

Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе

Дьяков И. Н.¹, Зырянов С. К.²

¹ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация. Проблема эффективного контроля сахарного диабета (СД) является актуальной, в том числе и с точки зрения оптимального расходования ресурсов здравоохранения. Современные аналоги инсулина второго поколения и препараты на их основе улучшают компенсацию СД без выраженных нежелательных лекарственных реакций, прежде всего, без гипогликемий. Экономические сравнительные аспекты применения этих препаратов в отечественных условиях изучались ранее, однако в последнее время произошли как изменения цен на препараты, так и появились новые данные по клинической эффективности. *Материал и методы.* На основе опубликованных данных клинических исследований проведена сравнительная экономическая оценка применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300 ЕД/мл), инсулина деглудек (иДег), инсулина деглудек/инсулин аспарт (иДегАсп) в отечественных условиях как для «наивных» пациентов, так и для получавших инсулинотерапию ранее. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}) менее 7 %. Использовались данные как прямых сравнений эффективности в клинических исследованиях, так и данные непрямых сравнений с расчётом отношения шансов (OR) получения клинического эффекта. С помощью моделирования определены прямые (расходы на лекарства и лечение сердечно-сосудистых осложнений) и непрямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также непрямые немедицинские (потери ВВП) затраты. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. *Результаты.* При СД 1 иГла 300 ЕД/мл при сопоставимой эффективности с иДег может давать экономию до 20 % в расходах на препараты и до 10 % по общим прямым медицинским расходам. При СД 2 иГла 300 ЕД/мл как у «наивных» больных, так и у тех, кто получал ранее инсулин, может принести экономию от 10 до 23 % в сравнении с иДег и иДегАсп. При рассмотрении варианта иГла 300 ЕД/мл + прандиальный инсулин эффективность равна иДегАсп, но иГла 300 ЕД/мл экономичнее. У больных СД 2 пожилого возраста и с почечной недостаточностью иГла 300 ЕД/мл эффективнее и экономичнее, чем иДег. *Заключение.* Эффективный контроль СД обоих типов с помощью современных аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе является экономически выгодным с позиции государства вследствие уменьшения расходов на предупреждаемые осложнения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет; фармакоэкономика; инсулин гларгин 300 ЕД/мл; инсулин деглудек; инсулин деглудек / инсулин аспарт

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-4-15>

Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base

Dyakov IN¹, Zyryanov SK²

¹ — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Moscow, Russia

² — RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. Effective control of Diabetes Mellitus (DM) is an actual task from clinical and economic points of view. The second generation insulin analogs increase level of DM compensation without hypoglycemia. The economic aspects of their usage have been evaluated early, but it is still actual due to changes in prices and new data about clinical efficacy were published. *Materials and methods:* Clinical-economic comparison of insulin glargine 300 U/ml (iGla 300), insulin degludec (iDeg) and insulin degludec/insulin aspart (iDegAsp) in the Russian conditions has been performed in naïve patients' group as well as in the group of patients with previous insulintherapy. Number of patients with HbA_{1c} <7 % was chosen as efficacy criterion. Direct and indirect costs (medications, treatment of CV-complications, GDP loses etc.) were indicated and calculated based on the constructed model. *Results:* iGla 300 can give an economy till 20 % for medication cost and till 10 % for direct medical expenditures in compare with iDeg in DM Type 1. For both patients' groups iGla 300 can save 10-23 % of sources in compare with iGed and iDegAsp in DM Type 2. In DM2T iGla 300 had more efficacy and less cost in compare with iDeg in elderly patients with renal insufficiency. *Conclusion:* An effective control of DM with modern insulins is profitable from government position of payment due to decreasing expenditures for complications treatment.

Keywords: Diabetes mellitus; pharmacoeconomics; insulin glargine 300 U/ml; insulin degludec; insulin degludec / insulin aspart

For citation:

Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-4-15>

Введение

В настоящее время, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, число больных сахарным диабетом в мире достигло 425 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2 типа (СД 2) [1]. При этом распространённость его составляет до 8,5 % в различных странах. В Российской Федерации распространённость СД 2 определена в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NATION — 5,4 %, что при экстраполяции на количество населения в возрасте от 20 до 79 лет означает, что численность пациентов с СД 2 в нашей стране не менее 6 млн человек [2]. Затраты на эффективный контроль СД 2 намного меньше, чем на больного с неадекватным контролем диабета. Существенные потери несёт государство из-за недополучения внутреннего валового продукта вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности [3]. Действующие международные и отечественные руководства по лечению СД рекомендуют подход к фармакотерапии, направленный на достижение не только индивидуальной цели лечения, но и уменьшения побочных эффектов применения лекарственных препаратов, в первую очередь гипогликемий [4]. В ряде стран с развитыми системами оказания медицинской помощи достигнуты определённые успехи в уменьшении числа макрососудистых осложнений СД 2 [5]. Связано это не в последнюю очередь с внедрением новых технологий лечения, к числу которых можно отнести применение аналогов инсулина [6].

Целесообразно рассматривать два поколения аналогов инсулина: инсулины гларгин в концентрации 100 ЕД/мл (иГла 100 ЕД/мл) и детемир относятся к первому поколению; к препаратам второго поколения следует отнести инсулин гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300 ЕД/мл) (Туджео СолоСтар, «Санofi-авентис Восток», Россия) и инсулин деглудек (иДег) (Тресиба ФлексТач, «Ново Нордиск», Дания). К препаратам на основе аналогов инсулина 2 поколения следует отнести комбинированное средство — инсулин деглудек / инсулин аспарт (иДегАсп) (Райзодег, «Ново Нордиск», Дания). Как известно, иГла 300 ЕД/мл отличается от своего предшественника лучшей переносимостью, сохранением эффекта после перевода с иГла 100 ЕД/мл, при этом стоимость лечения сокращается, что продемонстрировано в исследованиях реальной практики назначений в нашей стране [7]. Безопасность иГла 300 ЕД/мл, как и инсулина деглудек (иДег), в сравнении с иГла 100 ЕД/мл, оцененная прежде всего по числу гипогликемических состояний, доказана как в клинических испытаниях, так и в реальной практике [8—12]. Комбинация базального и прандиального аналогов инсулина в иДегАсп позволила существенным образом оптимизировать лечение СД 2, поскольку части больных требуется базал плюс терапия; в последнее

время всё чаще говорится об успешном его применении при СД 1 [13, 14].

Сравнительная фармакоэкономическая оценка иДег и иГла 300 ЕД/мл была сделана ранее [15, 16]. Однако за последнее время произошли изменения в стоимости препаратов, кроме того, затраты на контроль СД 2 с помощью иГла 300 ЕД/мл в сравнении с иДегАсп в условиях отечественного здравоохранения не подсчитывались.

Цель: провести комплексную сравнительную фармакоэкономическую экспертизу применения иГла 300 ЕД/мл с иДег 100 ЕД/мл, иДегАсп для контроля СД в условиях отечественного здравоохранения, принимая во внимание прямые медицинские расходы, базирующуюся на данных сравнительных клинических исследований, а также на результатах непрямых сравнений эффективности.

Задачи, которые решались в процессе экспертизы:

- Поиск литературы с целью изучения и сравнения клинической эффективности иГла 300 ЕД/мл и иДег для контроля СД 1, иГла 300 ЕД/мл с иДег, иДегАсп для контроля СД 2.
- Сравнение клинико-экономического эффекта иГла 300 ЕД/мл, иДег, иДегАсп.
- Оценка нагрузки на бюджет здравоохранения и бремя заболевания при применении сравниваемых препаратов.

Материалы и методы

Использованы материалы опубликованных клинических данных по контролю заболевания, оценённому по количеству больных, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В анализ брались прямые (англ., Head-to-Head) сравнительные исследования, в случае отсутствия таковых проводилось не прямое сравнение через общего компаратора — иГла 100 ЕД/мл по общеизвестным правилам [17, 18]. Рассчитывали отношение шансов (англ., Odds Ratio; OR) получения клинического эффекта по контролю СД [19] по следующему алгоритму:

Определяли OR для сравнения иГла 300 ЕД/мл — иГла 100 ЕД/мл;

Определяли OR для сравнения иГла 300 ЕД/мл с иДег, с иДегАсп по формуле:

$$OR = (A \times D) / (B \times C)$$

где: OR — отношение шансов;

A — частота достижения целевого уровня HbA_{1c} для одного препарата;

C — частота достижения целевого уровня HbA_{1c} для препарата сравнения;

B — частота недостижения целевого уровня HbA_{1c} для одного препарата;

D — частота недостижения целевого уровня HbA_{1c} для препарата сравнения.

При этом использовалась стандартная четырёх-полосная таблица (табл. 1)

Таблица 1

Матрица четырёхполосной таблицы для расчётов OR

Table 1

Matrix table for Odds Ratio calculation

Препараты Drugs	Достижение целевого уров- ня HbA _{1c} (n, %) Reaching the target level of HbA _{1c} (n, %)	Недостижение целевого уров- ня HbA _{1c} (n, %) Failure to achieve the target level of HbA _{1c} (n, %)	Всего Total
Препарат 1	A	B	A+B
Препарат 2	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	

95% доверительный интервал (ДИ) для рассчитанного OR определяли по формулам:

для верхней границы — $e^{\ln(OR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$

для нижней границы — $e^{\ln(OR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$

Отдельно рассматривались данные по пациентам, ранее не получавшим (группа 1) и получавшим инсулинотерапию (группа 2) для СД 2, а также для отдельных категорий больных (пожилые с почечной недостаточностью).

Исследования, отобранные для анализа, представлены в таблице 2.

Цены на сравниваемые препараты по государственному реестру предельных отпускных цен [29] с учётом средней оптовой надбавки [30] и НДС представлены в таблице 3.

При статистически достоверной разнице в вычисленной эффективности препаратов определяли параметр «стоимость—эффект» (CER — Cost Effective Ratio) по формуле [19]:

$$CER = \text{Direct Cost} \div \text{Effect}$$

где: CER — параметр «стоимость—эффект»;

Direct Cost — прямые медицинские лекарственные расходы;

Effect — эффективность, выраженная в количестве больных (%), у которых достигнут целевой уровень HbA_{1c}.

В случае, если статистически значимой разницы между эффектом сравниваемых препаратов нет, применялся анализ «минимизации стоимости» по формуле:

$$CMA = \text{Cost}_1 - \text{Cost}_2$$

где: CMA = разница в стоимости;

Cost1 — стоимость более затратной технологии;

Cost2 — стоимость менее затратной технологии.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2, согласно данным отечественного эпидисследования ФОРСАЙТ-СД 2 [31] (табл. 4).

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ [32] (табл. 5). Средневзвешенные затраты на лечение острого инфаркта миокарда рассчитаны как 109 087,80 руб. Размер базовой ставки на один законченный случай лечения в круглосуточном стационаре согласно ПГГ на 2020 г. составляет 34 713,70 руб. [33].

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение целевого уровня HbA_{1c} позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [34]. Так, ожидается снижение частоты всех ССС на 29 % (95 % ДИ 0,51-0,98), инсульта — на 32 % (95 % ДИ 0,46-0,99).

Помимо прямых затрат на лекарственную терапию и лечение обострений учитывали также косвенные затраты, ассоциированные с оплатой временной нетрудоспособности и недополученным объёмом ВВП в результате временной нетрудоспособности. Частота летальных исходов при СД 2, по данным эпидисследования ФОРСАЙТ-СД 2, составляет 40,6 на 100 000 больных, или 0,0406 %. При оценке затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали среднемесячную начисленную заработную плату за 2019 г. в 47 867,00 руб. [35]. В этом случае среднедневная заработная плата составит 1 595,57 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100 % размере.

При оценке объёма недополученного ВВП учитывали, что в 2019 г. он был 110 046,10 млрд руб. Численность занятого населения России в 2019 г. составила 71 933,08 тыс. человек (49,01 %) при общей численности населения 146 764,70 тыс. человек. Исходя из этого ВВП на душу трудоспособного населения в 2019 г. составил 1 529 839,94 руб. за год или 4 191,34 руб. за календарный день. При этом учитывали среднюю длительность нетрудоспособности при различных сердечно-сосудистых событиях: инфаркт миокарда — 122 дня, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность — по 15 дней, артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма — по 8 дней.

Финальное значение суммарных затрат рассчитывали, учитывая:

- прямые затраты на сравниваемые препараты и лечение сердечно-сосудистых событий (прямые медицинские затраты);
- косвенные затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты) и затраты, ассоциированные с недополученным ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

Таблица 2

Исследования, отобранные для анализа

Table 2

Studies selected for analysis

№	Описание, источник Description, source	Общее число больных (n) Total number of patients (n)	Больные, достигшие целевого уровня HbA _{1c} (n) Patients reached the target level of HbA _{1c} (n)	Дозы (средние, ЕД/сут) Doses (average, U / day)
Сахарный диабет 1 типа				
1	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл [20] *	иГла 100 ЕД/мл 275	41	Базал — 28,0 Болюс — 23,1**
		иГла 300 ЕД/мл 274	46	Базал — 32,9 Болюс — 23,8**
2	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДег [21, 22] *	иГла 100 ЕД/мл 1503	379	Базал — 36 Болюс — 29**
		иДег 1996	499	Базал — 39 [22] Болюс — 31**
Сахарный диабет 2 типа				
3	Сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДег наивные [23]	иГла 300 ЕД/мл 462	225	50,5
		иДег 462	206	39,2
4	Сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДег наивные старше 60 лет СКФ 60 <90 мг/мл/1,73 м ² [24]	иГла 300 ЕД/мл 172	95	32,9***
		иДег 193	85	29,4***
5	Сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДег наивные старше 60 лет СКФ <60 мг/мл/1,73 м ² [24]	иГла 300 ЕД/мл 47	22	32,9***
		иДег 49	20	24,5
6	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл после инсулина [8]	иГла 100 ЕД/мл 400	164	94
		иГла 300 ЕД/мл 404	160	103
7	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл наивные [10]	иГла 100 ЕД/мл 430	181	52
		иГла 300 ЕД/мл 432	186	59,4
8	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДег после инсулина [25]	иГла 100 ЕД/мл 229	101	49,26
		иДег 226	92	48,78
9	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДегАсп наивные [26]	иГла 100 ЕД/мл 147	37	29
		иДегАсп 149	64	28
10	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДегАсп после инсулина [27]	иГла 100 ЕД/мл 233	85	60
		иДегАсп 230	92	60
11	Сравнение иГла 100 ЕД/мл + иАсп и иГла 300 ЕД/мл + иАсп [27]	иГла 100 ЕД/мл + иАсп 176	120	Базал — 34,4 Болюс — 33,4
		иГла 300 ЕД/мл + иАсп 176	120	Базал — 35,0 Болюс — 33,2
12	Сравнение иГла 100 ЕД/мл + иАсп и иДег Асп [28]	иГла 100 ЕД/мл + иАсп 241	120	Базал — 58,6 Болюс — 21,34
		иДегАсп 239	100	70,90

Примечания: * — Базис-болюсная терапия; ** — Расчётные дозировки на массу тела 70 кг, доза иГла 300 ЕД/мл 0,47 ЕД/сут, доза иДег 0,42 ЕД/сут; *** — Расчётные дозировки на массу тела 70 кг, доза иГла 300 ЕД/мл 0,47 ЕД/сут, доза иДег 0,35 ЕД/сут

Notes: * — Basal bolus therapy; ** — Calculated dosages per body weight 70 kg, iGla dose 300 U/ml 0.47 U/day, iDeg dose 0.42 U/day; *** — Calculated dosages per body weight 70 kg, iGla dose 300 U/ml 0.47 U/ day, iDeg dose 0.35 U/day.

Стоимости препаратов, использованные в анализе

Table 3

Drug costs used in the analysis

МНН INN	Торговое наименование, форма выпуска, производитель Trade name, release form, manufacturer	Стоимость упаковки по ГРЛС* (руб.) The cost of packaging for GRLS* (rub.)	Стоимость упаковки с ТН и НДС** (руб.) The cost of pack- aging with a TM and VAT** (rub.)	Стои- мость ЕД (руб.) Unit cost (rub.)
Инсулин гларгин (300 ЕД/мл)	Туджео СолоСтар, раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл, 1,5 мл — картриджи в шприц-ручках СолоСтар® (3), Санофи-авентис Восток, Россия	2 343,14	2 875,5	2,13
	Туджео СолоСтар, раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл, 1,5 мл — картриджи в шприц-ручках СолоСтар® (5), Санофи-авентис Восток, Россия	3 905,48	4 802,96	2,13
Инсулин дегludeк	Тресиба ФлексТач, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи в шприц-ручках (5), Ново Нордиск, Дания	3 762,43	4 631,18	3,09
Инсулин дегludeк / инсулин аспарт	Райзодег ФлексТач, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи (5) / картридж в шприц- ручке ФлексТач®, Ново Нордиск, Дания	2 628,69	3 235,65	2,16
Инсулин аспарт	Новорапид ФлексПен, раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи в шприц-ручках (5), Ново Нордиск, Россия	1 606,88	1 976,14	1,32

Примечания: * — ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; ** — НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — регулируемая оптовая надбавка; МНН — международное непатентованное наименование

Notes: * — GRLS — The State Register of maximum manufacturers' prices; ** — VAT — value added tax; TM — regulated wholesaler's mark-up; INN — international nonproprietary name

Частота сердечно-сосудистых заболеваний
при сахарном диабете 2 типа [31]

Таблица 4

Frequency of cardiovascular diseases
in Diabetes Mellitus Type 2 [31]

Table 4

Сердечно-сосудистое заболевание Cardiovascular disease	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %
Артериальная гипертензия	69,10
Нарушения сердечного ритма	29,40
Стенокардия	27,30
Хроническая сердечная недостаточность	16,30
Инфаркт миокарда	10,20
Инсульт	7,00

Результаты

Полученные данные в большинстве рассмотренных случаев подтверждают клиническую идентичность иГла 300 ЕД/мл и иДег (табл. 6). Так, не прямое сравнение при СД 1 базис-болюсной терапии обоими аналогами инсулина с инсулином аспарт (иАсп) даёт практически равные результаты. При этом нет

существенных различий в дозировках базальных аналогов инсулина: в наших расчётах использована дозировка иДег 39 ЕД/сут [22]. При этом рассчитана эквивалентная доза иГла 300 ЕД/мл, т. е. которая может дать такой же эффект, как и доза иГла 100 ЕД/мл в сравнительном исследовании с иДег. Каким образом она рассчитана? В исследовании [20] эффективность иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл была равная, но дозировки при этом были 28,0 ЕД и 32,9 ЕД, соответственно, следовательно соотношение дозировок для достижения одинакового эффекта иГла 300 ЕД/мл и иГла 100 ЕД/мл составляет 1,175 (32,9/28,0). Поэтому расчётная эквивалентная доза иГла 300 ЕД/мл для получения равного эффекта с иДег составит 42,3 ЕД/сут (36 ЕД иГла 100 ЕД/мл × 1,175). При этом дозировки прандиального инсулина не изменяются.

При СД 2 единственное прямое сравнение иГла 300 ЕД/мл с иДег у больных, не получавших ранее инсулина, было сделано в открытом рандомизированном исследовании BRIGTH, (регистрационный номер NCT02738151, 158 центров, 16 стран) [25]. В двух параллельных группах принимали участие взрослые пациенты с СД 2 ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ и $\leq 10,5\%$), не контролируемом пероральными препаратами. В двух примерно равных по числу участников группах — инсулин гларгин 300 ЕД/мл ($n = 466$) и инсулин дегludeк 100 ЕД/мл ($n = 463$), популяция ИТТ 924

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ [32]

Table 5

Treatment cost of CVD exacerbations based on DRG rates [32]

Заболевание Disease	КСГ DRG		Коэф- фициент затрат Cost ratio	Стоимость закон- ченного случая, руб. The cost of the com- pleted case, rub.	Среднее значение сто- имости, руб. Average cost, rub.
Инфаркт миокарда	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	75 675,87
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	120 803,676	
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	120 225,11
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	73 245,907	
	st25.006	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 2)	3,97	137 813,389	
	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	149 616,047	
Нарушения сердечного ритма	st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1)	1,12	38 879,344	54 326,94
	t13.005	Нарушения ритма и проводимости (уровень 2)	2,01	69 774,537	
Инсульт	st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	97 892,634	112 559,17
	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	87 478,524	
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	108 306,744	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	156 558,787	
Стенокардия	st27.006	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	58 232,23
	st27.007	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	1,7	59 013,29	
	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
Артериальная гипертензия	st27.005	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,7	24 299,59	37 143,66
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
ХСН	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	41 916,79
	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	
	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	53 459,098	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
Реабилитация после ИМ	Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 «Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)»			64 164,40	
Реабилитация после инсульта	Оказание медицинской помощи по тарифам КСГ 341-344 «Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3—6 баллов по ШРМ)» — среднее значение КЗ			119 105,17	

человек, были получены одинаковые результаты по контролю СД 2 (по числу больных, достигших целевых уровней HbA_{1c}) (табл. 6). Расчётный параметр OR для иДег — иГла 300 ЕД/мл был 1,19 (ДИ 0,91; 1,54). Дополнительный анализ у пожилых больных с почечной недостаточностью при клиренсе креатинина $60 < 90$ мг/мл/ $1,73$ м² показал достоверное преимущество иГла 300 ЕД/мл перед иДег по контролю СД 2.

В результате ряда не прямых сравнений клинической эффективности иГла 300 ЕД/мл с иДег и иДегАсп, проведённых через общего компаратора — иГла — и основанного на вычислении OR исходя из соотношения числа пациентов, достигших/не достигших целевого уровня HbA_{1c} в течение 24 недель наблюдения (табл. 2), были получены следующие результаты (табл. 6).

Не выявлено существенных различий между эффектами иГла 300 ЕД/мл и иДег по контролю СД 2, но суточные дозы для достижения эффекта были различны. Ожидаемо иДегАсп был эффективнее иГла 300 ЕД/мл, применявшегося без прандиального инсулина, у «наивных» пациентов. При этом стоит обратить внимание, что дозы иГла 300 ЕД/мл рассчитаны как эквивалентные иГла 100 ЕД/мл по принципу, описанному выше, на основании прямого исследования [8]. В случае комбинированной терапии иГла 300 ЕД/мл с иАсп у лиц, получавших другие инсулины ранее, различия в эффекте с иДегАсп исчезали.

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и не прямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД (табл. 7). Прежде всего такой результат получается при снижении расходов при таких осложнениях, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 8 представлены прямые медицинские (прямые) и немедицинские (непрямые) — оплата листов нетрудоспособности, потери ВВП — затраты (расходы) в расчёте на 1 пациента для лечения в течение 26 недель применения рассматриваемых препаратов с учётом их сравнительной эффективности. Расчёты свидетельствуют о том, что в целом иГла 300 ЕД/мл показывает приемлемые экономические результаты, несмотря на то, что стоимость 1 ЕД (утилитарная стоимость) у него сопоставима с иДегАсп и общая стоимость одного введения при базис-болюсной терапии с иАсп будет выше фиксированной комбинации иДегАсп (табл. 3).

В отношении прямых лекарственных расходов в большинстве случаев применялся СМА, только в одном варианте (не прямое сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДегАсп) рассчитан параметр CER, который оказался предпочтительнее для иДегАсп. Однако при моделировании равных условий лечения — добавление к иГла 300 ЕД/мл прандиального иАсп — различия в эффективности рассматриваемых технологий контроля СД 2 закономерно исчезали, а СМА показывал экономические преимущества иГла 300 ЕД/мл

(не менее, чем на 23 %). При СД 1 базис-болюсный режим с иГла 300 ЕД/мл оказался менее затратным в сравнении с иДег (прямые медицинские расходы ожидаются на 10 % ниже в расчёте на рассматриваемый горизонт лечения).

При СД 2, как уже отмечалось выше, иГла 300 ЕД/мл в рассмотренных дозировках, определённых в исследованиях и высчитанных по общепринятой методике, демонстрирует необходимость меньших прямых лекарственных расходов на контроль заболевания как у пациентов, только начинающих инсулинотерапию, так и у тех, кто переводится врачом на этот препарат после неэффективного лечения другим инсулином (табл. 8). Так, в сравнении с иДег расходы ожидаются меньше на 10—24 %, в сравнении с иДегАсп — на 16—23 % на расчётный горизонт лечения. Особое внимание следует уделить анализу больных старше 60 лет с почечной недостаточностью (табл. 9). В случае снижения СКФ в пределах $60 < 90$ мг/мл/ $1,73$ м² иГла 300 ЕД/мл достоверно эффективнее контролировал СД 2 в сравнении с иДег ($p < 0,05$) при существенно лучших экономических параметрах, что отразилось как на меньших прямых затратах (на 22,6 %), так и параметре CER (21 372 руб. и 34 568 руб., соответственно, меньше на 38,3 %). При более тяжёлой почечной недостаточности при отсутствии значимых различий в эффективности иГла 300 ЕД/мл и иДег прямые медицинские расходы практически не различались.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГла 300 ЕД/мл перед препаратами иДег и иДегАсп. В качестве примера приводим результаты анализа чувствительности при изменении цен на иГла 300 ЕД/мл и иДег у «наивных» больных (табл. 10). Он демонстрирует, что при увеличении цены на иГла 300 ЕД/мл на 10 % или снижении цены на иДег на 10 % результаты сохраняют актуальность (табл. 10).

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный как на прямых, так и не прямых сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов Перечня ЖНВЛП иГла 300 ЕД/мл и препаратов иДег и иДегАсп, показал экономические преимущества эффективного контроля СД с помощью этих современных средств лечения СД 1 (базис-болюсный режим) и СД 2 (моноинсулинотерапия и базал+). В ряду рассмотренных препаратов иГла 300 ЕД/мл продемонстрировал экономические преимущества. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в котором бы можно было сравнить эти препараты в реальных отечественных услови-

Таблица 6

Результаты сравнения клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином деглудек и инсулином деглудек+инсулин аспарт с указанием дозировок

Table 6

Results of insulin glargine 300 U/ml clinical efficacy comparison with insulin degludec and insulin degludec+insulin aspart with dosages indication

Препараты сравнения Compared drugs		Направление сравнения препаратов Direction of drug comparison	Группа 1			Группа 2		
Препарат №1 Drug 1	Препарат №2 Drug 2		OR	95 % ДИ 95% CI	Дозы* препарат 1/ препарат 2 (ЕД/сут) Doses* drug 1 / drug 2 (U / day)	OR	95 % ДИ 95% CI	Дозы* (ЕД/сут) Doses* (U / day)
Сахарный диабет 1 типа								
иГла 100 + иАсп	иГла 300 + иАсп	№1→№2				1,15	(0,73; 1,82)	28,0/32,9 23,1/23,8**
иДег + иАсп	иГла 100 + иАсп	№1→№2				0,99	(0,85; 1,16)	39/36 31/29**
иГла 300 + иАсп	иДег + иАсп	№1→№2				1,16	(0,72; 1,88)	42,3/39 29/31**
Сахарный диабет 2 типа								
иГла 100	иГла 300	№1→№2				0,94	(0,71;1,25)	94/103
иГла 100	иДег	№1→№2				1,15	(0,79;1,67)	49,3/48,8
иГла 300	иДег	№1→№2	1,18	(0,91;1,54)	50,5/39,2	1,08	(0,68;1,73)	53,9/48,8
Больные старше 60 лет СКФ <90 мг/мл/ 1,73 м ² иГла 300	иДег	№1→№2	1,48	(1,04;2,12)	32,9/22,4			
Больные старше 60 лет СКФ <60 мг/мл/1,73 м ² иГла 300	иДег	№1→№2	1,14	(0,62;2,11)	32,9/24,5			
иГла 100	иДегАсп	№1→№2	0,45	(0,27;0,74)	29/28	0,86	(0,59;1,25)	60/60
иГла 300	иДегАсп	№1→№2	0,47	(0,26;0,83)	33,1/28	0,81	(0,51;1,29)	65,7/60
иГла 100 + иАсп	иГла 300 + иАсп	№1→№2				1,00	(0,64;1,57)	34,43/35,0 33,41/33,29**
иГла 100 + иАсп	иДегАсп	№1→№2				1,38	(0,96;1,98)	58,06/70,90 21,34**/
иГла 300 + иАсп	иДегАсп	№1→№2				1,38	(0,78;2,46)	58,06/70,90 21,34**/

Примечания: * — Дозировки иГла 300 представлены как эквивалентные иГла 100 ЕД; ** — дозы иАсп; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; иГла — инсулин гларгин; иДег — инсулин деглудек; иАсп — инсулин аспарт; иДегАсп — инсулин деглудек / инсулин аспарт.

Notes: * — Dosages of iGla 300 are presented as equipotent to iGla 100 U; ** — iAsp dose; OR — odds ratio; CI — confidence interval; иГла — insulin glargine; иДег — insulin degludec; иАсп — insulin aspart; иДегАсп — insulin degludec / insulin aspart.

Таблица 7
Table 7

Затраты за 1 год в зависимости от достижения/ недостижения компенсации СД 2 (1 случай, руб.)
Expenditures of 1 year treatment depending on the achievement / failure of DM type 2 control (1 case, RUB)

	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Direct non-medical costs when the target level of HbA1c is not achieved (rubl.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Direct non-medical costs when the target level of HbA1c is not achieved (rubl.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Direct non-medical costs when the target level of HbA1c is not achieved (rubl.)	Средневзвешенные прямые медицинские затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Weighted average direct non-medical costs upon reaching the target level of HbA1c (rubl.)	Средневзвешенные прямые медицинские затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Weighted average direct non-medical costs when reaching the target level of HbA1c (rubl.)	Непрямые затраты (руб.) Indirect costs (rubl.)	Средневзвешенные непрямые затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Weighted average indirect costs when the target HbA1c level is not achieved (rubl.)	Средневзвешенные непрямые затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.) Weighted average indirect costs upon reaching the target HbA1c level (rubl.)
Артериальная гипертензия	17 780,87	12 624,42	2994,89	2126,37	16 434,26	7867,17	5585,69	
Нарушения сердечного ритма	11 065,04	7 856,18	1274,24	904,71	16 434,26	3347,25	2376,55	
Стенокардия	11 013,27	7 819,42	2218,53	1575,16	30 814,24	5827,8	4137,74	
Хроническая сердечная недостаточность	4 733,32	3 360,66	1324,62	940,48	30 814,24	3479,6	2470,52	
Инфаркт миокарда	12 242,48	8 692,16	6741,75	4786,64	250 622,47	17709,67	12573,87	
Инсульт	11 234,34	7 639,35	5764,4	3919,79	312 250,95	15142,31	10296,77	
Суммарно за 1 год	68 069,32	47 992,19	20318,43	14253,15		53373,8	37441,14	

Таблица 8
Table 8

Затраты на контроль сахарного диабета 2 типа в течение 24 недель (руб./пациент трудоспособного возраста)
The cost of Diabetes Mellitus type 2 control for 24 weeks (RUB/patient of working age)

Тип затрат Cost type	Пациент, не получавший инсулин ранее A patient not received insulin			Пациент, получавший инсулин ранее A patient received insulin			Пациент, не получавший инсулин ранее A patient not received insulin			Пациент, получавший инсулин ранее A patient received insulin						
	иГля 300	иДег	Разница (%)	иГля 300	иДег	Разница (%)	иГля 300	иДег	Разница (%)	иГля 300 + иАсп	иДег	Разница (%)				
Затраты на препараты	18 109,21	20 332,71	-2 223,50	-10,9	20 968,83	27 410,26	-6 441,43	-23,5	12 869,20	15 351,73	-2 482,53	-16,2	23 436,66	30 595,94	-7 159,29	-23,4
Затраты на лечение осложнений СД 2	29 145,88	29 557,46	-411,58	-1,4	30 059,39	30 357,26	-297,87	-1,0	32 178,53	29 718,08	2 460,45	8,3	27 190,18	29 074,89	-1 884,71	-6,5
Суммарно прямые затраты	47 255,09	49 890,17	-2 635,08	-5,3	51 028,21	57 767,52	-6 739,30	-11,7	45 047,73	45 069,81	-22,08	0,0	50 626,84	59 670,84	-9 044,00	-15,2
Прямые затраты																
Оплата временной нетрудоспособности	8 682,32	8 806,66	-124,34	-1,4	8 958,29	9 048,28	-89,99	-1,0	9 598,48	8 855,18	743,30	8,4	8 091,51	8 660,88	-569,37	-6,6
Недополученный ВВП за период временной нетрудоспособности	22 807,30	23 133,92	-326,62	-1,4	23 532,23	23 768,61	-236,38	-1,0	25 213,93	23 261,38	1 952,55	8,4	21 255,31	22 750,97	-1 495,65	-6,6
Суммарно непрямые затраты	31 489,62	31 940,57	-450,96	-1,4	32 490,52	32 816,89	-326,37	-1,0	34 812,41	32 116,56	2 695,85	8,4	29 346,82	31 411,84	-2 065,02	-6,6
Всего затрат	78 744,71	81 830,75	-3 086,04	-3,8	83 518,74	90 584,41	-7 065,67	-7,8	79 860,13	77 186,37	2 673,77	3,5	79 973,66	91 082,68	-11 109,02	-12,2
Непрямые затраты																

Таблица 9

Затраты на контроль сахарного диабета 2 типа у больных старше 60 лет с почечной недостаточностью, не получавших ранее инсулина (руб./пациент/24 нед.)

Table 9

Expenditures for Diabetes Mellitus type 2 control in insulin naïve patients over 60 years of age with renal insufficiency (RUB / patient/24 weeks.)

Тип затрат Cost type	СКФ 60 <90 мг/мл/1,73 м ² GFR 60 <90 mg / ml / 1.73 m ²				СКФ <60 мг/мл/1,73 м ² GFR <60 mg / ml / 1.73 m ²			
	иГла 300	иДег	Разница	Разница, (%)	иГла 300	иДег	Разница	Разница (%)
<i>Прямые затраты</i>								
Затраты на препараты	11 797,88	15 249,53	-3 451,65	-22,6	11 797,88	12 707,94	-910,06	-7,2
Затраты на лечение осложнений СД 2	28 493,37	29 617,69	-1 124,32	-3,8	29 336,61	29 938,93	-602,31	-2,0
Суммарно прямые затраты	40 291,26	44 867,22	-4 575,97	-10,2	41 134,50	42 646,87	-1 512,37	-3,5

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: СКФ — glomerular filtration rate.

Таблица 10

Анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты у «наивных» больных

Table 10

The sensitivity analysis in relation to changes in the prices of compare the drugs in insulin naïve patients

Изменение цен на иДег за 1 ЕД Change in prices for iDeps for 1 unit	Изменение цен на иГла 300 ЕД/мл за 1 ЕД Change in prices for 300 U / ml per 1 U						
	-30 %	-20 %	-10 %	0	10 %	20 %	30 %
30 %	-47,3	-42,9	-37,7	-31,5	-24,6	-17,8	-10,9
20 %	-42,9	-37,7	-32,5	-25,8	-18,4	-10,9	-3,5
10 %	-37,7	-31,5	-26,4	-19	-10,9	2,8	5,3
0	-31,5	-25,8	-19,2	-10,9	-2,0	6,9	15,8
-10 %	-24,6	-18,4	-10,9	-2,0	7,8	15,8	5,3
-20 %	-17,8	-10,9	-3,5	6,9	17,6	28,3	38,9
-30 %	-10,9	-3,5	5,3	15,8	27,4	38,9	50,5

ях как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не было достигнуто компенсации у большинства больных, что, конечно, в некоторой степени может влиять на результаты непрямого сравнения.

Выводы

1. Эффективный контроль СД обоих типов с помощью современных аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе является экономически выгодным с позиции государства вследствие уменьшения расходов на предупреждаемые осложнения заболевания.
2. При СД 1 в режиме базис-болюсной терапии иГла 300 ЕД/мл при сопоставимой эффективности с иДег может давать экономию до 20 % в расходах на препараты и до 10 % по общим прямым медицинским расходам при рассмотренном горизонте лечения.

3. При СД 2 иГла 300 ЕД/мл как у «наивных» больных, так и у тех, кто получал ранее инсулин, может принести экономию от 10 до 23 % в сравнении с иДег и иДегАсп. При анализе «стоимость—эффект» у «наивных» больных показатель СЕР был меньше у иДегАсп в сравнении с иГла 300 ЕД/мл. При рассмотрении варианта иГла 300 ЕД/мл + прандиальный инсулин эффективность с иДегАсп была равной, и экономические параметры были в пользу иГла 300 ЕД/мл.
4. У больных СД 2 пожилого возраста и с почечной недостаточностью начальных стадий иГла 300 ЕД/мл не только эффективнее, но и экономичнее иДег на 22,6 %, у больных с более поздней стадией почечной недостаточности препараты оказывали сходный эффект, но применение иГла 300 ЕД/мл было также выгоднее (на 7,2 %).

Ограничения исследования

Экономические расчёты для сравнения иГла 300 ЕД/мл и иДег у «наивных больных» СД 2 выполнены

на основе клинического исследования, в то время как у больных, получавших инсулин ранее, — на основе непрямого сравнения. Непрямое сравнение режимов применения иДег 300 ЕД/мл с иДегАсп выполнено на основе результатов как клинических исследований, так и реальной практики назначений.

Дозировки иГла 300 ЕД/мл определены на основе

эквивалентности дозировкам иГла 100 ЕД/мл и экстраполированы в непрямые сравнения клинической эффективности с иДег и иДегАсп.

Для СД 1 типа анализ базис-болюсной терапии для возможности сопоставления экономических результатов сделан с прандиальным инсулином иАсп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: финансирование данной научно-исследовательской работы осуществлено АО «Санофи Россия» (Москва), при этом получены независимые результаты.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — поиск литературы, анализ, расчёты, написание статьи; Зырянов С.К. — концепция исследования, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Россия

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Cand. Sci. Biology, General Director of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Moscow, Russia

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russia

Литература / References

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, обращение к ресурсу 16.10.2020
2. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и соавт. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2016;19(6):518-527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527. (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM8153.
3. Kontsevaya A, Karpov O, Shestakova M, Belousov Y. Economic evaluation of diabetes mellitus type 2 burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Value in Health*. 2017;20:A374
4. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii “Sakharniy diabet u vzroslykh”. Utvergdenu Minzdravom Rossii. 2019 (In Russ).]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970> Ссылка активна на 25.09.2020.
5. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16. DOI: 10.1007/s00125-018-4711-2.
6. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T et al. Comparative benefits and harms of basal insulin analogues for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):165-174. DOI: 10.7326/M18-0443.
7. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике // *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):4-15. [Belousov DYU, Karpov OI. Cost Estimate while Transferring Patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;(3):4-15. (In Russ)].
8. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755-62. DOI: 10.2337/dc14-0991.
9. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-43. DOI: 10.2337/dc14-0990.
10. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. Metab*. 2015;17(4):386-394. DOI: 10.1111/dom.12438
11. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. и др. Инсулин деглудек: новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия. Безопасность и эффективность у российских пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2015;18(4):130-141. [Shestakova MV, Antciferov MB, Maiorov AY et al. Insulin degludec: a new basal insulin analogue with an ultra-long duration of action. Safety and efficacy in Russian patients with diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(4):130-141 (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM7694.
12. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56. DOI:10.1001/jama.2017.7117.

13. Cho KY, Nakamura A, Oba-Yamamoto C et al. Switching to Once-Daily Insulin Degludec/Insulin Aspart from Basal Insulin Improves Postprandial Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab J*. 2020;44(4):532-541. DOI: 10.4093/dmj.2019.0093.
14. Rendell M. Premix insulins in type 1 diabetes: the coming of degludec/aspart. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(4):341-348. DOI: 10.1080/17425255.2019.1585427.
15. Колбин А.С., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Сравнительная фармакоэкономическая оценка лечения сахарного диабета 2-го типа инсулинами деглудек и гларгин в составе базис-болюсной инсулинотерапии // *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(5):307-319. [Kolbin AS, Shestakova MV, Galstyan GR. Comparative pharmacoeconomic evaluation of the treatment of type 2 diabetes mellitus with insulin degludec and insulin glargine in basal-bolus insulin therapy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):307-319. (In Russ)]. DOI: 10.14341/probl2017635307-319.
16. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):4-11. [Belousov DYu, Karpov OI. Economic aspects of second generation insulin analogs in Diabetes mellitus type 2 // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(1):4-11. (In Russ)]. DOI:10.24411/2588-0519-2019-10053.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC). Доступно по: <https://www.cadth.ca/Ссылка активна на 11.10.2020>.
18. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. 2017. — 32с. [Methodological recommendations for conducting indirect comparisons of drugs. Federal State Budgetary Institution «tsekkmp» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. (In Russ)]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamyih-sravneniy-LP-2017-g.pdf>, Ссылка активна на 11.10.2020.
19. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемы решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [*Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions* / Ed. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. Moscow: Medicina; 2005. (In Russ)].
20. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217-25. DOI: 10.2337/dc15-0249.
21. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):429-441. DOI: 10.1007/s00592-018-1107-1.
22. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33-44. DOI: 10.1001/jama.2017.7115.
23. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147-54. DOI:10.2337/dc18-0559.
24. Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2. A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(8):1369-77. DOI: 10.1111/dom.14043.
25. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-864. DOI:10.2337/dc12-1668.
26. Inishi Y, Ono Y, Rabøl R et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial *Diabetes. Obesity and Metabolism* 2013;15: 826-32. DOI: 10.1111/dom.12097.
27. Kumar S, Jang HC, Demirağ NG et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet Med*. 2017;34(2):180-88. DOI:10.1111/dme.13125.
28. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y et al. 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;147:157-65. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.024.
29. Государственный реестр предельных отпускных цен [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 14.09.2020.
30. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predelnye razmery optovykh nadbavok i predelnye razmery roznichnykh nadbavok k tsenam na zhizненно neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennye preparaty ustanovlennye v subiektakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ)]. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 11.09.2020.
31. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // *Сахарный диабет*. 2016;19(6):443-56. DOI: 10.14341/DM8146. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYu. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (forsight-2dm). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-19. (In Russ)]. DOI: 10.14341/DM9278.
32. Письмо от 13.12.2019 Федерального фонда обязательного медицинского страхования No170151/26-1/и [Letter No. 170151/26-1/i of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund dated 13.12.2019. (In Russ)]. Доступно по: <http://base.garant.ru/73322295/> Ссылка активна на 01.10.2020
33. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1506 of December 10, 2018 “O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov”. (In Russ)]. Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/> Ссылка активна на 01.10.2020.
34. Chen S, Hou X, Zhou X et al. The long-term effectiveness of metabolic control on cardiovascular disease in patients with diabetes in a real-world health care setting — A prospective diabetes management study. *Prim Care Diabetes*. 2019 pii: S1751-9918(19)30004-X. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.09.006.
35. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2019 гг. [Dannye Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po subektam Rossijskoj Federacii za 2000-2019 gg. (In Russ)]. Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries Ссылка активна на 11.08.2020.