпро*	16.4 [19]	2.3 [19]
Детемир+Глулизин*	16.4 [19]	2.3 [19]
Детемир+Лизпро*	16.4 [19]	2.3 [19]

* Частота гипогликемий приведена по [19].

Критерии эффективности терапии. Основываясь на результатах, полученных при моделировании, за критерии эффективности приняты:

1. Число пациенто-лет без осложнений на каждом из вариантов терапии (в течение 1 года);
2. Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина (в течение 1 года).

Исходя из структуры общей картины осложнений СД 2 типа, полученной в IDMPS [2], нет осложнений у 40% больных моложе 40 лет, у 25% — в возрасте от 40 до 59 лет и у 13% — 60 и старше. Нами доли больных по возрастам также рассчитаны по данным IDMPS (табл. 7).

Таблица 7

Распределение целевых уровней гликированного гемоглобина в выборке IDMPS

Возраст	Осложнения	% пациентов	Целевой HbA1c	% пациентов
меньше 40	нет	0,4	≤ 6,5	0,4
	есть	0,6	≤7,0	10,0
40-59	нет	9,4		
	есть	28,0	≤7,5	36,0
больше 60	нет	8,0	≤8,0	53,6
	есть	53,6		

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Усредненное значение HbA_{1c} для моделирования (допущение) составило $0,004 \cdot 6,5 + 0,1 \cdot 7,0 + 0,36 \cdot 7,5 + 0,536 \cdot 8,0 = 7,7\%$ и было использовано в качестве целевого уровня для всех пациентов при расчете числа пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина. Для построения модели принято допущение о 10% повышении исходной дозы инсулина при превышении целевого значения уровня гликированного гемоглобина и последующем сохранении повышенной дозы до очередного превышения целевого значения уровня HbA_{1c}.

При расчете учитывали следующие прямые медицинские затраты.

1. Затраты на медицинскую помощь:
 - a. Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь;
 - b. Затраты на скорую медицинскую помощь;
 - c. Затраты на стационарную помощь;
2. Затраты на лечение СД 2 типа

Стоимости аналогов инсулина использованы из Государственного реестра предельных отпускных цен [28]:

Инсулин гларгин (Лантус СолоСтар, ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия) 1500 МЕ — 2 793, 77 руб.;
 Инсулин глулизин (Апидра СолоСтар, ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия) 1500 МЕ = 1 732,06 руб.;
 Инсулин детемир (Левемир ФлексПен, «Ново Нордиск», Дания) 1 500 МЕ — 2 133,21 руб.;
 Инсулин аспарт (НовоРапид ФлексПен, «Ново Нордиск», Дания) 1 500 МЕ — 1 516,25 руб.;
 Инсулин лизпро (Хумалог, «Эли Лилли», Франция) 1 500 МЕ — 1 372, 00 руб.

Остальные стоимости определены на основании данных о ценах на препарат в аптеках г.Москвы (медиана) [29]:

Ликсисенатид (Ликсумия, «Санофи», Франция) 0,1 мг/мл (20 мкг/доза) 3 мл х 2 шприц-ручки — 4 650 руб.

Эксенатид (Байета, «Эли Лилли», Швейцария) 250 мкг/мл в шприц-ручках 2,4 мл — 6100 руб.

Лираглутид (Виктоза, «Ново Нордиск», Дания) 6 мг/мл шприц ручка 3 мл №2 — 9 909 руб.

Стоимость мониторинга пациента в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД 2 типа составляет 4 020 руб. в год, исходя из частоты посещений специалиста 1 раз в 3 месяца, а также из установленных [21] средних нормативов финансовых затрат ОМС на единицу объема медицинской помощи, равных 1 005 руб. за 1 обращение. Затраты на скорую медицинскую помощь составляют 524,31 руб. (средние нормативы объема скорой медицинской помощи — 0,3 вызова на 1 застрахованное лицо, средние нормативы финансирования 1 вызова скорой медицинской помощи — 1 747,7 рубля).

Расчет стоимости препаратов и терапии осложнений и необходимых исследований производился на основании Приложения 4-2 к Генеральному тарифному соглашению (ГТС) ТФ ОМС на 2016 год, а также для расчета использовалась стоимость предоставления услуги согласно Приложению 13 к Генеральному тарифному соглашению ТФ ОМС на 2016 год. Для услуг, стоимость которых не была указана в Прило-

жении 13, за стоимость услуги принималось среднее значение для услуг соответствующей категории. Стоимость койко-дня соответствует тарифам, представленным в Приложении 4 к Генеральному тарифному соглашению ТФ ОМС на 2016 год (табл. 8-9) [22].

Результаты

Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 2 года.

Часто встречающиеся варианты лечения СД 2 типа

Сравнение стоимостей схем гларгин+ликсисенатид и гларгин+глулизин и детемир+аспарт (рис. 1) показало наибольшие ПЗ при применении комбинации детемир+аспарт 277 356 руб. Суммарные затраты при использовании гларгин+ликсисенатид были ниже на 5,6%, наименьшие затраты были при использовании схемы гларгин+глулизин. Разница возникла вследствие различной стоимости агонистов ГПП-1, инсулинов, а также расходов на гипогликемии. Так, при использовании схемы детемир+аспарт затраты на инсулины были наибольшими среди сравниваемых стратегий — 77 763 руб. Также в данной группе были наибольшие затраты на гипогликемию.

Таблица 8

Стоимость терапии осложнений СД (руб.)*

Осложнение	Тариф	Код тарифа по КСГ
Гипогликемия**	59.55	-
Тяжелая гипогликемия**	22 315.50	231080
Ретинопатия	13 893.00	271040
Отек диска зрительного нерва	16 779.00	271190
Кровотечение в стекловидное тело	14 508.00	271010
Катаракта	8 996.40	271130
Микро-, макроальбуминурия	24 052.10	341190
Последняя стадия хронического заболевания почек (диализ)	33 980.40	341200
Невропатия	20 940.80	261180
Диабетическая гангрена, флегмона (ампутация)	64 098.00	321640
Синдром диабетической стопы	26 636.40	421100
Острый инфаркт миокарда	27 425.60	291080
Стенокардия напряжения	22 873.20	421170
Сердечная недостаточность	36 691.20	291110
Острое нарушение мозгового кровообращения (по ишемическому типу)	33 852.00	261210
Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома	22 315,50	

* Тарифы рассчитаны в соответствии с Генеральным Тарифным Соглашением (ГТС) Санкт-Петербурга на 2016 год с учетом длительности лечения по КСГ, указанной в ГТС.

** Нетяжелая гипогликемия не требует оказания скорой помощи или госпитализации и купируется пищей с высоким содержанием глюкозы. Предполагается, что пациент использует в среднем 3 тест-полоски, стоимостью 19,85 руб./штука на каждый эпизод гипогликемии.

Таблица 9

Суточная стоимость инсулинотерапии и агонистов рецепторов ГПП-1 при СД 2 типа

МНН	DDD (ME)[23]	Стоимость (руб./сут)	Схема терапии	Стоимость терапии (руб./сут)
Гларгин*	30.10	72.83	Гларгин + Ликсисенатид	222.83
Детемир*	47.92	82.46	Гларгин + Глилизин	99.63
Глилизин*	20.24	26.80	Гларгин+ Аспарт	94.89
Аспарт	20.24	22.06	Гларгин + Лизпро	95.43
Лизпро	20.24	22.60	Детемир + Аспарт	104.52
Ликсисенатид	0.02 мг	150.00	Детемир + Лизпро	105.06
Эксенатид	0.015 мг	171.02	Детемир + Глилизин	109.26
Лираглутид	1,2 мг	330,32		

МНН — международное непатентованное название; DDD — (defined daily dose) — средняя установленная суточная дозировка.
 * Суточная доза определена на основании [9]. Средняя суточная доза инсулинов аспарт и лизпро приравнена к среднесуточной дозе инсулина глилизин. Средняя суточная доза инсулина детемир больше в сравнении с инсулином гларгин для достижения такого же эффекта по контролю СД 2 типа [24, 25]. Средневзвешенная разница в дозировках составила 59.2 % [26], что учтено при расчете средней суточной дозы инсулина детемир. За среднюю суточную дозу инсулина гларгин принята доза, рассчитанная на основании [27].

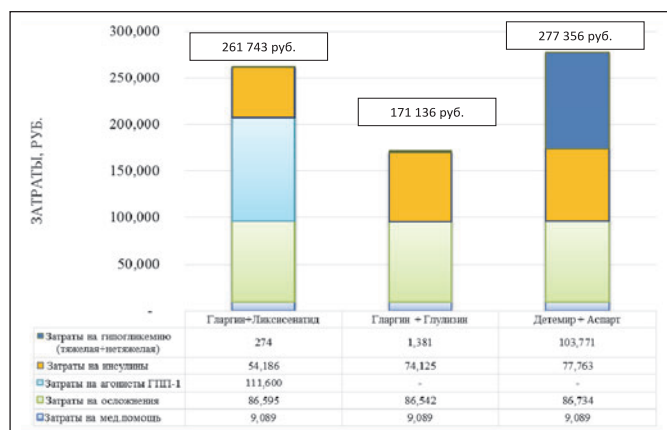


Рис. 1. Прямые медицинские затраты (ПЗ) за 2 года на 1 больного в зависимости от стратегии лечения СД 2 типа

На рис. 2 представлены распределения ПЗ для каждой стратегии лечения (временной горизонт 2 года).

Процентные соотношения составляющих суммарных ПЗ в группах рассматриваемых ЛС отличаются. При рассмотрении горизонта моделирования 2 года в случае использования комбинации гларгин+ликсисенатид основными составляющими ПЗ были расходы на агонисты ГПП-1 — 43%. В случае использования комбинации детемир+аспарт большая часть ПЗ приходилась на лечение гипогликемий (38%). Затраты на медицинскую помощь во всех группах сравнения составляли незначительную долю — от 3% до 5%.

При рассмотрении в качестве критерия эффективности количества пациенто-лет без осложнений на 2 года все стратегии показали схожие результаты, которые были положены в основу расчетов анализа «затраты-эффект» для различных стратегий (рис. 3) Наименее затратной была схема гларгин+глилизин, а расходы на детемир+аспарт были выше, чем на гларгин+глилизин.



Рис. 2а). Распределение затрат при применении комбинации гларгин+ликсисенатид



Рис. 2б). Распределение затрат при применении комбинации гларгин+глилизин



Рис. 2в). Распределение затрат при применении комбинации детемир+аспарт

Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий сравнения составили по возрастающей: 2 456 руб., 3 752 руб. и 3 980 руб. для гларгин+глулизин, гларгин+ликсисенатид и детемир+аспарт соответственно при горизонте моделирования 2 года (рис. 4).

С целью выявления наиболее экономичной стратегии лечения рассчитывали коэффициент ICER (табл. 10).

Как видно из данных, представленных в табл. 10, при сравнении схем гларгин+глулизин и гларгин+ликсисенатид после двух лет терапии последняя являлась более затратной, но при этом и более эффективной стратегией. Соответствующий коэффициент ICER, характеризующий стоимость одного дополнительного пациенто-года без осложнений, был сопоставим с «порогом готовности общества платить». Схема детемир+аспарт менее эффективна и при этом более затратна в сравнении со стратегией гларгин+ликсисенатид. Соответственно, стратегия гларгин+ликсисенатид экономически целесообразна.

Таким образом, можно заключить, что применение для терапии СД 2 типа схемы гларгин+ликсисенатид является экономически целесообразной с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Менее часто встречающиеся схемы лечения.

Приведено сравнение схемы терапии гларгин+ликсисенатид с менее часто встречающимися схемами:

- комбинация гларгин+ликсисенатид в сравнении со схемами гларгин+аспарт, гларгин+лизпро, детемир+лизпро, детемир+глулизин;
- комбинация гларгин+ликсисенатид в сравнении со схемами метформин+эксенатид, метформин+лираглутид.

Наименьшие ПЗ отмечались при использовании стратегии гларгин+ликсисенатид, наибольшие ПЗ были при применении комбинаций детемир+глулизин — 281 628 руб., а также детемир+лизпро — 278 744 руб. (рис. 5). Следует отметить, что при использовании схемы гларгин+ликсисенатид затраты на гипогликемию были наименьшими среди таковых на другие схемы терапии. Также в группе гларгин+ликсисенатид были наименьшие затраты на инсулин (54 186 руб. против 81 289 руб. в группе детемир+глу-



Рис. 3. Соотношение затрат и показателя эффективности (горизонт 2 года)

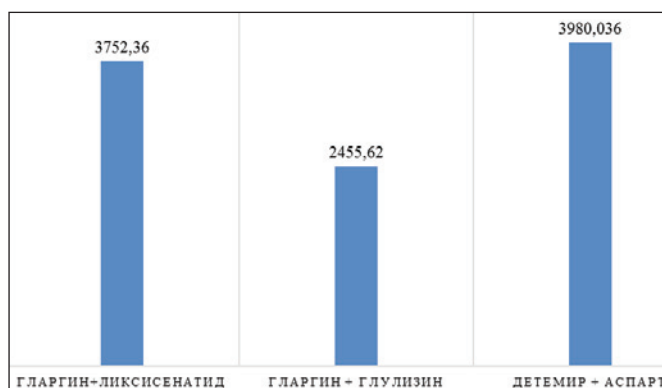


Рис. 4. Показатель CER (руб.) в группах сравнения

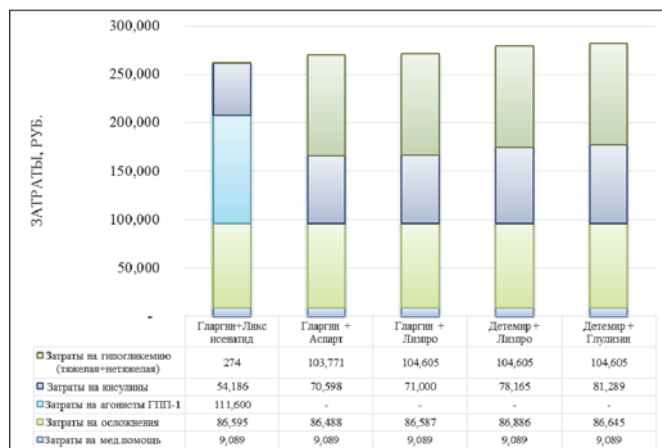


Рис. 5. ПЗ (руб./пациент) на стратегии на 2 года

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 2 года)

Стратегия	Прямые затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффекта	ICER (руб.)
Гларгин + Ликсисенатид	261 743	90 607	69,75	0,06	1 446 521,21
Гларгин + Глулизин	171 136	-	69,69	-	-
Гларгин + Ликсисенатид	261 743	-	69,75	0,06	Доминировала (выгоднее)
Детемир + Аспарт	277 356	15 613	69,69	-	-

Таблица 10

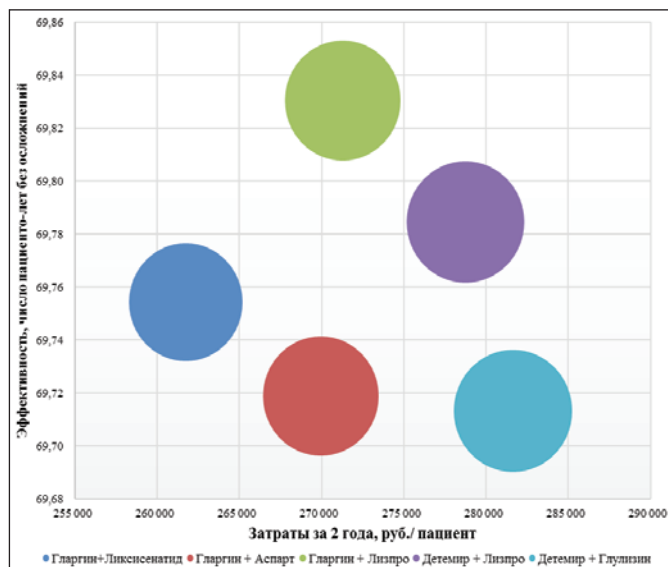


Рис. 6. Соотношение затрат и эффективности (горизонт 2 года)

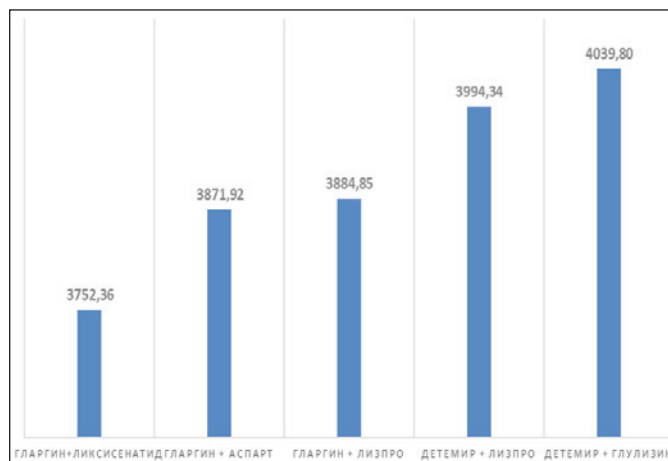


Рис. 7. Показатель CER (руб.) в группах сравнения (горизонт моделирования 2 года)

лизин). При рассмотрении в качестве критерия эффективности количества пациенто-лет без осложнений на горизонте моделирования 2 года все стратегии показали результаты, статистически не отличающиеся друг от друга. Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина также было схоже во всех схемах сравнения. При этом схема гларгин+ликсисенатид была наименее затратна.

Графическое представление итогов анализа «затраты-эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 6. При горизонте моделирования 2 года затраты на гларгин+ликсисенатид были наименьшими и эта стратегия доминировала все остальные, исключением варианта гларгин+лизпро. Коэффициент CER был наименьшим (схема более экономична) для гларгин+ликсисенатид (рис. 7), далее — в порядке возрастания — гларгин+аспарт, гларгин+лизпро, детемир+лизпро и детемир+глулизин

С целью выявления, какая из стратегий лечения является наиболее предпочтительной с экономической точки зрения, проводили расчет коэффициента ICER (табл. 11).

При расширении горизонта моделирования до 5 лет при рассмотрении схем терапии комбинациями гларгин+ликсисенатид и остальными (гларгин+аспарт, детемир+глулизин, а также детемир+лизпро) последние являлись более дорогостоящими и при этом менее эффективными. Схема гларгин+лизпро давала прирост эффекта в сравнении с гларгин+ликсисенатид, но при этом стоила дороже.

Таким образом, можно считать, что применение при СД 2 типа схемы терапии гларгин+ликсисенатид экономически целесообразно в сравнении со стратегиями гларгин+аспарт, детемир+глулизин, а также детемир+лизпро с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Переход со стратегии гларгин+лизпро на схему гларгин+ликсисенатид не может

Таблица 11

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 5 лет)

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффект.	ICER
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17	0,22	доминировал
Гларгин + Аспарт	796 394	19 912	111,94		–
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17		
Гларгин + Лизпро	798 087	21 606	112,78	0,62	34 985
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17	0,35	доминировал
Детемир + Лизпро	819 511	43 029	111,82		
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17	0,27	доминировал
Детемир + Глулизин	825 981	49 499	111,90		

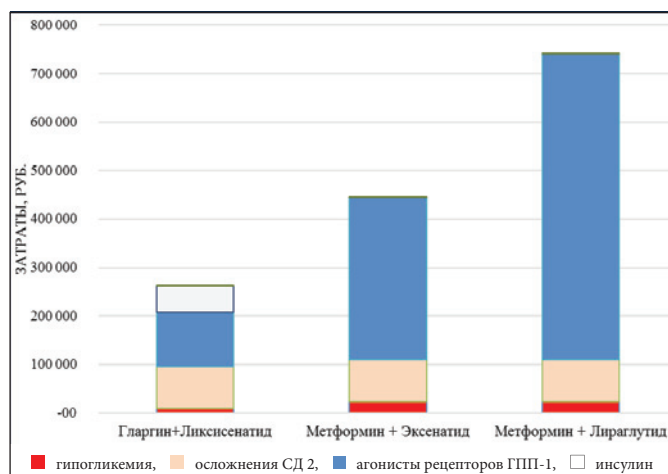


Рис. 8. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 2 года

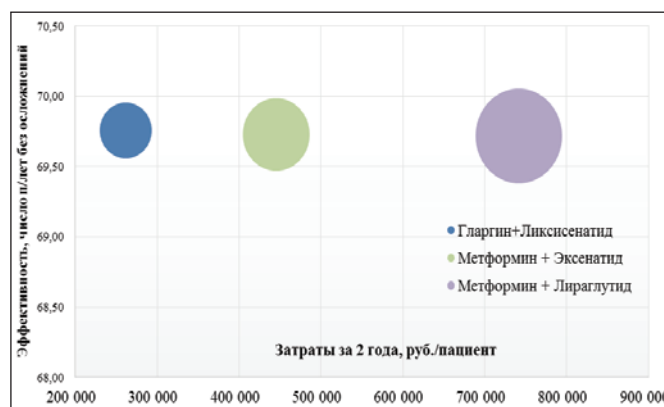


Рис. 9. Соотношение затрат и показателя эффективности «число п/лет без осложнений» (горизонт 2 года)

Таблица 12

Результаты анализа влияния на бюджет

Стратегия терапии	Суммарные затраты (руб./пац./год) (горизонт 5 лет)	Экономия затрат/пациент/год (руб.)	Число дополнительно пролеченных пациентов на сэкономленные средства (n)	Число пациентов, которых нужно пролечить, чтобы на сэкономленные средства пролечить дополнительного пациента (n)
Гларгин + Ликсисенатид	155 296	–	–	–
Гларгин + Аспарт	159 279	3 982	0,03	40
Гларгин + Лизпро	159 617	4 321	0,03	36
Детемир + Лизпро	163 902	8 606	0,06	18
Детемир + Глулизин	165 196	9 900	0,06	16

считаться экономически обоснованным, поскольку не приносит выгод, в том числе экономических.

Сравнение схемы терапии гларгин+ликсисенатид со схемами метформин+эксенатид, метформин+лираглутид выявило следующее: на рис. 8 представлены результаты экономического анализа моделей.

При горизонте моделирования 2 года наибольшие ПЗ были при применении комбинации метформин+лираглутид — 741 531 руб. Использование стратегии гларгин+ликсисенатид понижает суммарные затраты на 65%.

Графическое представление итогов анализа «затраты — эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 9.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности при горизонте моделирования 2 года схема гларгин+ликсисенатид была более экономичной в сравнении с метформин+эксенатид и метформин+лираглутид.

Был проведен анализ влияния на бюджет здравоохранения внедрения стратегии гларгин+ликсисенатид и установлено, что дополнительных расходов в этом случае не потребуется (табл. 12).

Смена терапии на гларгин+ликсисенатид сопровождается экономией затрат от 3 982 до 9 900 руб./пациент/год, на эти средства можно дополнительно проле-

чить от 0,03 до 0,06 пациент/год без дополнительных затрат системы здравоохранения. При этом для того, чтобы дополнительно пролечить схемой гларгин+ликсисенатид одного пациента в год необходимо чтобы в группе от 16 до 40, получающих различные инсулины, терапия была изменена на эту комбинацию в случае, если это возможно по медицинским показаниям.

Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях была проведена клинко-экономическая оценка ликсисенатид — агониста рецепторов ГПП-1 в комбинации с инсулином гларгин в сравнение с широким кругом режимов инсулинотерапии. Основой клинко-экономической оценки послужила разработанная и валидированная ранее модель СД 2 типа, описывающая взаимосвязь изменения во времени уровня гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, артериального давления, массы тела и др. и частоты осложнений СД. Эффективность сравниваемых режимов терапии выражалась в снижении гликированного гемоглобина и других параметров и была получена по результатам РКИ. К прямым медицинским затратам относили: затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа, затраты на инсулинотерапию, затраты на

агонисты ГПП-1, ПССП, затраты на терапию гипогликемии и лечение и реабилитацию при осложнениях СД (нефропатия, ретинопатия, кардиоваскулярные осложнения и др.). В качестве критерия эффективности рассматривали число пациенто-лет без осложнений.

Установлено, что суммарные прямые медицинские затраты на гларгин+ликсисенатид ниже всех для других рассматриваемых режимов инсулинотерапии за исключением гларгин+глулизин. Тем не менее, комбинация гларгина с ликсисенатидом обладает лучшим профилем безопасности с точки зрения вероятности гипогликемических событий. В сравнении с другими режимами инсулинотерапии гларгин+ликсисенатид позволяет продемонстрировать потенциальную экономию затрат бюджета здравоохранения.

Выводы

- 1) Комбинация гларгин+ликсисенатид является экономически обоснованной стратегией лечения при СД 2 типа в сравнении с различными рассмотренными режимами инсулинотерапии.
- 2) Применение комбинации гларгин+ликсисенатид у пациентов с СД 2 типа, получающих инсулин, позволяет добиться потенциальной экономии затрат системы здравоохранения.
- 3) Применение комбинации гларгин+ликсисенатид у больных, которым показаны агонисты рецепторов ГПП-1, приводит к экономии бюджета в сравнении с комбинацией метформина с другими агонистами рецепторов ГПП-1.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и соавт. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015;(1):5-23.
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В. Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2016. — №1:30-43.
3. Инструкция по применению препарата Ликсумия*
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Ред. И.И.Дедов, М.В.Шестакова. 7-й выпуск // Сахарный диабет. 2015;18(1S): 1-112.
5. Giorgino F, Bonadonna R.C., Gentile S., Vettor R. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of lixisenatide and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists // Diabetes Metab Res Rev. — 2016;-32(1):51-59.
6. Rosenstock J., Raccach D., Korányi L. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // Diabetes Care. — 2013;36(10):2945-2951.
7. Kapitza C., Forst T., Coester H.V. et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin // Diabetes Obes Metab. — 2013;15(7):642-649.
8. Ahren B., Gautier J.F., Berria R. et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16:861—868.
9. Charbonnel B., Bertolini M., Tinahones F. et al. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // J Diabetes Compl. — 2014;28(6):880-886.
10. Raccach D., Lin J., Wang E. et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials // J Diabetes Compl. — 2014;28(1):40-44.
11. Meier J., Rosenstock J., Hincelin-M'ery A. et al. Contrasting effects of Lixisenatide and Liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 Diabetes on optimized Insulin Glargine with or without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial // Diabetes Care. — 2015; 38(7):1263-1273.
12. Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курьев А.А. и соавт. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза. // Фармакоэкономика. — 2013;6(2):24-31.
13. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A. et al. 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;47(10):1747-1759.
14. Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model // Diabetes technology & therapeutics. — 2006;8(2):219-236.
15. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. общие положения» Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
16. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.:Медицина, 2005. — 352с.
17. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216p.
18. Kirk J., Craven T., Lipkin E. et al. Longitudinal changes in dietary fat intake and associated changes in cardiovascular risk factors in adults with type 2 diabetes: The ACCORD trial // Diabetes Res Clin Pract. — 2013;100(1): 61—68.
19. Khunti K., Alsifri S., Aronson R., et al. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: the HAT study. Diabetologia 2014; 57 Suppl: S201-202.
20. Malek R., Ajili F., Assaad-Khalil S.H., et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification // Diabetes Metab. 2015;41(3):223-230.
21. Постановление Правительства России от 19 декабря 2015 г. №1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов» <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71189846/> Дата обращения: 23.01.16.
22. Электронный ресурс http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (дата обращения 03.01.2016).
23. ATC/DDD Index 2015. — http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения: 30.12.2015).
24. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // Diabetologia 2008; 51(3):408—416.
25. Swinnen S.G., Dain M.P., Aronson R. et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes. Care 2010; 33(6): 1176—1178.
26. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа — экономические аспекты. // Качественная клиническая практика. — 2014. — №1. — С.3-13.
27. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. // Качественная клиническая практика. — 2012. — № 2. — С.4-11.
28. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения к ресурсу 11 января 2016 г.
29. <http://medlux.ru> дата обращения 11 января 2016 г.