



¹ Эндокринологический научный центр

² Московский государственный университет пищевых производств, Медицинский институт усовершенствования врачей

Фармакоэкономический анализ применения эксенатида в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Т.В. Никонова¹, И.С. Крысанов²

Адрес для переписки: Иван Сергеевич Крысанов, krysanov-ivan@mail.ru

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) – заболевание, характеризующееся высокими прямыми и косвенными затратами. Новые группы лекарственных препаратов позволяют достичь высокой степени контроля над уровнем гликированного гемоглобина и снизить частоту развития осложнений. Как следствие, снижаются затраты на лечение. Для оценки целесообразности назначения эксенатида было проведено сравнительное фармакоэкономическое исследование. Сравнивалась терапия эксенатидом в комбинации с инсулином гларгином, инсулином гларгином и лираглутидом в комбинации с инсулином детемиром у больных СД 2 типа при недостаточном контроле гликемии на предыдущих этапах лечения. В статье представлены анализ доказательной базы, расчет затрат на год лечения исследуемыми препаратами, терапии осложнений, возникающих вследствие СД 2 типа, показателя «затраты – эффективность» и инкрементального показателя «затраты – эффективность», анализ чувствительности полученных результатов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комплексная терапия, эксенатид, эффективность, экономическая целесообразность

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сахарный диабет (СД) – хроническое эпидемическое заболевание неинфекционной

этиологии. В настоящее время наблюдается беспрецедентный рост заболеваемости. К 2035 г. предполагается увеличение числа пациентов с СД 2 типа с 387 млн (конец 2014 г.) до 592 млн [1].

В Российской Федерации также отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2014 г. численность пациентов составила 3,964 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проводившихся с 2002 по 2010 г., показали, что больных СД приблизительно в три-четыре раза больше – 9–10 млн. Это составляет около 7% населения [2]. На долю СД 2 типа приходится 85–90% случаев.

К основным патофизиологическим механизмам СД 2 типа относят инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы. На начальных стадиях заболевания инсулинорезистентность вызывает повышение уровня инсулина. Однако по мере ее прогрессирования, развития гипергликемии уровень инсулина в плазме крови снижается. По данным исследования UKPDS, уже через шесть лет после дебюта заболевания практически 50% пациентов находят-



ся в состоянии декомпенсации и нуждаются в инсулинотерапии, которая во многих случаях запаздывает [3].

Самыми опасными последствиями СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения становятся причиной инвалидизации и смертности больных СД. Все это ведет к тяжелым социальным и экономическим последствиям [2, 4].

В патогенезе развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 2 типа главным фактором является хроническая гипергликемия, что было подтверждено исследованиями UKPDS и Kumamoto. Их результаты свидетельствуют, что даже пограничное повышение глюкозы в крови достоверно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. Выраженная гипергликемия может ускорить атерогенный процесс путем гликирования белков сосудистой стенки, коллагена, активации перекисного окисления липидов, гемореологических нарушений [4].

Современный подход к управлению СД предполагает индивидуализацию терапии: учет возраста пациента, длительности заболевания, сопутствующих заболеваний, побочных действий препарата, его влияния на сердечно-сосудистую систему, риск развития гипогликемии.

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в лечении СД 2 типа, до сих пор существует ряд нерешенных проблем, которые требуют применения новых, эффективных стратегий [6]. Традиционные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), такие как метформин, производные сульфонилмочевины и тиазолидиндионы, обладают ограниченными возможностями. Следовательно, необходима разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов (ЛП), обеспечиваю-

щих всестороннее управление заболеванием – воздействие не только на параметры гликемического контроля, но и на другие факторы риска [6].

В последнее десятилетие развивается еще одно направление в лечении СД 2 типа – терапия инкретинами. Инкретины, секретирующиеся в кишечнике, отвечают за 60–70% инсулиновой секреции. Применение препаратов этих групп (агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4) является физиологическим подходом к терапии СД 2 типа, обеспечивает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и подавление секреции глюкагона [7].

В многочисленных проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) агонисты рецепторов ГПП-1, к которым относятся эксенатид и лираглутид, продемонстрировали клинически значимое дозозависимое долгосрочное улучшение основных параметров гликемического контроля при низком риске развития гипогликемии [3, 6].

В соответствии с объединенным консенсусом Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Российскими алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД агонисты ГПП-1 могут рассматриваться в качестве препаратов первой и второй линий терапии и использоваться как в начале терапии СД 2 типа, так и при ее интенсификации в комбинации с одним-двумя ПССП у пациентов, не достигших целей гликемического контроля на фоне предшествовавшей терапии [2, 6, 8].

В ряде случаев пациентам с СД 2 типа назначают инсулин. Согласно российским стандартам показаниями к инсулинотерапии у больных СД 2 типа при впервые выявленном заболевании являются уровень гликированного ге-

моглобина (HbA1c) > 9% при наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации, недостижение индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов, развитие кетоацидоза, противопоказания к ПССП. Временный перевод на инсулинотерапию показан при оперативном вмешательстве, острых интеркуррентных заболеваниях [2].

Необходимо отметить, что своевременное начало инсулинотерапии при СД 2 типа обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает негативные последствия хронической глюкозотоксичности и липотоксичности, уменьшает нагрузку на секреторную функцию бета-клеток, увеличивает продолжительность эндогенной секреции инсулина.

Зарегистрированное в России показание – комбинация агониста ГПП-1 (Баета) и базального инсулина открывает дополнительные возможности для пациентов в достижении целей терапии. Эксенатид обеспечивает снижение уровня HbA1c, воздействуя на постпрандиальную гипергликемию. При сравнении с двухфазным инсулином аспартом в группе эксенатида было достигнуто более выраженное снижение показателей постпрандиальной гликемии [9]. Помимо эффективного контроля постпрандиальной гликемии комбинация Баеты и базального инсулина обладает такими преимуществами, как более низкий риск развития гипогликемии и отсутствие негативного влияния на массу тела у пациентов с СД 2 типа и сопутствующим ожирением [10].

Несомненно, эффективность и безопасность являются ключевыми параметрами при выборе схемы лечения. Однако следует учитывать и стоимость терапии. Необходимо отметить, что стоимость сахароснижающих препаратов представляет лишь малую часть стоимости лечения СД. Наибольшая доля расходов связана с ле-

эндокринология



чением осложнений СД, развитие которых практически неизбежно при отсутствии адекватного гликемического контроля [6].

Цель исследования

Оценить фармакоэкономическую целесообразность лечения больных СД 2 типа (при недостаточном гликемическом контроле на инсулинотерапии) комбинацией инсулина гларгина и эксенатида по сравнению с интенсификацией инсулинотерапии (инсулин гларгин) или комбинацией лираглутида и инсулина детемира.

Задачи исследования

1. Провести поиск и проанализировать научные публикации по оценке эффективности и безопасности комбинации эксенатида с инсулином гларгином по сравнению с эффективностью комбинаций инсулина гларгина с плацебо и лираглутида с инсулином детемиром.
2. Рассчитать прямые затраты на фармакотерапию больных СД 2 типа эксенатидом в комплексе с инсулином гларгином, инсулином гларгином, лираглутидом в комплексе с инсулином детемиром.
3. Рассчитать стоимость лечения осложнений СД 2 типа, возникающих на фоне терапии исследуемыми препаратами.
4. Провести фармакоэкономический анализ показателя «затраты – эффективность» комбинированной терапии СД 2 типа эксенатидом и инсулином гларгином в сравнении с монотерапией инсулином гларгином и лираглутидом в комбинации с инсулином детемиром.

5. Провести анализ чувствительности полученных результатов.

Гипотеза исследования

Применение эксенатида в комбинации с инсулином гларгином для лечения больных СД 2 типа при недостаточном гликемическом контроле по сравнению с применением инсулина гларгина является более эффективным и экономически приемлемым с точки зрения «порога готовности платить». Применение эксенатида в комбинации с инсулином гларгином по сравнению с применением лираглутида в комбинации с инсулином детемиром является экономически целесообразным.

Методы исследования

Сначала в доступных источниках был проведен поиск публикаций по сравнению эффективности и безопасности лечения эксенатидом на фоне инсулинотерапии и эффективности и безопасности монотерапии инсулином и лираглутидом (в дозе 1,2 и 1,8 мг) на фоне инсулинотерапии. Затем – адаптация экономической модели Exenatide Cost-effectiveness Model к условиям российской системы здравоохранения.

Формулы, используемые в модели для расчета показателей «затраты – эффективность», представлены в табл. 1.

В связи с невозможностью прямой экстраполяции экономических данных зарубежной модели на условия российской клинической практики были изучены и проанализированы нормативные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи больным СД 2 типа [2], а так-

же программа государственных гарантий (ПГГ) оказания медицинской помощи гражданам РФ на 2014 г. На их основании произведены экономические расчеты затрат на лечение СД 2 типа и возникающих впоследствии осложнений.

Первый этап экономических расчетов включал определение средневзвешенной стоимости лечения больного СД 2 типа исследуемыми препаратами за курс продолжительностью один год. Для этого была рассчитана стоимость лечения больного в сутки: учитывалась стоимость одной упаковки исследуемых ЛП, их дозировки и стандартные схемы лечения. Средневзвешенная стоимость одной упаковки ЛП рассчитывалась по данным об объемах оптовых продаж (аукционы) в натуральном и денежном выражении за I–III кварталы 2014 г. (данные аналитического агентства IMS). Экономические расчеты проводились на основании режимов терапии, представленных в РКИ [10], которые использовались для оценки эффективности и безопасности лечения: эксенатид 10 мкг/сут × 4 недели – для лекарственной формы (ЛФ) 300 мкг в шприц-ручке, далее 20 мкг/сут – для ЛФ 600 мкг.

При определении затрат на инсулин гларгин была рассчитана среднесуточная доза, которую больные получали во время РКИ. При этом допускалось, что изменение дозы инсулина гларгина в ходе РКИ имело линейную зависимость. Для оценки затрат на эксенатид в сочетании с инсулином гларгином и на лираглутид в сочетании с инсулином детемиром был использован другой подход рас-

Таблица 1. Основные показатели метода фармакоэкономического анализа «затраты – эффективность»

Метод фармакоэкономического анализа	Коэффициент	Формула расчета	Расшифровка значений
Анализ показателя «затраты – эффективность»	CER – показатель «затраты – эффективность»	$CER = C / Ef$	C – затраты на ведение одного пациента Ef – эффективность лечения
	ICER – инкрементальный показатель «затраты – эффективность»	$ICER = (C_2 - C_1) / (Ef_2 - Ef_1)$	C ₁ – затраты на ЛП для 1-го метода C ₂ – затраты на ЛП для 2-го метода Ef ₁ , Ef ₂ – эффективность лечения при применении 1-го и 2-го методов соответственно



чета затрат на сопутствующую терапию различными видами инсулинов. Нами было проанализировано фармакоэкономическое исследование аналогов базального инсулина [11]. На основании информации о средних суточных дозах, полученной из разных РКИ, с учетом веса каждого исследования [11] была рассчитана средневзвешенная суточная доза для каждого вида инсулина. Расчет затрат на лираглутид проводился для типичной схемы лечения СД 2 типа в России: 0,6 мг/сут – одна неделя, далее 1,2 (лираглутид 1,2 мг) или 0,6 мг/сут – одна неделя, 1,2 мг/сут – две недели, далее 1,8 мг/сут (лираглутид 1,8 мг). Для расчета стоимости лечения осложнений были использованы тарифы ПГГ на 2014 г.: тариф обязательного медицинского страхования (ОМС) и финансирования из территориального бюджета в расчете на одно амбулаторное посещение и за один законченный случай госпитализации – 1977 и 80 919 руб. соответственно; тариф ОМС за вызов скорой медицинской помощи (СМП) – 1507,4 руб. Расчет затрат для лечения каждого осложнения (инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), застойная сердечная недостаточность (ЗСН), ампутация, слепота, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН)) в условиях стационара проводился с учетом поправочного коэффициента затратоёмкости (КЗ) для соответствующих клиничко-статистических групп (КСГ). Затраты на пребывание пациента в реанимации оценивались на основе тарифов ОМС по Москве и Санкт-Петербургу ввиду отсутствия отдельно прописанных федеральных тарифов. Средняя стоимость пребывания в реанимации зависит от количества койко-дней: 13 913,40 руб. (один-два дня), 27 997,42 руб. (два-три дня) и 43 215,84 руб. (четыре-пять дней). В случае смерти пациента на этапе оказания специализированной

помощи рассматривалась частота смертности на разных этапах ее оказания и длительность пребывания пациента в стационаре. В связи с тем что около 65–80% пациентов, страдающих СД 2 типа, умирают вследствие сердечно-сосудистых осложнений, структура смертности схожа с таковой при проведении антитромбоцитарной терапии. Актуальные для России данные были получены при экспертном опросе, проведенном в рамках научно-исследовательской работы по изучению антитромбоцитарной терапии [12]. В случае смерти пациента дома или на этапе оказания СМП, а также в случае внезапной смерти или если причина смерти неизвестна стоимость оказанной медицинской помощи принималась равной стоимости одного вызова скорой помощи (федеральный тариф ПГГ на 2014 г.). В остальных случаях стоимость вызова скорой помощи добавлялась к стоимости стационарного лечения (федеральные тарифы ПГГ на 2014 г.). Средневзвешенные затраты на медицинскую помощь паци-

енту, умершему от осложнений, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами, определялись путем расчета по тарифам ПГГ на 2014 г. с учетом КЗ для каждой из КСГ вероятности наступления события. Согласно принятым в модели допущениям такие осложнения, как ИБС, слепота и терминальная стадия ХПН, не предполагают смертельных исходов (затраты – 0,00 руб.). Для несмертельных осложнений, повлекших госпитализацию пациента в стационар, затраты были рассчитаны исходя из тарифов ПГГ за один законченный случай с учетом КЗ по КСГ. Расчет затрат на поддерживающую терапию включал определение стоимости амбулаторного лечения исходя из нормативного количества посещений специалиста в год (с учетом коэффициента по профилю). Второй этап включал проведение математического моделирования на основе рассчитанных данных для типичной практики ведения пациентов с СД 2 типа в России (рисунок). В модель были заложены



Рисунок. Модель фармакоэкономического анализа показателя «затраты – эффективность» эксенатида



ны следующие базовые показатели: объем выборки – 1000 человек, горизонт прогнозирования – 10 лет, количество раундов симуляции – 1000, продолжительность лекарственной терапии первой линии (исследуемые ЛП) – один год. Коэффициент дисконтирования для затрат и эффективности в модели составил 3,5%. Фармакотерапия второй и третьей линий не моделировалась. Результаты моделирования показателя «затраты – эффективность» демонстрируют соотношение затрат на добавленные годы жизни, соотнесенные с ее качеством (qualit-adjusted life year – QALY), при лечении больного СД 2 типа и терапии возникающих осложнений.

Для определения чувствительности полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности по следующим характеристикам:

- а) изменение объема выборки: 100 – 10 000 чел.;
- б) изменение количества раундов симуляции: 100 – 10 000 раз;
- в) изменение горизонта исследования: от 3 до 40 лет;
- г) изменение продолжительности лечения;
- д) изменение стоимости эксенатида, эксенатида и инсулина одновременно – +20%;
- е) изменение стоимости лечения осложнений – +20%;
- ж) изменение ставки дисконтирования цен – 0–5%;
- з) изменение ставки дисконтирования показателей эффективности – 0–5%.

Результаты

В основе математической модели лежат данные прямого многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с плацебоконтролем [10], которое было посвящено сравнению эксенатида в дозе 20 мкг/сут на фоне инсулинотерапии с плацебо (монотерапия инсулином). Период наблюдения – 30 недель. В исследовании был включен 261 пациент (взрослые). Все участники ранее получали инсулин гларгин в монотерапии или в комбинации

с метформином или пиоглитазоном. Исходный уровень HbA1c – 7,1–10,5%. Исследование проводилось в 59 центрах пяти стран. В группе эксенатида (n = 138) завершили исследование 112 пациентов, в группе плацебо (n = 123) – 101 пациент.

В отношении первичного критерия эффективности – снижения HbA1c было показано превосходство эксенатида – -1,74% против -1,04% в группе плацебо (разница между препаратами сравнения – -0,69% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,93... -0,46%, p < 0,001). В группе эксенатида было отмечено снижение массы тела на 1,8 кг, в то время как в группе плацебо наблюдалось ее увеличение в среднем на 1,0 кг (различия между группами составило -2,7 кг (ДИ -3,7... -1,7)). Среднее увеличение дозы вводимого инсулина в сутки – +13 ед/сут в группе эксенатида, +20 ед/сут в группе плацебо. Частота эпизодов легкой гипогликемии в двух группах была сопоставимой. 13 пациентов в группе эксенатида и один пациент в группе плацебо были исключены из исследования из-за нежелательных реакций (p < 0,010) [10]. Моделирование QALY при условии лечения пациента изучаемыми ЛП в течение одного года в перспективе на 10 лет показало, что добавление эксенатида в дозе 20 мкг/сут имеет преимущество перед монотерапией инсулином. Инкрементальный показатель QALY составил 0,209 (ДИ 0,205–0,213).

Анализ доказательной базы по эксенатиду и лираглутиду выявил, что прямых сравнительных исследований эксенатида в дозе 20 мкг/сут с лираглутидом в комплексе с инсулинотерапией у целевой популяции не проводилось. При этом существует не прямое сравнительное исследование по методике Бушера, которое показало, что статистически значимые различия между эксенатидом и лираглутидом в дозе 1,2 мг в отношении снижения уровня HbA1c отсутствуют [13].

Математическое моделирование исходов и осложнений осуществлялось на основании непрямого

сравнения, проводимого по данным РКИ [14]. В рассматриваемый метаанализ были включены исследования лираглутида и эксенатида в качестве монотерапии. Однако имеются данные, что результаты метаанализа являются устойчивыми и при добавлении сопутствующей терапии. Это дало основание использовать данные по эффективности для комбинации лираглутида с инсулином детемиром [14].

Инкрементальный показатель QALY эксенатида в сравнении с лираглутидом в дозе 1,2 мг на 10 лет составил 0,012 (ДИ 0,008–0,015), а в сравнении с лираглутидом в дозе 1,8 мг – 0,015 (ДИ -0,018... -0,011).

На следующем этапе были рассчитаны прямые медицинские затраты на исследуемые препараты. Результаты расчета средневзвешенной суточной дозы инсулина гларгина (по сравнению с плацебо) представлены в табл. 2.

В обеих группах пациент получал в среднем по 57 ед. инсулина в сутки. Данное значение было использовано в фармакоэкономическом анализе показателя «затраты – эффективность» для расчета затрат на терапию инсулином при сравнении комплексной терапии эксенатидом с инсулином гларгином и монотерапии инсулином.

Результаты расчета средневзвешенной суточной дозы инсулина гларгина и инсулина детемира для сравнительного исследования эксенатида с лираглутидом представлены в табл. 3.

Результаты средневзвешенной суточной дозы инсулинов гларгина и детемира использованы в экономических расчетах затрат на фармакотерапию (табл. 4).

На основании данных табл. 4 были рассчитаны затраты на фармакотерапию в год на одного больного для исследуемых препаратов при непрерывном приеме ЛП. Результаты представлены в табл. 5 и 6.

На следующем этапе определены затраты на лечение различных видов осложнений: смертельных и несмертельных. Данные о структуре смертности пациентов от сер-



Таблица 2. Определение среднесуточной дозы инсулина гларгина на основе данных РКИ [10], ед.

Исследуемая группа	Суточная доза на начало РКИ	Изменение дозы за 30 недель	Суточная доза к 30-й неделе	Средняя доза за время исследования	Среднее значение дозы в двух группах
Эксенатид + инсулин гларгин	49,5	+13,19	62,69	56,095	57
Плацебо + инсулин гларгин	47,4	+19,71	67,11	57,255	

Таблица 3. Средневзвешенная суточная доза инсулина гларгина и инсулина детемира по данным РКИ, ед.

РКИ [11]	Вес РКИ [11]	Средняя суточная доза инсулина [11]		Средневзвешенная суточная доза инсулина	
		гларгина, один раз в сутки	детемира, два раза в сутки	гларгина	детемира
J. Rosenstock	24,28	40,08	71,09	43	75
A.L. Guillermin	13,65	47,2	80,4		
S.G. Swinnen	62,07	43,1	76,3		

Таблица 4. Расчет средней стоимости терапии исследуемыми препаратами в сутки

Торговое наименование (МНН)	Количество препарата в форме выпуска*	Количество ЛФ в упаковке	Стоимость упаковки, руб.	Суточная доза, мкг, мг, ед.*	Стоимость в сутки, руб.	Стоимость терапии за год, руб.	Средневзвешенная стоимость за год, руб.
Лантус (инсулин гларгин)	300	5	3104,00	57**	117,95	43 052,48	43 052,48
				43**	88,98	32 478,19	32 478,19
Левемир Пенфилл (инсулин детемир)	300	5	2076,00	75	103,80	37 887,00	37 467,25
Левемир ФлексПен (инсулин детемир)	300	5	2030,00	75	101,50	37 047,50	
Виктоза (лираглутид)	18	2	6697,00	1,2***	223,23	80 698,85	80 698,85
				1,8****	334,85	119 876,30	119 876,30
Баета (эксенатид)	300	1	6105,00	10*****	203,50	5698,00*****	67 256,67
	600	1	5480,00	20*****	182,67	61 558,67*****	

* Для эксенатида дозировка представлена в мкг, лираглутида – в мг, инсулина – в ед.

** Суточная доза для инсулина гларгина составляет 57 ед. для пары сравнения эксенатид/плацебо и 43 ед. для пары сравнения эксенатид/лираглутид.

*** В 1-ю неделю по 0,6 мг/сут, далее по 1,2 мг/сут.

**** В 1-ю неделю по 0,6 мг/сут, во 2-ю по 1,2 мг/сут, далее по 1,8 мг/сут.

***** В 1–4-ю неделю по 10 мкг/сут (средняя стоимость в сутки 88,53 руб.), далее по 20 мкг/сут.

Таблица 5. Стоимость терапии в год в расчете на одного больного СД 2 типа эксенатидом в комбинации с инсулином и инсулином, руб.

Схема терапии	Затраты на ЛП	Затраты на инсулин	Общая сумма	Разница в затратах
Эксенатид + инсулин гларгин	67 256,67	43 052,48	110 309,15	+ 67 256,67
Плацебо + инсулин гларгин	0,00	43 052,48	43 052,48	

Таблица 6. Стоимость терапии в год в расчете на одного больного СД 2 типа для пары сравнения эксенатид/лираглутид на фоне инсулинотерапии, руб.

Схема терапии	Затраты на ЛП	Затраты на инсулин	Общая сумма	Разница в затратах
Эксенатид + инсулин гларгин	67 256,67	32 478,19	99 734,86	–
Лираглутид в дозе 1,2 мг + инсулин детемир	80 698,85	37 467,25	118 166,10	-18 431,24
Лираглутид в дозе 1,8 мг + инсулин детемир	119 876,30	37 467,25	157 343,55	-57 608,69



дечно-сосудистых осложнений и затраты на ведение таких пациентов представлены в табл. 7.

Стоимость лечения одного случая осложнения в год, включая госпитальный и амбулаторный этапы оказания медицинской помощи, представлена в табл. 8.

Результаты фармакоэкономического моделирования показателя «затраты – эффективность» для

эксенатида в комбинации с инсулином и инсулина гларгина представлены в табл. 9.

Согласно рекомендациям комиссии по макроэкономике ВОЗ медицинское вмешательство признается рентабельным, если показатель ICER ниже, чем утроенный валовый национальный продукт/валовый внутренний продукт (ВВП/ВНП) в расчете на душу населения.

По официальным данным, ВВП на человека в России на 2013 г. составил 1 397 500 руб. Полученные показатели ICER (319 733,44 руб.) существенно ниже порогового значения. Следовательно, применение эксенатида по сравнению с применением плацебо (оба на фоне инсулинотерапии) является экономически целесообразным для лекарственной терапии СД 2 типа.

Таблица 7. Данные о структуре смертности пациентов от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и затратах на терапию (средние значения по итогам экспертного опроса)

Исследуемый показатель	ЗСН	ИМ	ОНМК
Доля пациентов, умирающих дома, %	60	30	40
Средние затраты на СМП, руб.*	904	452	603
Доля пациентов, умирающих на этапе оказания СМП, %	10	20	13
Средние затраты на СМП, руб.*	151	301	196
Доля пациентов, умирающих в реанимации стационара, %	10	40	37
Длительность пребывания пациента в реанимации, дн.	5	3	2
Средние затраты на реанимацию, руб.**	4321,58	11 198,97	5147,96
Доля пациентов, умирающих в отделении стационара, %	20	10	10
Длительность пребывания пациента в стационаре	21	19	18
Длительность пребывания нормативная, если пациент остается жив (медико-экономический стандарт), дн.	30	26	30
Удельный вес времени до смерти, %	70	73	60
Средние затраты на госпитализацию при смертельном исходе, руб.***	12 461,53	12 461,53	9176,21
Суммарные затраты	17 838,29	24 414,19	15 123,09

* Включают вызов СМП, расчет на основе федеральных тарифов ПГГ 2014 г.

** Включают затраты на реанимационные мероприятия, рассчитанные как средняя стоимость реанимации по тарифам ОМС по Москве и Санкт-Петербургу за 2014 г.

*** Включают стоимость пребывания в стационаре по федеральным тарифам ПГГ с учетом коэффициента по профилю заболевания.

Таблица 8. Стоимость лечения одного случая осложнения в год, руб.

Осложнения СД 2 типа	Стационарное лечение				Амбулаторная помощь		
	код КСГ	КЗ	смертельный исход	несмертельный исход	норматив количества посещений	коэффициент по профилю заболевания	поддерживающая терапия
ИБС	39	1,09	0,00	89 709,11	3,1	1,04	6373,20
ИМ	40	1,94	24 414,19	158 490,26	3,1	1,04	6373,20
ЗСН	42	1,1	17 838,29	90 518,30	3,1	1,04	6373,20
ОНМК	54	1,89	15 123,09	154 444,31	2,9	1,02	5847,37
Ампутация	130	1,37	112 366,43	112 366,43	3,0	0,94	5574,58
Слепота	94	0,68	0,00	56 532,32	3,8	0,79	5934,35
Терминальная стадия ХПН	72	2,31	0,00	188 430,29	2,7	0,81	4323,26

Таблица 9. Результаты фармакоэкономического анализа показателя «затраты – эффективность» для эксенатида в комбинации с инсулином гларгином и инсулина гларгина, горизонт моделирования – 10 лет, продолжительность лечения – один год

Показатель	Среднее значение	95% ДИ
Затраты, руб.	66 824,29	66 707,54–66 941,05
Эффективность, добавленные QALY	0,209	0,205–0,213
ICER, руб.	319 733,44	–



Таблица 10. Результаты фармакоэкономического анализа показателя «затраты – эффективность» для эксенатида и лираглутида, горизонт моделирования – 10 лет

Показатель	Среднее значение	95% ДИ
<i>Эксенатид по сравнению с лираглутидом в дозе 1,2 мг</i>		
Затраты, руб.	-18 600,96	-18 718,28... -18 483,65
Эффективность, добавленные QALY	0,012	0,008–0,015
ICER эксенатида, руб.	Не рассчитывается*	–
<i>Эксенатид по сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг</i>		
Затраты, руб.	-57 649,28	-57 765,07... -57 533,49
Эффективность, добавленные QALY	-0,015	-0,018... -0,011
ICER лираглутида, руб.	3 843 285,33	–

* Показатель ICER для эксенатида не рассчитывался, так как ЛП является более эффективным и экономичным.

Результаты сравнительного фармакоэкономического моделирования «затраты – эффективность» для эксенатида и лираглутида в дозе 1,2 и 1,8 мг представлены в табл. 10. Эксенатид в комбинации с инсулином гларгином превосходит лираглутид в дозе 1,2 мг в комбинации с инсулином детемиром по количеству продленных лет жизни (QALY – 0,012, ДИ 0,008–0,015) и при этом значительно дешевле своего аналога как в моно-, так и в комбинированной терапии. Стоимость лекарственной терапии больного СД 2 типа эксенатидом в комбинации с инсулином гларгином в течение года составляет 99 734,86 руб. По сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг на фоне инсулинотерапии указанное лечение имеет незначительно меньшую эффективность с точки зрения продленных лет жизни с учетом их качества (QALY – -0,015, ДИ -0,018... -0,011), но при этом является более экономичным. Стоимость одного года продленной жизни, рассчитанная для лираглутида в дозе 1,8 мг, составит 3 843 285,33 руб. Стоимость терапии лираглутидом в дозе 1,8 г с точки зрения экономической приемлемости будет значительно выше «порога готовности платить».

Анализ чувствительности показал, что результаты математического моделирования малочувствительны к изменению объема выборки, количеству раундов симулирования, стоимости лечения осложнений, изменению ставок дисконтирования. Результаты фармакоэкономического

анализа «затраты – эффективность» для эксенатида и плацебо являются также малочувствительными к изменению цен на ЛП, однако зависят от горизонта исследования: при моделировании исходов на три года и менее ICER эксенатида составляет 1 067 678,09 руб. Таким образом, затраты в расчете на QALY возрастают, но при этом укладываются в рассчитанные значения утроенного ВВП. Результаты моделирования эксенатида по сравнению с лираглутидом являются чувствительными к горизонту исследования, а также изменению цены на эксенатид. При моделировании фармакоэкономических показателей для эксенатида и лираглутида в дозе 1,2 и 1,8 мг на три – семь лет показано, что применение эксенатида остается экономически рентабельным с точки зрения «порога готовности платить». При росте цены на 20% эксенатид остается экономически более выгодным по сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг (ICER лираглутида – 2 975 065,61 руб. значительно превышает «порог готовности платить»).

Обсуждение

Эксенатид в комбинации с инсулином гларгином является более затратной, но и более эффективной схемой лечения по сравнению с монотерапией инсулином гларгином. При этом стоимость QALY составила 319 733,44 руб., что существенно ниже «порога готовности платить». Добавление эксенатида к монотерапии инсулином гларгином является

экономически приемлемым и целесообразным у пациентов с плохим гликемическим контролем с точки зрения предотвращения осложнений СД 2 типа в перспективе на 10 лет. Полученные результаты малочувствительны к изменению условий проведения моделирования и ценам на ЛП. Необходимо отметить, что при моделировании на ближайшую перспективу (три года) стоимость QALY существенно возрастает, но остается приемлемой с точки зрения «порога готовности платить».

По сравнению с лираглутидом в дозе 1,2 мг эксенатид обладает преимуществом как в отношении эффективности, так и в отношении затрат, следовательно, может быть рекомендован в качестве ЛП выбора для лечения больных СД 2 типа. Эксенатид в комбинации с инсулином гларгином является чуть менее эффективным, чем лираглутид в дозе 1,8 мг в комбинации с инсулином детемиром, однако первая схема терапии менее затратна. Стоимость добавленного года качественной жизни (QALY) в случае использования лираглутида в дозе 1,8 мг составила 3 843 285,33 руб., что значительно выше «порога готовности платить». Полученные результаты моделирования высокочувствительны к изменению цены на эксенатид, а также к горизонту моделирования, при этом применение эксенатида остается экономически более целесообразным, чем применение препарата-аналога.



Рассматриваемая модель имеет ряд ограничений: лекарственная терапия второй и третьей линий не моделировалась, представленные результаты фармакоэкономического анализа являются достоверными при лечении исследуемыми препаратами в течение одного года.

Заключение

Терапия эксенатидом в комбинации с инсулином гларгином по сравнению с монотерапией инсулином гларгином и терапией лираглутидом в дозах 1,2 и 1,8 мг в комбинации с инсулином детемиром является экономически

выгодной и обоснованной. Кроме того, применение эксенатида в комбинации с инсулином гларгином по сравнению с применением лираглутида в дозе 1,2 мг в комбинации с инсулином детемиром позволит сэкономить ресурсы здравоохранения.

Литература

1. Атлас Международной федерации диабета. 6-е изд. 2014.
2. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013.
3. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 11. P. 1249–1258.
4. Hamilton S.J., Watts G.F. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment // *Rev. Diabet. Stud.* 2013. Vol. 10. № 2–3. P. 133–156.
5. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. Suppl. 2. B21–9.
6. Анциферов М.Б. Глюкагоноподобный пептид-1: от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. 2012. № 3. С. 9–15.
7. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.
8. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Фармакологические эффекты и результаты клинических исследований первого представителя класса инкретиномиметиков эксенатида // *Сахарный диабет*. 2011. № 3 // dmjournal.ru/ru/articles/catalog/2011_3/2011_3_63
9. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 2. P. 259–267.
10. Buse J.B., Bergenstal R.M., Glass L.C. et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 103–112.
11. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа: исследование // *Качественная клиническая практика*. 2011. № 1. С. 92–96.
12. Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Омеляновский В.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом с целью профилактики сосудистых явлений и смерти у пациентов с острым коронарным синдромом // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012. № 4. С. 35–45.
13. Exenatide, 5 or 10 micrograms, solution for injection, pre-filled pen (Byetta®) // www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/exenatide_Byetta_FINAL_February_2011.doc_Revised_24.02.11.doc_for_website.pdf.
14. Scott D.A., Boye K.S., Timlin L. et al. A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 3. P. 213–223.

Pharmacoeconomic Analysis of Using Exenatide in Combined Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

T.V. Nikonova¹, I.S. Krysanov²

¹ Endocrinology Research Centre

² Moscow State University of Food Production, Extension Course Medical Institute for Medical Practitioners

Contact person: Ivan Sergeevich Krysanov, krysanov-ivan@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by high direct and indirect expenditures. Novel groups of pharmaceuticals allow to reach a high-level control over a glycated hemoglobin and decrease incidence of occurring complications. As a consequence, it results in lowering treatment expenses. To assess a feasibility of administering exenatide, a comparative pharmacoeconomic study was performed. There was compared therapy containing exenatide combined with insulin glargine, insulin glargine and liraglutide combined with insulin detemir used in patients with T2DM upon insufficient glycemic control provided at previous treatment stages. Here, we present analysis of evidence-based data, calculated expenses per annual treatment with investigational drugs as well as for complications occurring due to T2DM, 'cost / effectiveness' ratio and incremental 'cost / effectiveness' ratio as well as analysis of a sensitivity analysis of the results.

Key words: type 2 diabetes mellitus, combined therapy, exenatide, efficacy, economic feasibility

эндокринология