

Фармакоэкономика инсулина глулизина: увеличиваются ли затраты на государственное возмещение при сахарном диабете?

А. С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Актуальнейшей проблемой, с которой в последнее время сталкивается медицинская общественность нашей страны, является обеспечение качественного лечения больных по программам государственного возмещения в рамках определённого финансирования. Заложенных средств должно хватать на весь объем оказываемой фармакотерапевтической помощи, что предусматривает рациональное их использование и перераспределение для обеспечения максимальной индивидуализации лечения. Поэтому непреложным инструментом работы органов здравоохранения является планирование расходов, для которого используются фармакоэкономические расчёты. Важность фармакоэкономической экспертизы перед включением того или иного препарата в программы государственного возмещения невозможно переоценить, особенно если речь идёт о новых для отечественного здравоохранения лекарственных средствах в ситуации, когда «набор» лекарств для данной категории больных уже сформирован. Задачей, которую предстоит решить органам управления здравоохранением, будет определение того, насколько включение новичка повлечёт за собой изменение финансирования. При этом совершенно очевидно, что увеличение ассигнований может производиться только в крайнем случае, в большинстве же остальных требуется остаться в рамках того, что имеется сейчас. Особенно актуален такой подход для распространённых, а, следовательно, высокочрезвычайно затратных болезней, таких, как сахарный диабет (СД), что требует разносторонней фармакоэкономической экспертизы препаратов, предлагаемых для включения в программу дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) для этих больных.

Нами проведена комплексная фармакоэкономическая экспертиза нового препарата для лечения СД — инсулина глулизина (Апидра, «Санофи-Авентис групп»). Этот препарат — полный аналог инсулина с дополнительными преимуществами, действующий быстрее и короче гено-инженерного человеческого

растворимого инсулина (ГИЧИ) [1], ГИЧИ не обеспечивает достаточную динамику роста концентрации инсулина в плазме крови, характерного для секреции собственного (эндогенного) инсулина после приёма пищи. В результате эффект ГИЧИ поздно достигает пика и продолжается слишком долго, что повышает риск развития гипогликемии. Недостатки ГИЧИ преодолены в препаратах новой генерации — коротко действующих инсулинах (КДИ) — инсулинах лизпро и аспарт, состоящие из гексамеров, распадающихся после подкожного введения на мономеры, а глулизин сам представляет собой мономер, эффективно всасывающийся и оказывающий потому быстрое и короткое действие, практически не отличающиеся от физиологического эффекта эндогенного инсулина. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что абсорбция инсулина глулизина по сравнению с ГИЧИ происходит в 2 раза быстрее с достижением приблизительно до 2-х раз большей максимальной концентрации и, соответственно, значительно более адекватным контролем гликемии [2] КДИ близки по своим клинико-фармакологическим свойствам, однако, например, глулизин имеет существенные отличия от лизпро по степени контроля уровня глюкозы после еды у больных СД типа II, особенно во время самой интенсивной нагрузки глюкозой — после обеда [3].

Клиническая эффективность и адекватная переносимость инсулина глулизин подтверждены в многочисленных клинических испытаниях у больных разными типами СД, проведённых согласно жёстким требованиям контроля, проводившихся, в том числе и в Российской Федерации. Наиболее отчётливо преимущества препарата перед ГИЧИ продемонстрированы в международном многоцентровом исследовании, что, в совокупности с другими доказательными исследованиями, собственно, и подтвердило целесообразность внедрения препарата в практику [4]. Препарат зарегистрирован в РФ согласно действующему законодательству. Следующим этапом после клини-

ческого периода испытаний должно стать определе- ние его полезности отечественному здравоохранению с точки зрения фармакоэкономики, чему и посвяще- но наше исследование.

Расчёт утилитарной стоимости

Расчёт по инсулину глужизин проведён на основа- нии моделирования изменений лекарственной поли- тики при условии константного финансирования. Для определения экономической целесообразности включения препарата в программу ДЛО проведено сравнение с другими КДИ и ГИЧИ, подлежащими государственному возмещению (табл. 1).

Среди всех проанализированных инсулинов наименьшую стоимость имеет ГИЧИ, а среди КДИ — глужизин (табл. 1). В сравнении с двумя другими пре- паратами группы стоимость 1 МЕ на 11,38 % меньше, чем у лизпро и на 6,03 % — чем у аспарта. С учётом того, что среднесуточная дозировка глужизина также меньше среди всех инсулинов — на 33,6 % в сравнении с лизпро, на 32,4 % — с аспартом, общая стоимость лечения глужизином (месячное применение из Расчё- та среднестатистической величины месяца 30,4 дня) меньше на 69,8 % в сравнении с лизпро и на 58,3 % — в сравнении с аспартом (табл. 1). Таким образом, на средства, отпущенные на лечение 100 больных инсу- лином лизпро, может лечиться на 69 больных больше в случае, если они будут потрачены на инсулин глужизин (рис. 1). В случае, если имеющиеся на лечение 100 больных инсулином аспарт средства истратить на закупку эквивалентного количества глужизина для регулирования углеводного обмена, то станет возмож- ным лечить 158 больных с СД (рис. 1).

Модельное исследование реагирования рынка ДЛО при включении инсулина глужизин в программу

Модельное исследование выполнено в расчёте на популяцию в 1 млн. чел. Общемировая тенденция распространённости СД базируется на достоверных оценках Центра по контролю за заболеваниями и про- филактике (Centers for Disease Control and Prevention), последнее опубликование в 2004г. [9]. Согласно этим оценкам, среди всех больных 7,5 % страдают СД типа I и полностью нуждаются в инсулинотерапии, остав- шиеся 92,5 % имеют СД типа II и из них 25,4 % должны получать инсулины, а общее количество инсулино- потребных оценивается в 31 %. На основании отечес- твенных эпидемиологических данных, 4,5 % населе- ния Российской Федерации имеют СД типа II [10]. Пользуясь вышеприведёнными цифрами о соотно- шении больных II-м и I-м типами, можно констати- ровать, что ещё 0,36 % населения РФ имеют СД типа I [(4,5 %Z×7,5 %): 92,5 % = 0,36 %]. Общее число больных СД, таким образом, может быть оценено в 4,86 %, что в количественном выражении на 1 млн. чел. составит 48 600 больных. Из них 31 % нуждаются в инсулиноте- рапии, что составляет 15 066 человек на каждый 1 млн. россиян. Фармакоэкономическая экспертиза рынка КДИ в ДЛО проведена для трёх возможных сценари- ев включения глужизина (анализ чувствительности), при этом ёмкость рынка считается постоянной, т. е. соблюдается условие сохранения финансирования на одном уровне в течение 2 лет.

Сценарий 1. Пошаговое внедрение инсулина глужизин на рынок ДЛО по 5 % в год в течение 2 ближайших лет путём замещения доли наиболее представленного КДИ (базовая доля для ГИЧИ не изменяется).

Таблица 1

Базовые характеристики инсулинов короткого действия, включённых в программу ДЛО, для фармакоэкономической экспертизы

МНН	Форма выпуска	Произво- дитель	Цена в ДЛО ¹ (руб.)	Цена за МЕ (руб.)	Средняя доза (МЕ) в день ²	Средняя стоимость в месяц (руб.)	% по отноше- нию к месяч- ной стоимос- ти инсулина глужизин
Инсулин глужизин	100 МЕ/мл, 3 мл №5	Санофи- Авентис	1640,003	1,09	20,0	665,11	-
Инсулин лизпро	100 МЕ/мл, 3 мл №5	Эли Лилли	1849,79	1,23	30,1	1 129,04	169,8
Инсулин аспарт	100 МЕ/мл, 3 мл №5	Ново Нор- диск	1753,89	1,16	29,6	1 052,72	158,3
Генно- инженер- ный чело- веческий инсулин	100 МЕ/мл, 3 мл №5	Эли Лилли	974,72	0,64	29,2	577,14	86,8

Примечания. ¹ [5]; ² — на основании данных [4, 6-8]; ³ — стоимость инсулина глужизина для государственных программ.

Количество больных, которые могут быть пролечены на средства, отпущенные на лечение 100 больных инсулином лизпро (Хумалог) (А) или инсулином аспарт (НовоРapid) (Б) и соответствующее количество больных на инсулине глулизин (Апидра)

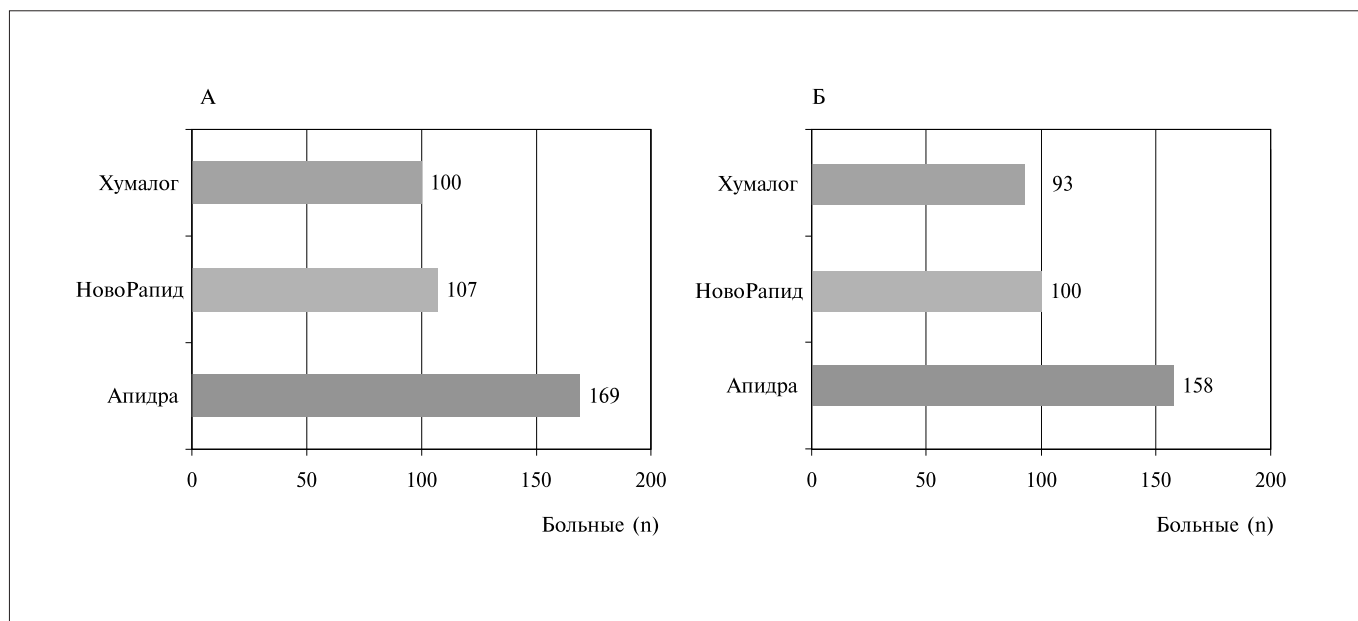


Таблица 2

Фармакоэкономический анализ сценария 1

Показатель	Глулизин	Лизпро	Аспарт	ГИЧИ*	Всего
Стоимость на месяц (руб.)	665,11	1 129,04	1 052,72	577,14	3424,01
Базовая доля рынка (%)	0,00	10,55	42,90	46,55	100
Базовая стоимость за год (руб.)	0,00	21 534 807,67	81 648 718,97	48 571 338,27	151 754 864,90
Заданная моделью доля рынка (%)	5,00	10,55	37,90	46,55	100
Заданная стоимость за год (руб.)	6 012 328,36	21 534 807,67	72 132 551,26	48 571 338,27	148 251 025,55
Разница в стоимости за год (руб.)			3 503 839,36		
Разница в стоимости за год (руб.) Дисконтирование 5%			3 679 031,32		
Заданная моделью доля рынка (%)	10,00	10,55	32,90	46,55	100
Заданная стоимость за второй год	12 024 656,71	21 534 807,67	62 616 383,54	48 571 338,27	144 747 186,19
Разница в стоимости за второй год (руб.)			3 503 839,36		
Разница в стоимости за второй год (руб.) Дисконтирование 5%			3 679 031,32		
Сбережения по стоимости за два года (руб.)			7 007 678,71		
Сбережения по стоимости за два года (руб.) Дисконтирование 5%			7 358 062,65		
Рентабельность за 1-й год (руб.)			0,61		
Рентабельность за 2-й год (руб.)			0,31		

Примечание. * ГИЧИ — генно-инженерный человеческий инсулин.

Фармакоэкономический анализ сценария 2

Показатель	Глулизин	Лизпро	Аспарт	ГИЧИ*	Всего
Стоимость за месяц (руб.)	665,11	1 129,04	1 052,72	577,14	3424,01
Базовая доля рынка (%)	0,00	10,55	42,90	46,55	100
Базовая стоимость за год (руб.)	0,00	21 534 807,67	81 648 718,97	48 571 338,27	151 754 864,90
Заданная моделью доля рынка (%)	5,00	5,55	42,90	46,55	100
Заданная стоимость за год (руб.)	6 012 328,36	11 328 737,68	81 648 718,97	48 571 338,27	147 561 123,27
Разница в стоимости за год (руб.)	4 193 741,63				
Разница в стоимости за год (руб.) Дисконтирование 5%	4 403 428,71				
Заданная моделью доля рынка (%)	10,00	0,55	42,90	46,55	100
Заданная стоимость за второй год (руб.)	12 024 656,71	1 122 667,70	81 648 718,97	48 571 338,27	143 367 381,65
Разница в стоимости за второй год (руб.)	4 193 741,63				
Разница в стоимости за второй год (руб.) Дисконтирование 5%	4 403 428,71				
Сбережения по стоимости за два года (руб.)	8 387 483,26				
Сбережения по стоимости за два года (руб.) Дисконтирование 5%	8 806 857,42				
Рентабельность за первый год (руб.)	0,73				
Рентабельность за второй год (руб.)	0,37				

Примечание. * ГИЧИ — генно-инженерный человеческий инсулин.

Сценарий 2. Пошаговое внедрение инсулина глулизин на рынок ДЛО по 5% в год в течение ближайших 2 лет путём замещения наиболее дорогого КДИ (базовая доля рынка для ГИЧИ не изменяется).

Сценарий 3. Пошаговое внедрение инсулина глулизин на рынок ДЛО по 10% в год в течение ближайших 2 лет путём изменения соотношения всех КДИ.

Анализ сценария 1 (табл. 2) показал убедительные фармакоэкономические преимущества изменения рынка при внедрении инсулина глулизина за счёт уменьшения доли аспарта. Доля рынка инсулинов приведена по данным Classic Consulting.

Изменение базовой доли рынка по этому сценарию приводит к экономии более 3,5 млн. руб. на всех нуждающихся в инсулинотерапии. Нами использован общепринятый коэффициент дисконтирования в 5%, с учётом поправки на который разница возрастает до 3,67 млн. руб. Такие же результаты экономии прогнозируются для второго года (замещение аспарта глулизином на 10%). Общая экономия средств за 2 года в пересчёте на 1 больного (общее количество в модельном исследовании 15 066 чел.) составляет 70 руб., или 35 руб./год. С учётом населения РФ (142,2 млн. чел. — Федеральная служба государственной статистики <http://www.gks.ru>) и с учётом того, что на каждый миллион населения приходится 15 066 чел., нуждающихся в инсулинотерапии, экономия составит: 35 руб. × 15 066 чел. × 142,2 = 74 млн. 983 тыс. руб., которые могут быть использованы для

приобретения других необходимых лекарств. Коэффициент рентабельности составляет 0,61, что означает экономическую отдачу от каждого вложенного рубля в терапию инсулином глулизином в 61%, т. е. прибыль в течение первого года составляет 61 копейка на каждый вложенный рубль.

Моделирование увеличения доли глулизина на 5% ежегодно за счёт уменьшения доли инсулина лизпро, как наиболее затратного, так же, как и в случае сценария №1, продемонстрировало убедительные фармакоэкономические преимущества изменения рынка — экономия с учётом дисконтирования составляет почти 4,4 млн. руб. Когда поэтапное замещение лизпро глулизином составит 10%, общая экономия средств за 2 года с учётом дисконтирования может составить более 8,3 млн. руб., что в пересчёте на 1 больного составляет 556,72 руб., или 278,35 руб./год. С учётом населения предполагаемого количества больных в РФ экономия составит: 278,35 руб. × 15 066 чел. × 142,2 = 596 млн. 350 тыс. руб. Коэффициент рентабельности этого сценария составляет 0,73, т. е. прибыль в течение первого года составляет 73 коп. на каждый вложенный рубль.

Замещение рынка глулизином по сценарию 3 так же, как и в двух предыдущих, оправданно, поскольку не создаёт дополнительных финансовых нагрузок (нет необходимости в дополнительном финансировании) (табл. 4). В этом случае нет и экономии средств, тем не менее, преимуществом является уменьшение доли

Фармакоэкономический анализ сценария 3

Показатель	Глулизин	Лизпро	Аспарт	ГИЧИ*	Всего
Стоимость за месяц (руб.)	665,11	1 129,04	1 052,72	577,14	3424,01
Базовая доля рынка (%)	0,00	10,55	42,90	46,55	100
Базовая стоимость за год (руб.)	0,00	21 534 807,67	81 648 718,97	48 571 338,27	151 754 864,90
Заданная моделью доля рынка (%)	10,00	10,55	40,90	38,55	100
Заданная стоимость за год (руб.)	12 024 656,71	21 534 807,67	77 842 251,88	40 223 954,68	151 625 670,94
Разница в стоимости за год (руб.)	129 193,66				
Разница в стоимости за год (руб.) Дисконтирование 5%	135 653,66				
Заданная моделью доля рынка (%)	20,00	10,55	38,90	30,55	100
Заданная стоимость за второй год (руб.)	24 049 313,42	21 534 807,67	74 035 784,80	31 876 571,09	151 496 476,98
Разница в стоимости за второй год (руб.)	129 193,66				
Разница в стоимости за второй год (руб.) Дисконтирование 5%	135 653,66				
Сбережения по стоимости за два года (руб.)	258 387,93				
Сбережения по стоимости за два года (руб.) Дисконтирование 5%	271 307,32				
Рентабельность (руб.)	0				

Примечание. * ГИЧИ — генно-инженерный человеческий инсулин.

менее технологичного ГИЧИ, а, следовательно, большее количество больных получит лечение современными препаратами, ставящими во главу угла снижение риска гипогликемий и повышение качества жизни пациентов. Моделирование увеличения доли глулизина, как наиболее технологичного инсулина, на 10% ежегодно в течение 2 лет за счёт уменьшения доли других инсулинов показало, что подобное возмещение возможно без изменения общего финансирования.

Фармакоэкономическая экспертиза глулизина в сравнении с ГИЧИ

Клинико-экономическое сопоставление инсулина глулизина проведено с генно-инженерным человеческим инсулином (Хумулин, Eli Lilly, США). Среднесуточная потребность в этих препаратах одинакова (табл. 5), однако эффективность их достоверно ($p=0,0029$) различается — глулизин более эффективно снижает уровень Hb_{A1C} [11], его применение сопровождается меньшим количеством тяжёлых гипогликемических событий [4]. Для расчётов примерной стоимости тяжёлых гипогликемий нами использованы следующие допущения и показатели:

- каждое тяжёлое событие сопровождается госпитализацией;
- длительность госпитализации составляет 5 дней [12];
- стоимость пребывания в стационаре в общей палате 8 400 руб. [13];

- вызов «скорой помощи» и транспортировка в стационар — 3 700 руб. [13];
- общая стоимость тяжёлого гипогликемического события без учёта медикаментозной поддержки, консультации специалистов и необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии составляет 12,1 тыс. руб.

Утилитарные стоимости глулизина и ГИЧИ различаются (табл. 5), однако за счёт различий в частоте тяжёлых гипогликемий возникает достоверная разница в расходах в пользу глулизина — прогнозируемые расходы на 1 больного в месяц меньше в сравнении с ГИЧИ на 275,03 руб. За год экономия составляет 3 300,36 руб. Интегральный показатель «стоимость-эффективность» (CER), обозначенный нами как «Расходы на инсулин и гипогликемию, отнесённые к эффективности в процентах снижения уровня гликированного гемоглобина» меньше при применении глулизина на 14 441 руб., а за год — на 173 299 руб./больной. Инсулин глулизин отличается большей эффективностью от вложений в сравнении с ГИЧИ при рассмотрении модели «Скорость достижения цели». Для конечной точки «снижение уровня Hb_{A1C} на 1%» при использовании глулизина понадобится в среднем 12 месяцев (1%: 0,0831%), в то время как при применении ГИЧИ — 20,6 месяцев (1%: 0,0486).

Соответственно, стоимость достижения снижения уровня Hb_{A1C} на 1% глулизином составит 7 981,32 руб. (12 мес. × 665,11 руб.), а ГИЧИ — 11 889 руб. (20,6 мес. × 577,14 руб.). Данный показатель свидетельс-

Фармакоэкономическое сравнение инсулина глулизина и генно-инженерного человеческого инсулина (ГИЧИ)

Показатели	Глулизин	ГИЧИ
Средняя дозировка (МЕ/сутки) ^{1,2}	20,00	29,20
Стоимость препарата (руб./больной/месяц)	665,11	577,14
Эффективность — среднее уменьшение уровня гликированного гемоглобина за месяц (%) ²	0,0831	0,0486
Частота тяжёлых гипогликемических событий за месяц ^{3,4}	0,03	0,06
Стоимость тяжёлого гипогликемического события (руб./пациент)	12 100,00	12 100,00
Стоимость гипогликемических события и расходы на инсулин (руб./пациент/месяц)	1028,11	1303,14
Соотношение стоимости инсулина и гипогликемии к уменьшению уровня гликированного гемоглобина (руб./пациент/месяц)	12 371,96	26 813,58

Примечание. ¹[8]; ²[7]; ³[4]; ⁴[11].

твует о том, что, несмотря на отличие в утилитарной стоимости от ГИЧИ, глулизин не только не удорожает лечение, поскольку способен достигать целевого уровня контроля быстрее, но и удешевляет лечение и уравнивает клинико-экономические показатели этих двух препаратов.

Заключение

На основании комплексной клинико-фармакологической и клинико-экономической экспертизы установлено, что инсулин глулизин (Апидра) экономически оправдан для включения в программы государственного возмещения при сахарном диабете, поскольку:

- наряду с высокой эффективностью имеет оптимальные экономические характеристики, такие как стоимость ежедневной, месячной и годовой терапии в сравнении с другими препаратами этого класса — инсулином аспартом и инсулином лизпро;

- обладает лучшим, в сравнении с генно-инженерным человеческим инсулином, параметром «стоимость-эффективность» при одновременном значительно более адекватном действии на эндокринную систему;
- способствует рациональному использованию отпущенных финансовых средств, без увеличения объёма вложений, создаёт экономию, позволяющую пролечить большее, чем в настоящий момент количество больных, или направить высвобождающиеся средства на закупку других лекарственных препаратов или средств самоконтроля, необходимых больным этого профиля.

Литература

1. Becker R., Robinson D.M., Wellington K. Insulin glulisine. *Drugs* 2006;66(6):861—69.
2. Becker R., Frick A.D., Nosek L. et al. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diab Care*. 2007;20(10):2506-7.
3. Luzio S., Peter R., Dunseath GJ et al. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over 12-h period. *Diab Res Clin Pract*. 2008;79:269-275.
4. Garg S.K., Rosenstock J., Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocrine Practice*. 2005;11(1):11-17.
5. Приложение к Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения №2240-Пр/06 от 02.10.2006
6. Dreyer M., Prager R., Robinson A. et al. Efficacy and safety of insulin glulisine (GLU) and insulin lispro (IL), combined with insulin glargine (GLAR) in patients with Type 1 Diabetes. [Abstract] *Diabetes*. 2004;53(suppl 2): A123, Abstract 520-P [Poster presented at 64th Sci Sess Am Diabetes Assoc (ADA), Orlando, June 2004.
7. Home P.D., Lindholm A., Riis A. et al. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2000;17(11):762-70.
8. Umpierrez G.E., Smeley D., Zisman A. et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 Diabetes (RABBIT 2 trial). *Diab Care* 2007;30(9):2181-2186.
9. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2003. Rev ed. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2004/
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: МИА, 2006. — 344с.
11. Dailey G., Rosenstock J., Moses R.G. et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2363-2368.
12. Стандарт медицинской помощи больным сахарным диабетом (при оказании специализированной помощи), Приказ МЗ и СР РФ №766 от 20.11.2006.
13. <http://medspravochnik.ru/price.htm>