

- Преимущества и возможности арГПП-1 как
- диабетмодифицирующей терапии

Диалог двух эндокринологов

Занозина Ольга Владимировна
Галстян Гагик Радикович

06.10.2021

Нижний Новгород



Презентация подготовлена при поддержке компании Лилли
PP-DG-RU-1880 05.10.2021


трулисити®
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

Только для сотрудников здравоохранения

Данные о конфликте интересов

- Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ПИМУ МЗ Российской Федерации
- Участие в совете экспертов: Astra Zeneca , Boehringer Ingelheim
- Участие в клинических исследования: да
- Чтение лекций: Eli Lilly, Sanofi, Servier, Novo Nordisk,.

Данные о конфликте интересов

- Галстян Гагик Радикович, д. м. н., профессор, зам. Директора Института диабета ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, заведующий отделением диабетической стопы
- Выступления с докладами: Ново Нордиск, Лилли, Новартис, Санофи, MSD, Берингер Ингельхайм, Такеда, Сервье
- Участие в экспертных советах/консультации: Астра Зенека, MSD, Ново Нордиск, Санофи, Лилли, Берингер Ингельхайм, Такеда
- Участие в клинических исследованиях: Глаксо Смит Клайн, MSD, Санофи

Механизм действия арГПП-1¹⁻³



ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

1. DeFronzo RA. Diabetes. 2009;58(4): 773-795. 2. Baggio LL, et al. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-2157; 3. Адаптировано из. Schwartz Diabetes Care 2016;39: 179-186 | DOI: 10.2337/dc15-1585.

арГПП-1 действует на максимальное число точек патогенеза СД 2 типа (7 из 11)

1. β-клетки ПЖ

- ↓ секреции инсулина
- ↓ массы

арГПП-1
иДПП-4



2. Секреция инкретинов

- ↓ эффект инкретинов

арГПП-1
иДПП-4



3. α-клетки ПЖ

- ↑ секреции глюкагона

арГПП-1
иДПП-4



4. Жировая ткань

- ↑ липолиза

Тиазолидиндионы
Метформин



5. Мышечная ткань

- ↓ усвоение глюкозы

Тиазолидиндионы
Метформин



6. Жировая ткань

- ↑ продукции глюкозы

Тиазолидиндионы
Метформин



ГИПЕРГЛИКЕМИЯ^{3*}

7. Головной мозг

- ↓ аппетита
- ↑ утреннего выброса дофамина
- ↓ симпатической активности

арГПП-1
иДПП-4
Средства,
подавляющие аппетит



8. Толстый кишечник

абнормальная биота;
возможное снижение
секреции ГПП-1

арГПП-1
иДПП-4
Метформин
Пробиотики



9. Иммунная система

- ↑ воспалительных реакций (нарушение)

арГПП-1
иДПП-4
Противовоспалительные
Иммуномодуляторы



10. Желудок/тонкий кишечник

- ↑ абсорбции глюкозы

арГПП-1



11. Почка

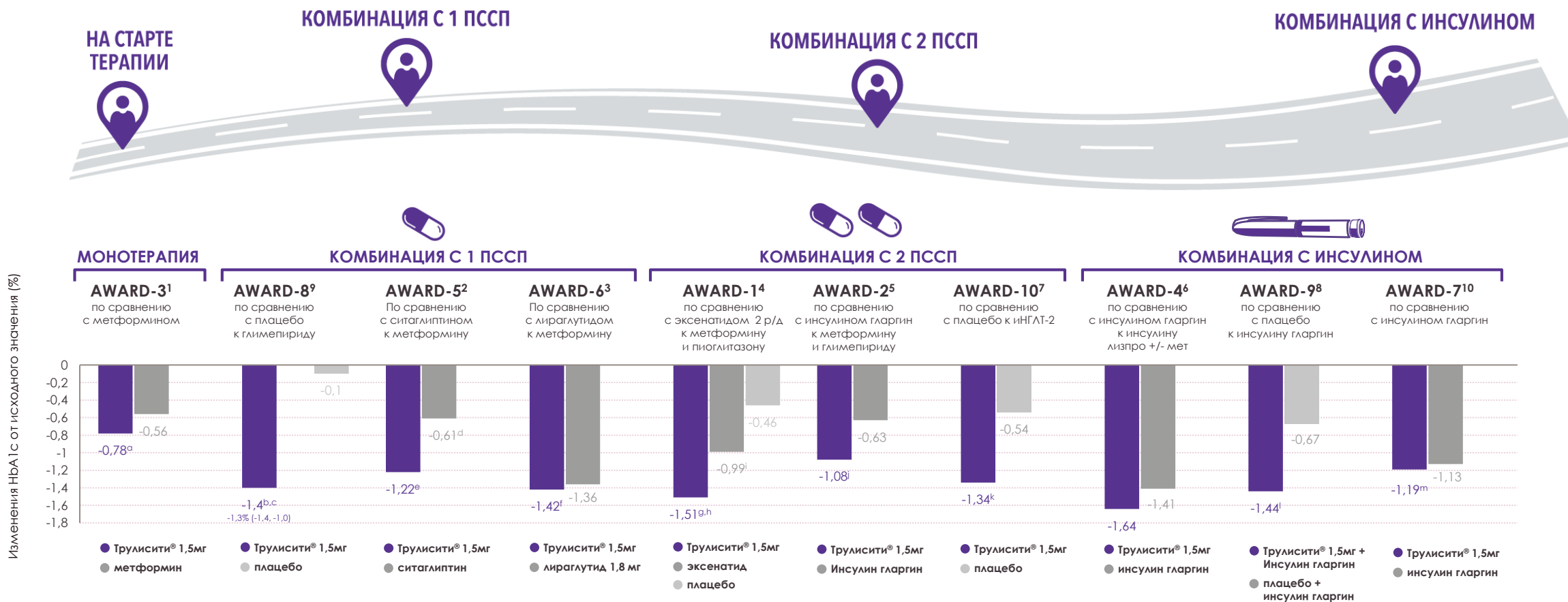
- ↑ реабсорбции глюкозы

арГПП-1



Трулисити 1 раз в неделю доказал высокую эффективность по снижению HbA1c > 1% по сравнению с пероральными ССП¹²

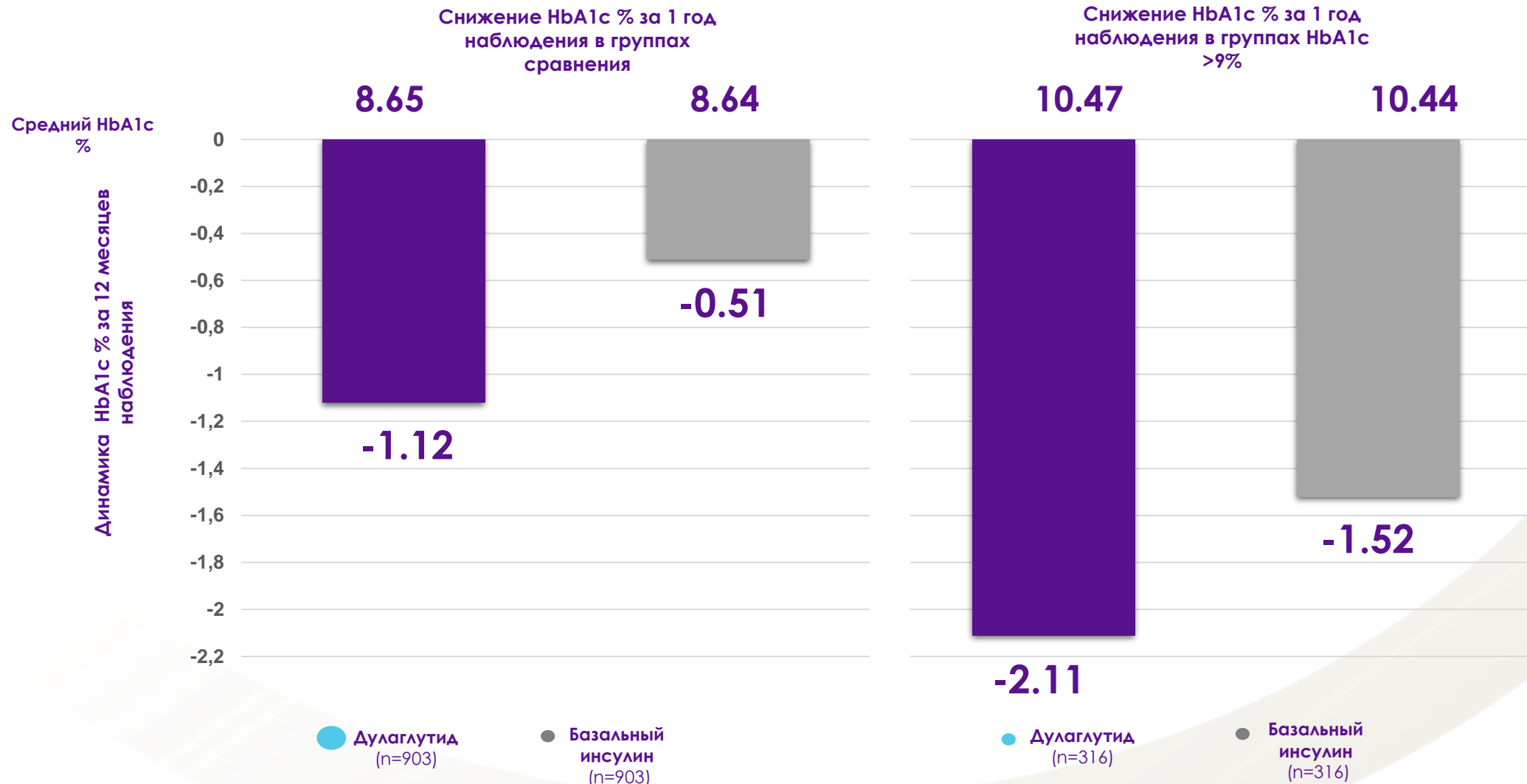
На любом этапе терапии СД2 и в любых комбинациях*



*Комбинация с иДПП-4 является 1. Umpierrez G. et al. DiabetesCare. 2014;37(8):2168-2176. 2. Nauck M. нерациональной(<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/970>)

et al. DiabetesCare. 2014;37(8):2149-2158 3. Dungan KM. et al. Lancet.2014;384(9951):1349-1357 4. Wysham C. et al. DiabetesCare. 2014;37(8):2159-2167 5. Giorgino Fet al. DiabetesCare. 2015;38(12):2241-9 6. Jendle J.et al. Diabetes Care. 2014(Suppl 1):A246 7.Ludvik B. et al. Diabetes Endocrinol.2018;6:370-81 8. Pozzilli Pet al. Diabetes Obes Metab. 2017Jul;19(7):1024-1031 9.Dungan KM et al. Diabetes Obes Metab.2016 May;18(5):475-82 10. Tuttle KR et al. Diabetes Obes Metab.2019 Jun;21(6):1493-1497

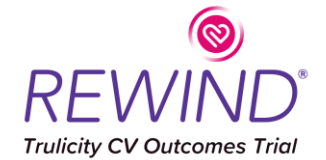
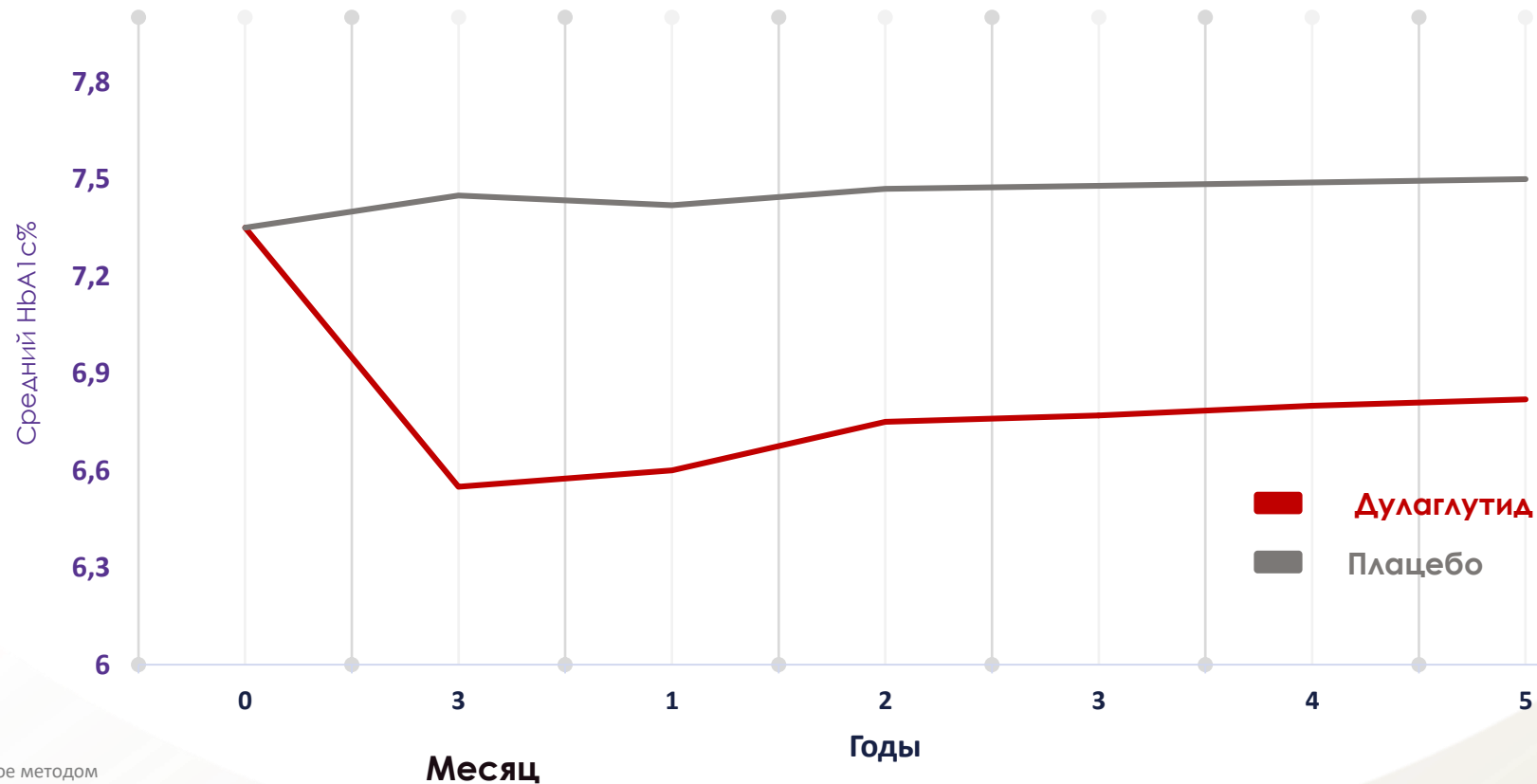
Трулисити 1 раз в неделю доказал высокую эффективность по снижению HbA1c > 1% по сравнению с инсулином гларгин в исследовании реальной клинической практики **DISPEL**



Трулисити® позволяет пациентам с СД 2 типа удерживать достигнутую цель HbA1c¹⁻⁹

Удержание в течение более 5 лет¹ HbA1c

Итоговое различие (МНК) -0.61% (95% ДИ -0.65, 0.58) P <0.0001

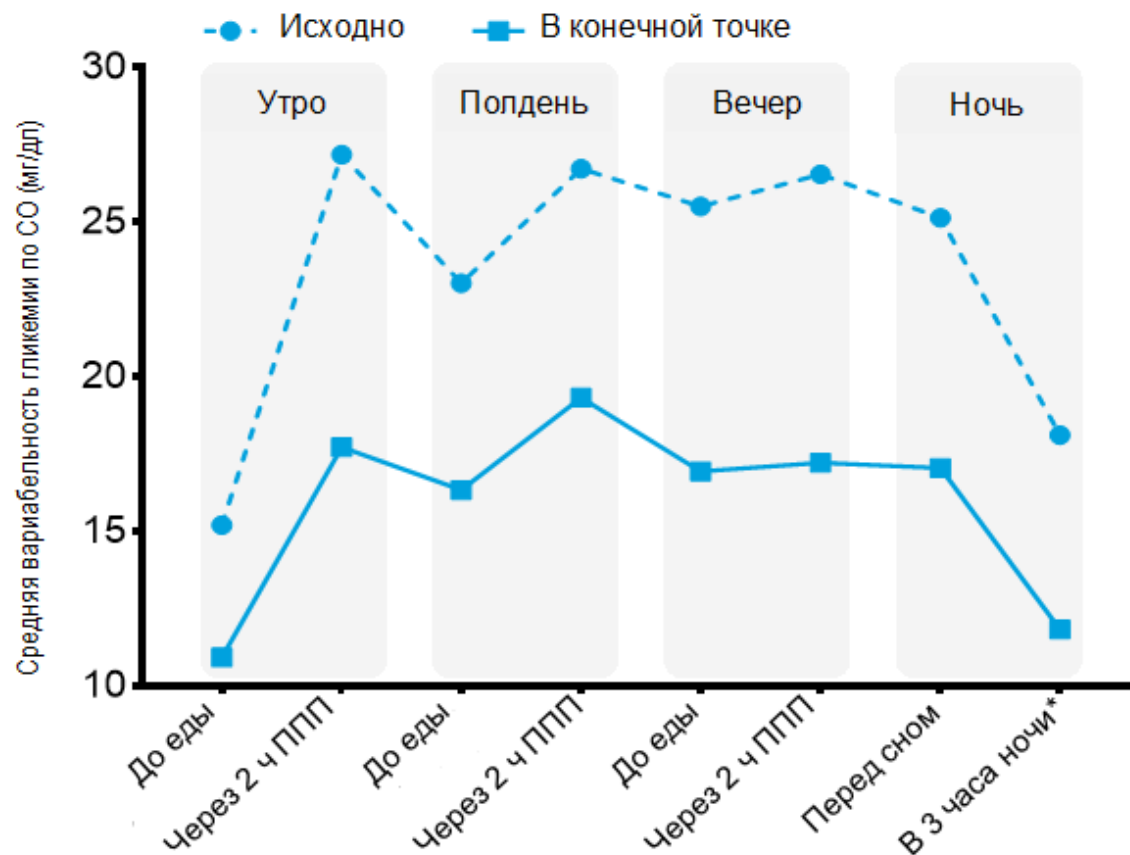


МНК = среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов

1. Gerstein HC, et al. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130

Влияние дулаглутида на вариабельность гликемии post hoc анализ исследований AWARD

Межсуточная вариабельность гликемии: данные расчета CO показателей СГК в восьми временных точках на исходном уровне и 26 неделе



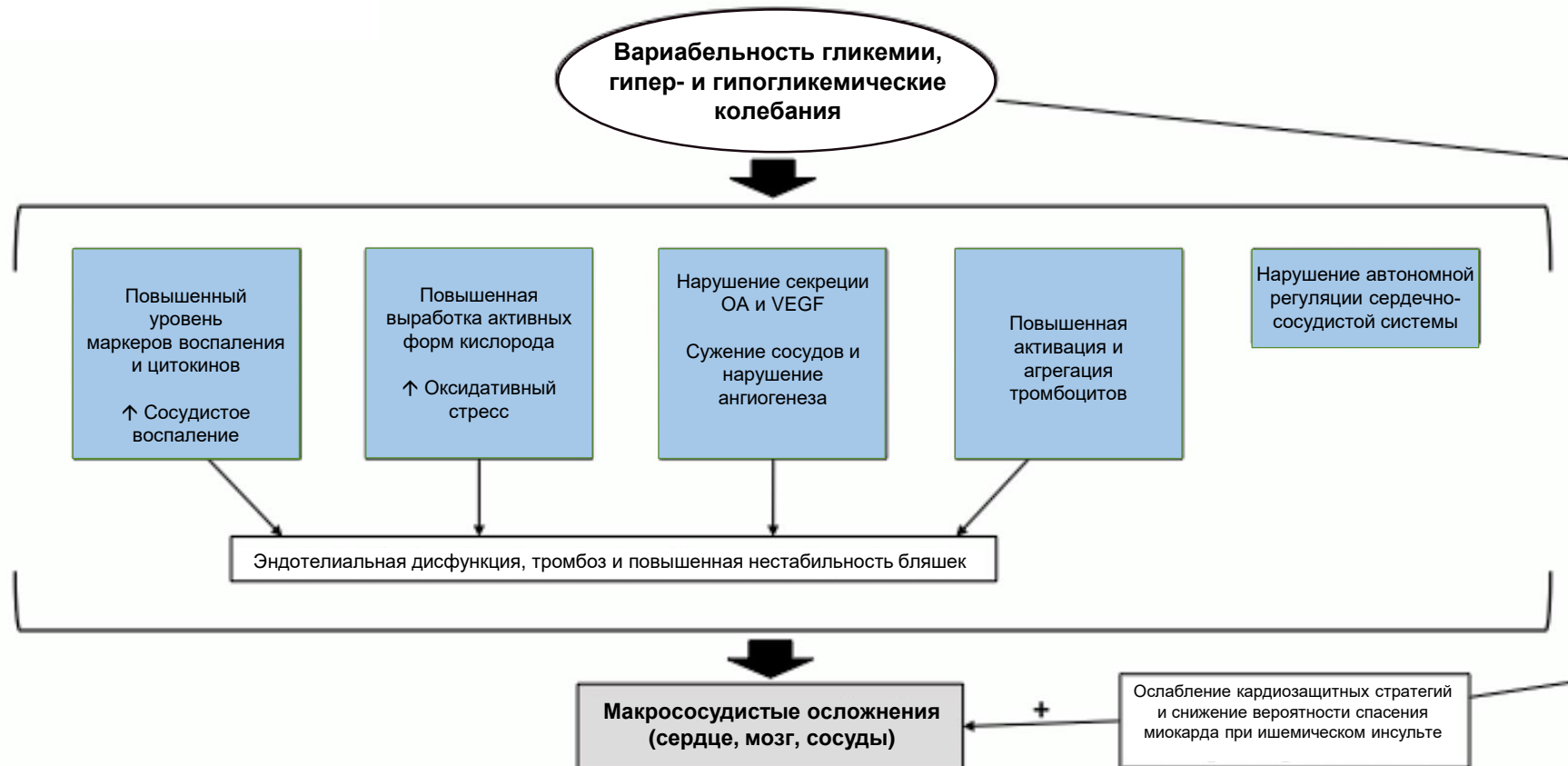
* или через 5 часов после отхода ко сну.

ППП — после приема пищи; СГК — самоконтроль глюкозы крови; CO — стандартное отклонение.

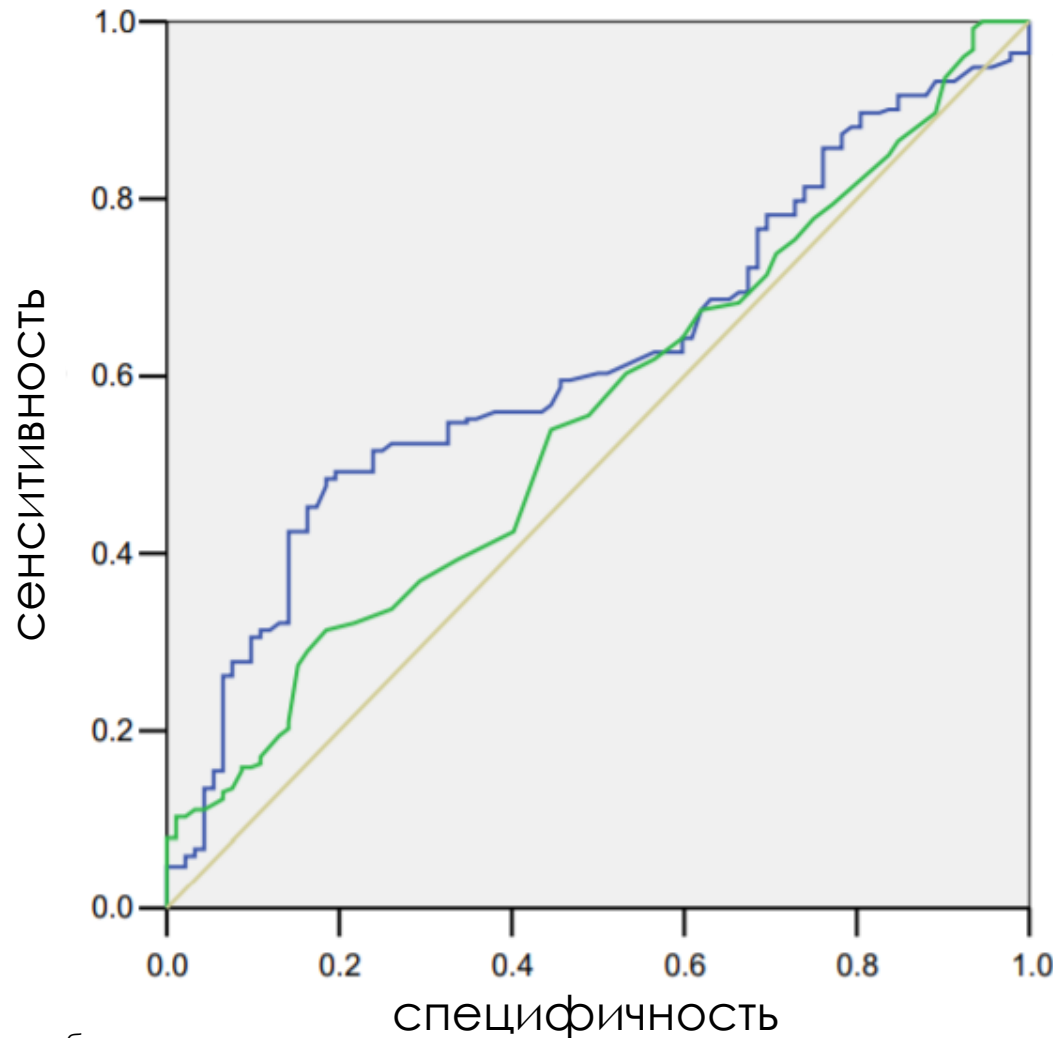
Jodar E, et al. Effect of dulaglutide on glycaemic variability: Post hoc analysis of the AWARD studies. Доклад представлен на 80-й ежегодной научной сессии ADA; 12–16 июня 2020 г. (1056-P)

Роль вариабельности гликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений при СД

Потенциальные механизмы патогенеза сердечно-сосудистых осложнений опосредованных ВГ



Высокая вариабельность гликемии – независимый прогностический фактор риска развития ИБС



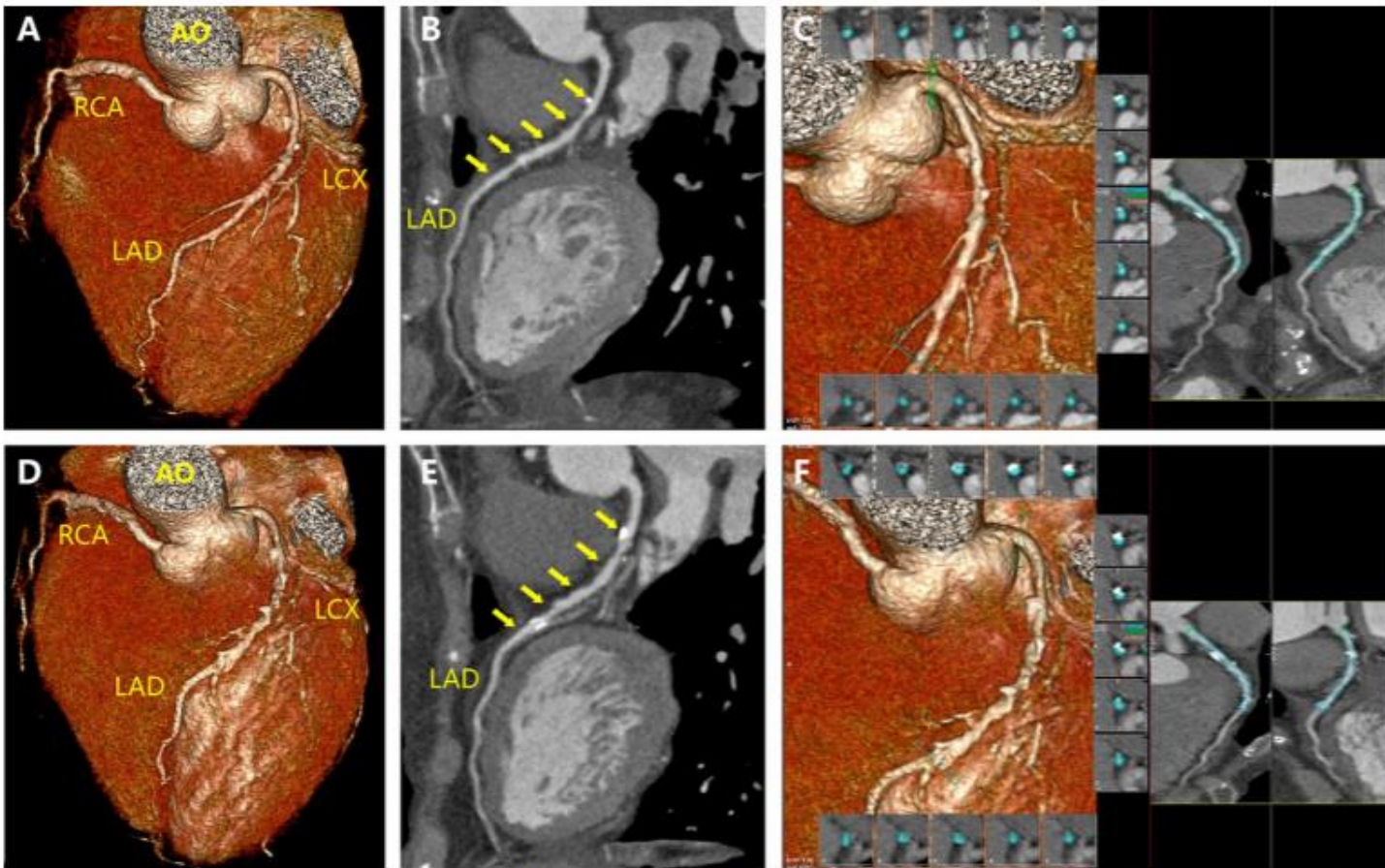
ВГ* $\geq 3,4$ ммоль/л- независимый прогностический фактор ИБС

Площадь под кривой ROC для ВГ (0,618, 95%CI от 0,555 до 0,680, $p = 0,001$) превосходил этот показатель для HbA1c (0,554, 95% ДИ от 0,487 до 0,620, $p = 0,129$)

* внутрисуточная , ВГ- вариабельность гликемии

Длительная ВГ влияет на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД2 типа

Изменения общего объема бляшки от исходного через 2,8 года наблюдения
(пациентка 60 лет с СД2 типа)



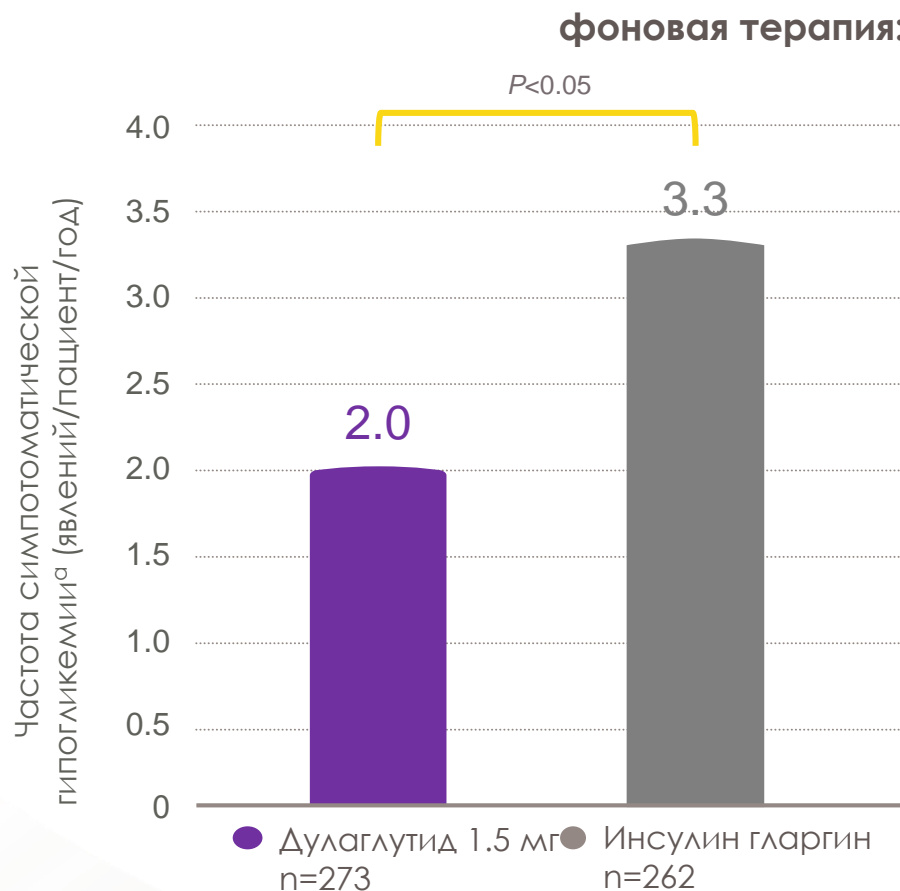
Исходно
рис. А-С – умеренный стеноз
проксимального сегмента левой
передней нисходящей коронарной
артерии
Общим объемом бляшки 119 мм³

Через 2,8 года
рис. D-F – клинически значимое
прогрессирование
**Общий объем бляшки увеличился
до 194 мм³**

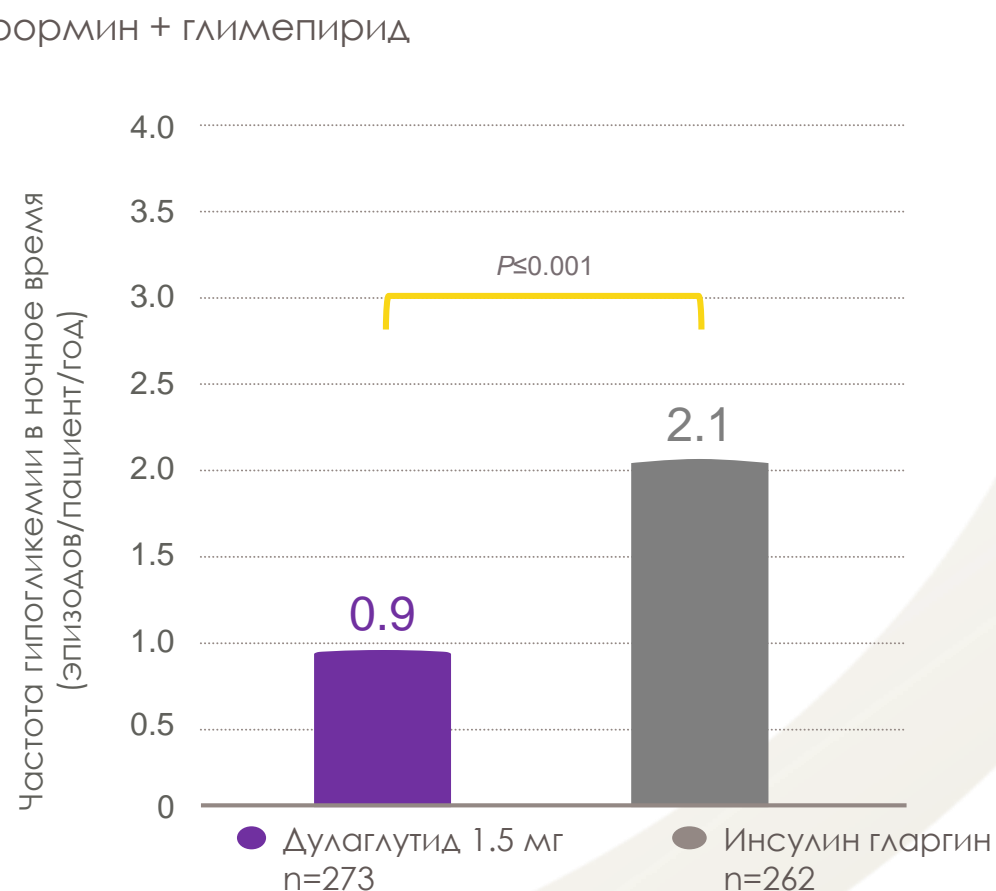
Скорость прогрессирования увеличения объема атеросклеротической бляшки **22,51% в год**

Терапия Трулисити® безопаснее по сравнению с инсулином гларгин в отношении гипогликемических реакций

AWARD-2: частота зарегистрированной симптоматической гипогликемии на 52 неделе

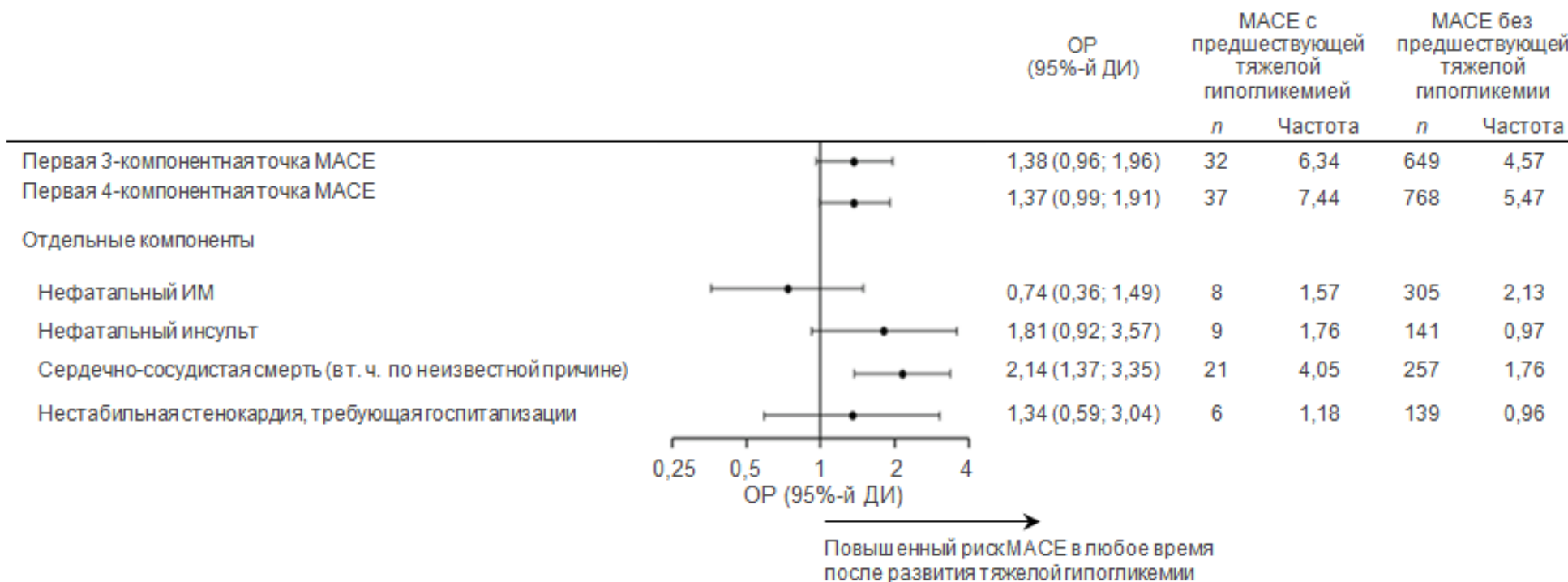


AWARD-2: частота ночной гипогликемии на 52 неделе



^aЗарегистрированные случаи гипогликемии с клиническими проявлениями определялись в любое время при наличии у пациента симптомов и/или признаков, ассоциирующихся с гипогликемией и уровнем глюкозы в плазме крови ≤ 3.9 ммоль/л
Giorgino F. et al. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241-2249.

Связь между тяжелой гипогликемией, сердечно-сосудистыми исходами и смертностью



Анализ времени до события с учетом тяжелой гипогликемии в качестве зависящей от времени переменной и рандомизированного лечения в качестве постоянного фактора.

Результаты: различие по риску развития MACE между лицами, страдавшими тяжелой гипогликемией, и теми, у которых она отсутствовала, было незначимым. Следовательно, **временная связь между тяжелой гипогликемией и развитием MACE отсутствует. В рамках исследования отмечен значительно более высокий риск смертности от всех причин у пациентов, страдавших тяжелой гипогликемией, в сравнении с теми, кто не страдал тяжелой гипогликемией** (ОР 2,51; 95%-й ДИ 1,79–3,50; $p < 0,001$). Более высокий риск смертности от всех причин отмечался спустя **15, 30, 60, 90, 180 и 365 дней после развития тяжелой гипогликемии**, нежели чем в случаях ее отсутствия в тот же период времени.

Структура смертности пациентов с СД 2 типа (включая неустановленные причины), 2019 г.

2 тип СД



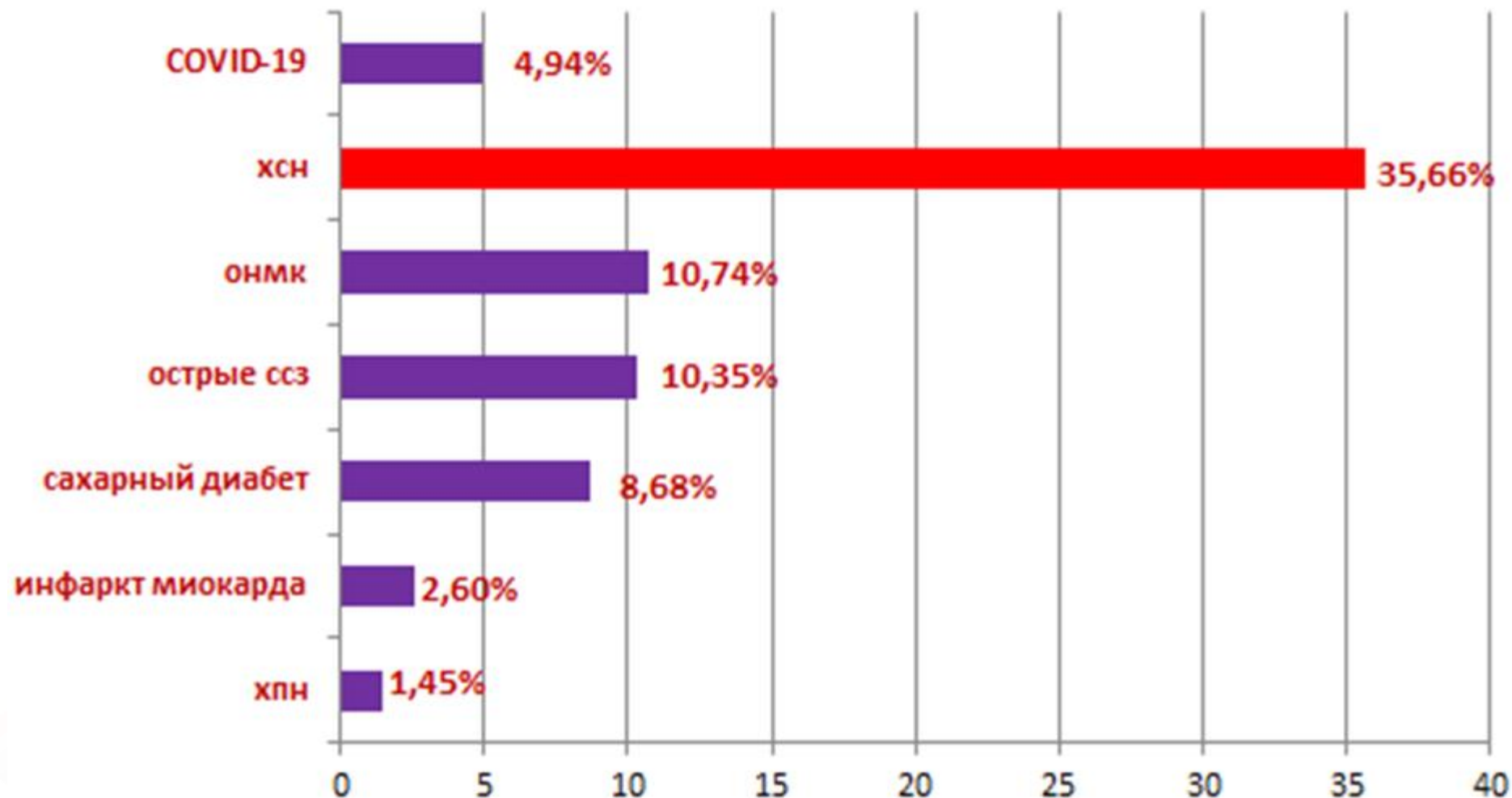
56,5%

Основной причиной смерти пациентов с СД является сердечно-сосудистая патология:

- Инфаркт
- Инсульт
- сердечная недостаточность, острые с-с нарушения (ТЭЛА, шок, тромбозы)

N= 114 032

Непосредственные причины смерти у пациентов с СД2 типа в 2020 в Нижегородской области



Пациенты с СД 2 типа в зоне первичной профилактики имеют разную степень риска ССЗ и часто входят в группу очень высокого риска развития ССЗ

Категории СС риска у пациентов с СД

Очень высокий риск

- Пациенты с СД и имеющимися ССЗ или другими поражениями целевых органов*
- 3 и более факторами риска**
- раннее начало СД 1 типа или длительность более 20 лет

Вторичная профилактика

Первичная профилактика

Высокий риск

Пациенты с длительностью СД 10 и более лет без поражения целевых органов + другие дополнительные факторы риска

СД 2 типа: сердечно-сосудистые заболевания и факторы их риска

Пациенту необходима **первичная профилактика** ССЗ, если:

Модифицируемые Факторы риска АС ССЗ

- Артериальная гипертензия
 - прием ≥ 1 гипотензивного препарата,
 - или САД ≥ 140 мм рт ст,
 - или ДАД ≥ 95 мм рт ст;
- Дислипидемия
 - гиполипидемическая терапия
- Избыточный вес
 - соотношение талия: бедра >1.0 для мужчин и >0.8 для женщин)
 - ИМТ ≥ 25 кг/м²
- Курение
- Отягощенный семейный анамнез

Пациенту необходима **вторичная профилактика** ССЗ, если:

Сердечно-сосудистые заболевания или ассоциированные с ними заболевания

- Инфаркт миокарда
- Инсульт или ТИА
- ИБС
- Интервенционное вмешательство на коронарных артериях методы по поводу
- Стеноз коронарных артерий, или сонных артерий, или артерий нижних конечностей
- рСКФ <60 мл/мин/1.73 м²
- Альбуминурия

Дулаглутид – единственный арГПП-1 с показанием первичной профилактики ССЗ¹

Президент академик РАН Дедов И.И.

Клинические рекомендации

Сахарный диабет 2 типа у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9; R73.0; R73.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021

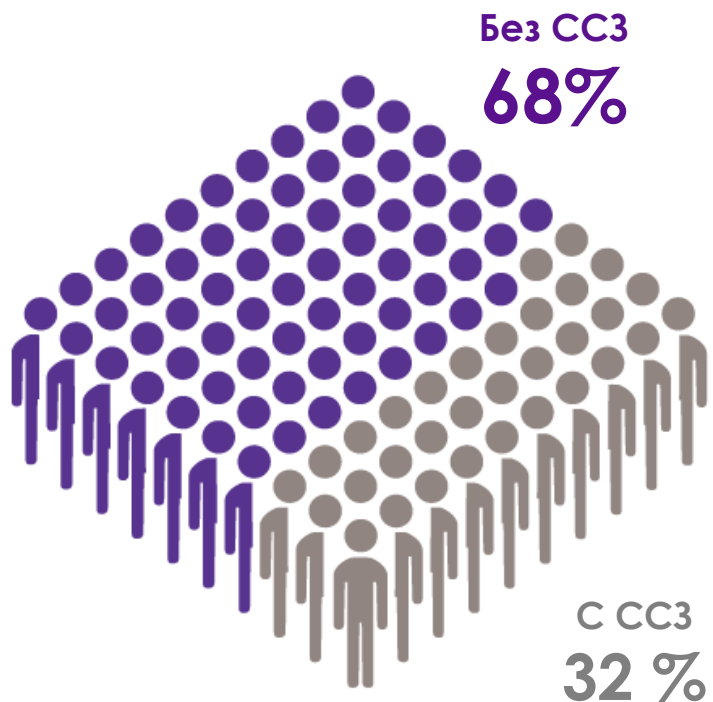
Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

- **первичная профилактика** у лиц с указаниями на высокий риск АССЗ (**дулаглутид****)

- **вторичная профилактика** у лиц с АССЗ (лираглутид, **дулаглутид****, семаглутид)

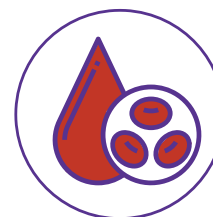
Пациенты с СД характеризуются высоким СС риском, но 68% не имеют установленных ССЗ



Большинство пациентов с СД 2 типа имеют независимые факторы СС риска



71%
Артериальная
гипертония



65%
дислипидемия



85%
Избыточная масса
тела

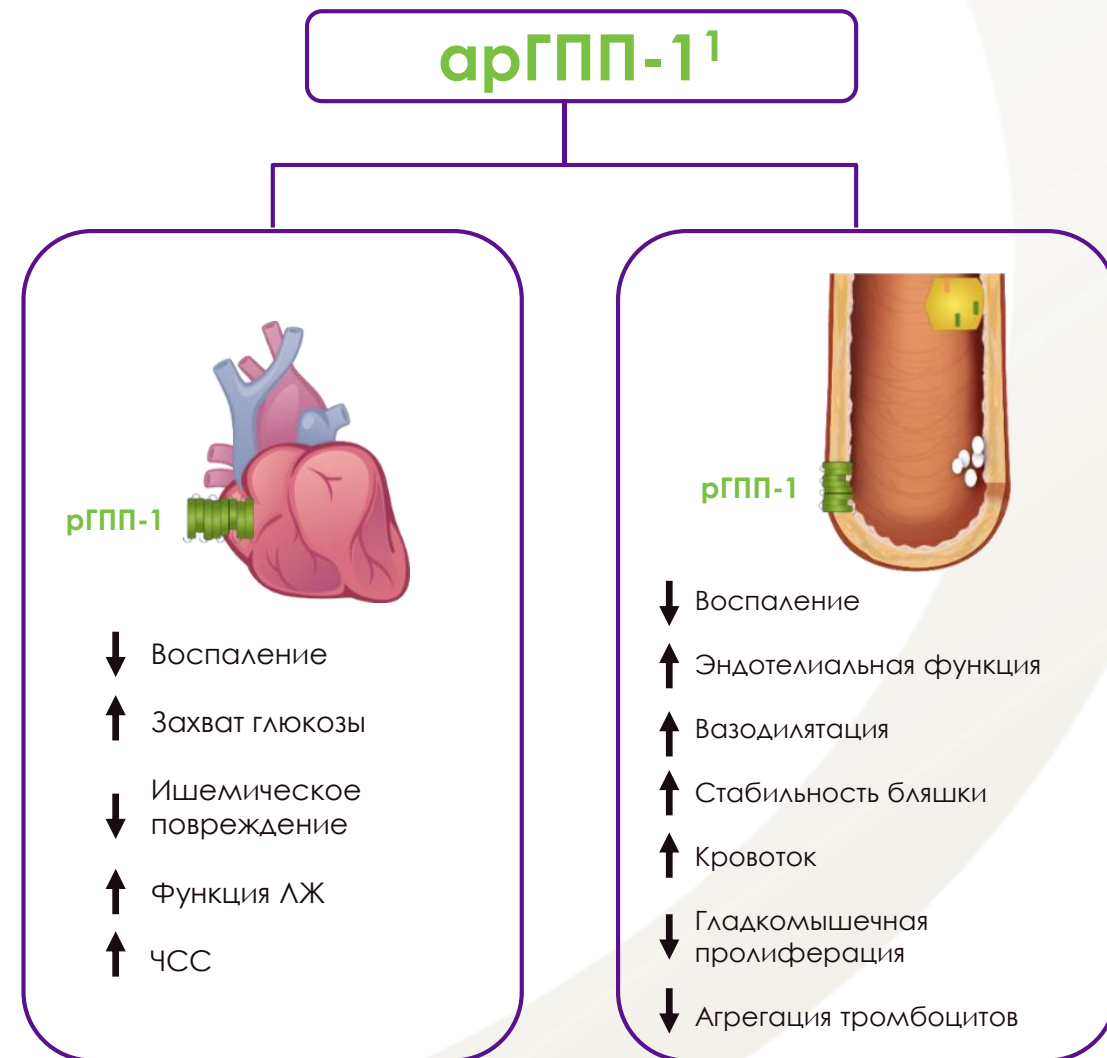
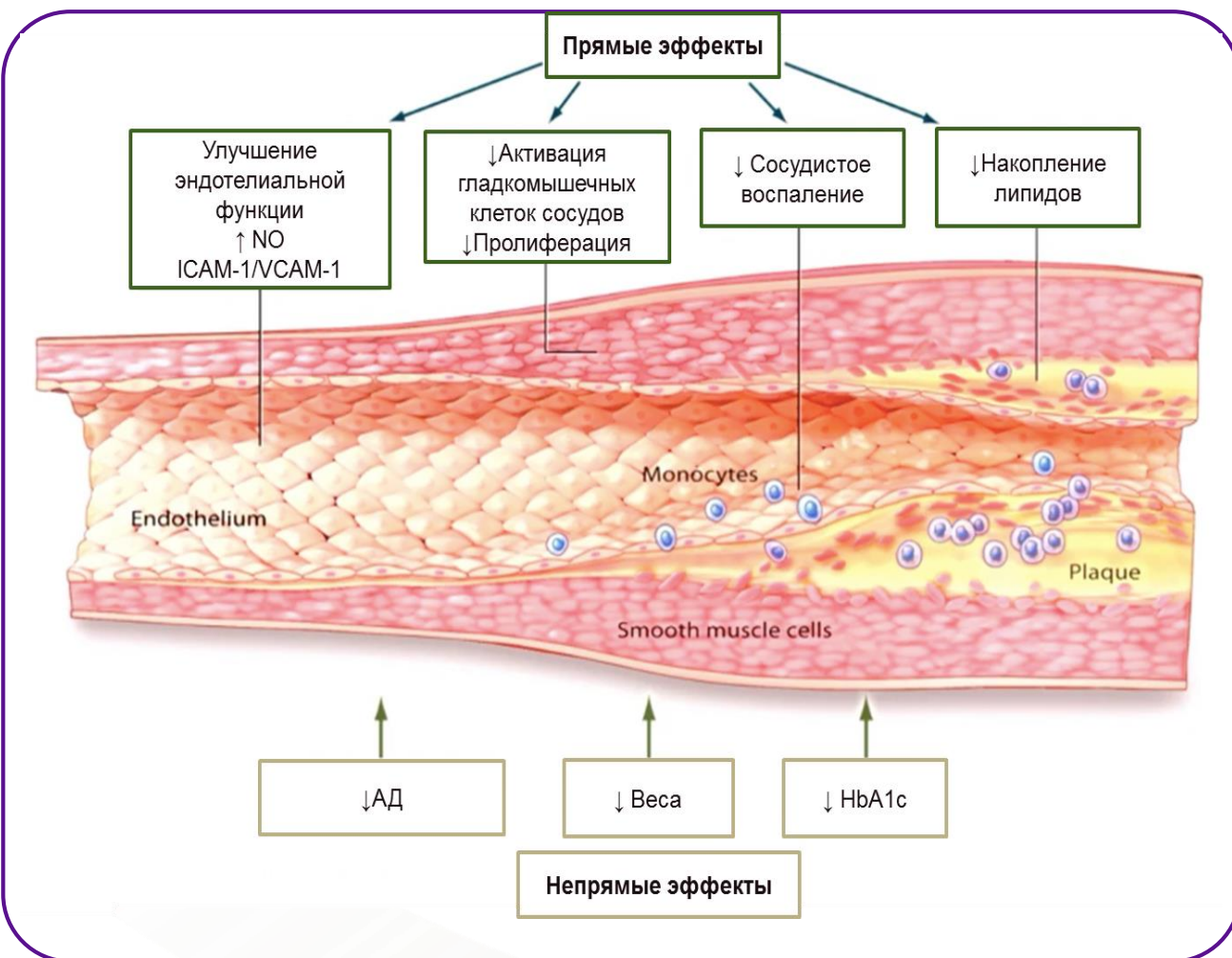
Пациенты из группы риска СД 2 типа в Нижегородской области

СД 2 типа

Пациент ов на учете	Всего в группе риска	>65 лет + ИМТ > = 35	>65 лет + HbA1c > = 9%	>65 лет + инсули нотера пия	>65 лет + СД > = 10 лет	Ампут ация	ХБП (С3-С5)	ХСН	ЦВЗ	ИМ	ИБС
129 020	68 867	13 931	3 287	14 762	45 840	768	13 595	799	3 207	2 777	10 024

СД 1 типа: ХСН-3, ИМ-19, ИБС-49, ЦВЗ-15

Потенциальные механизмы действия арГПП-1 на ССЗ¹⁻²

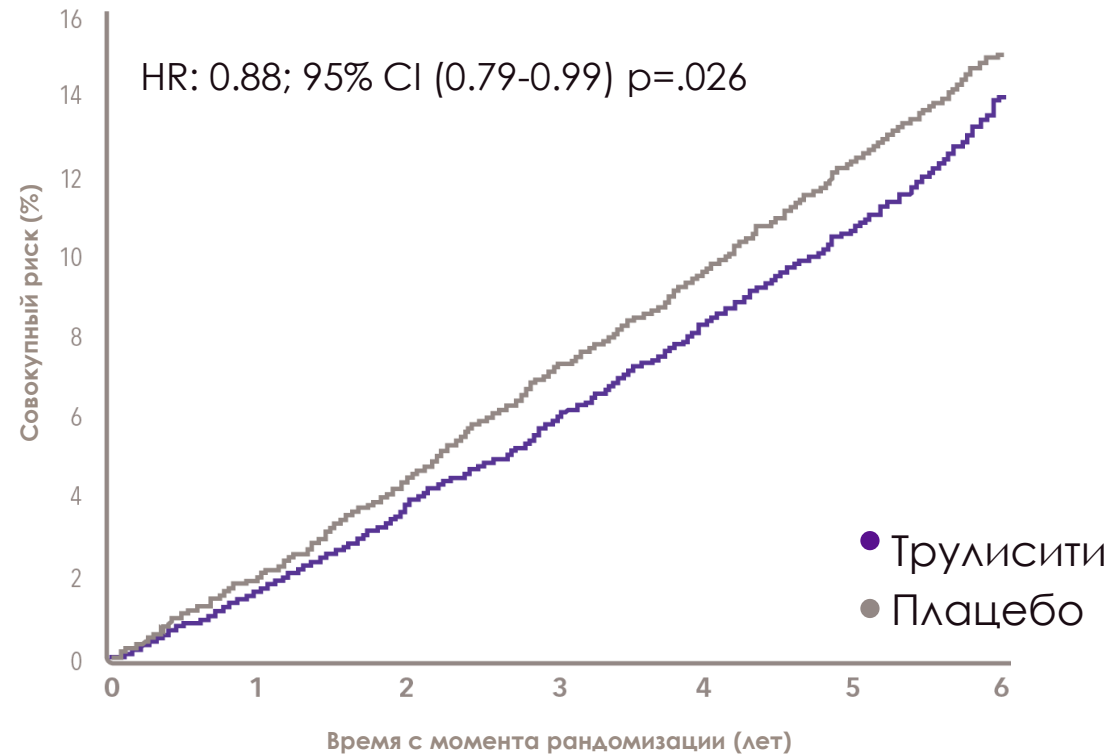


ГПП-1, глюкагоно-подобный пептид-1; рГПП-1, рецептор глюкагоно-подобного пептида-1; ЛЖ, левый желудочек; ЧСС, частота сердечных сокращений, ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания

Adapted from: 1. Drucker DJ. *Cell Metab* 2016;24:15–30; 2. *Canadian Journal of Diabetes* Volume 44, Issue 1, February 2020, Pages 93-102

Трулисити® продемонстрировал статистически значимое снижение общего числа СС событий у пациентов с СД 2 типа как в группе с установленными ССЗ, так и с факторами риска**1

Основные исходы 3P-MACE*



-12%

Основные исходы (3P-MACE) наблюдали у 594 (12,0%) участников, которым был назначен Трулисити, и у 663 (13,4%) участников, которым был назначен плацебо.

3P-MACE = 3 point major adverse cardiovascular events, 3 компонента основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт; OR = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал

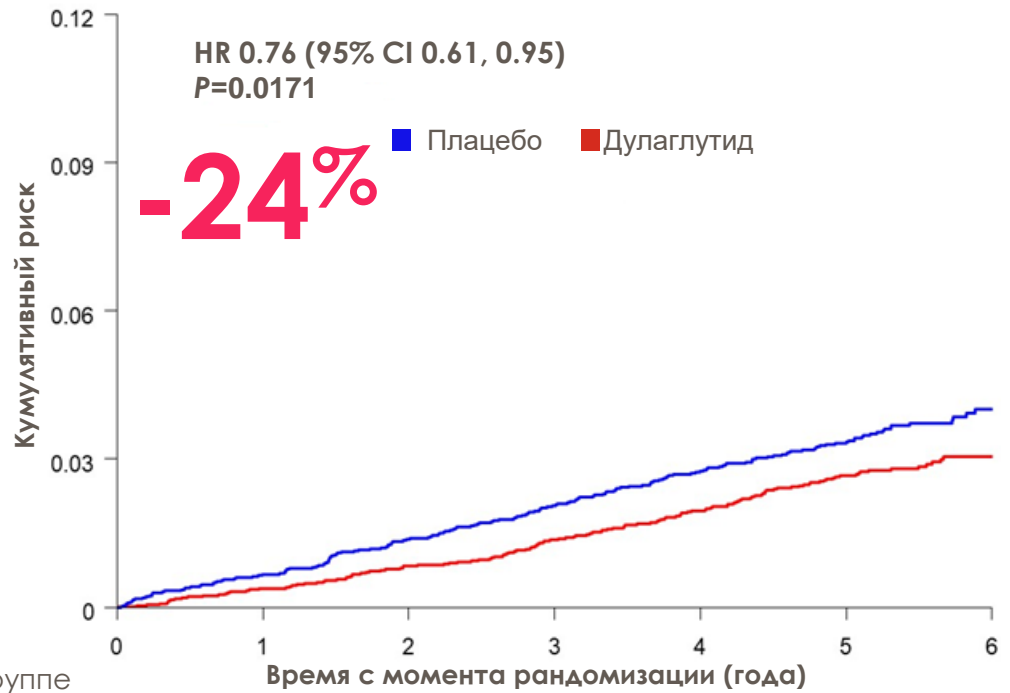
**ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

1. Gerstein HC, Colhoun HM, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial, The Lancet Volume 394, Issue 10193, 13–19 July 2019, Pages 121-130 |

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

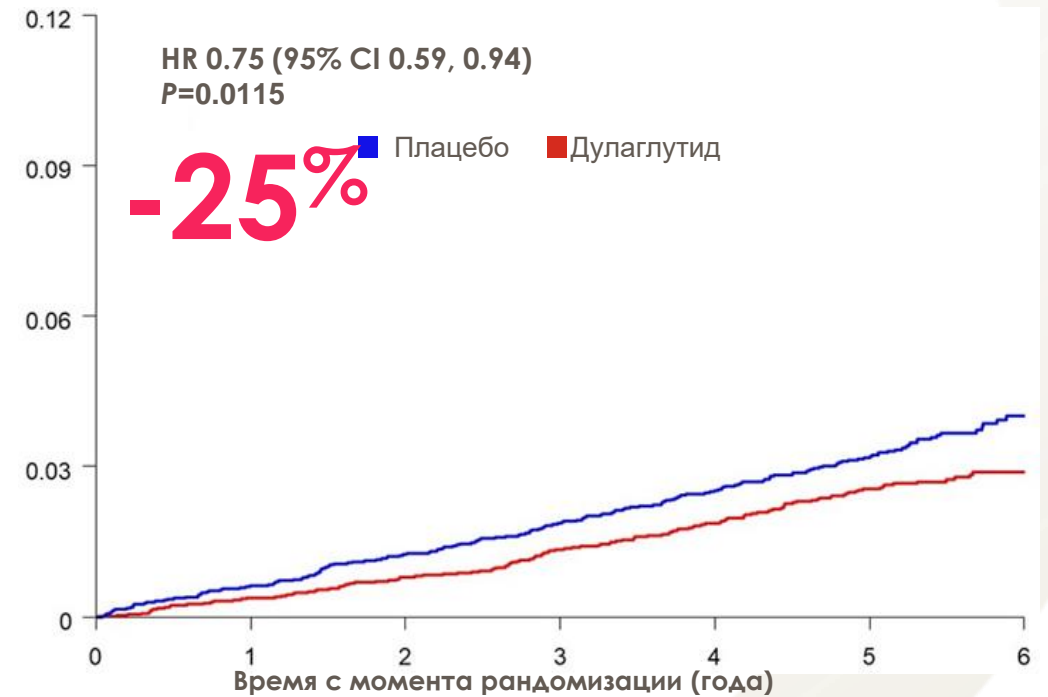
Влияние терапии Трулисити® 1.5 мг/нед на нефатальный и ишемический инсульт (REWIND)

Нефатальный инсульт



Н в группе риска	0	1	2	3	4	5	6
Плацебо	4952	4826	4692	4534	3396	3710	777
Дулаглутид	4949	4847	4736	4406	4476	3796	776

Ишемический инсульт



Н в группе риска	0	1	2	3	4	5	6
Плацебо	4952	4829	4701	4552	3412	3723	779
Дулаглутид	4949	4848	4741	4613	4486	3807	780

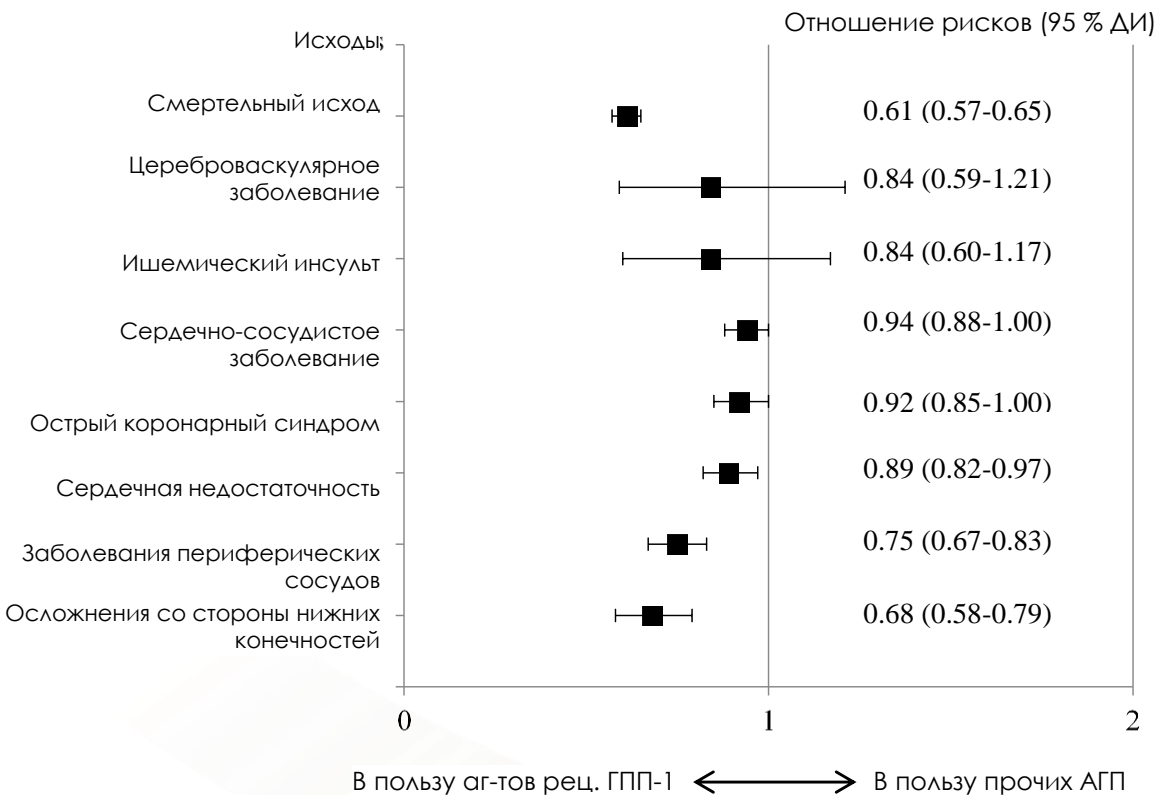
Объединенный риск смерти и развития клинических явлений в сопоставимых популяциях в зависимости от статуса лечения в регионах Ломбардия и Апулия с 2010 по 2018 год¹

Л агГПП-1 (N=18716)
 А агГПП-1 (N=9772)

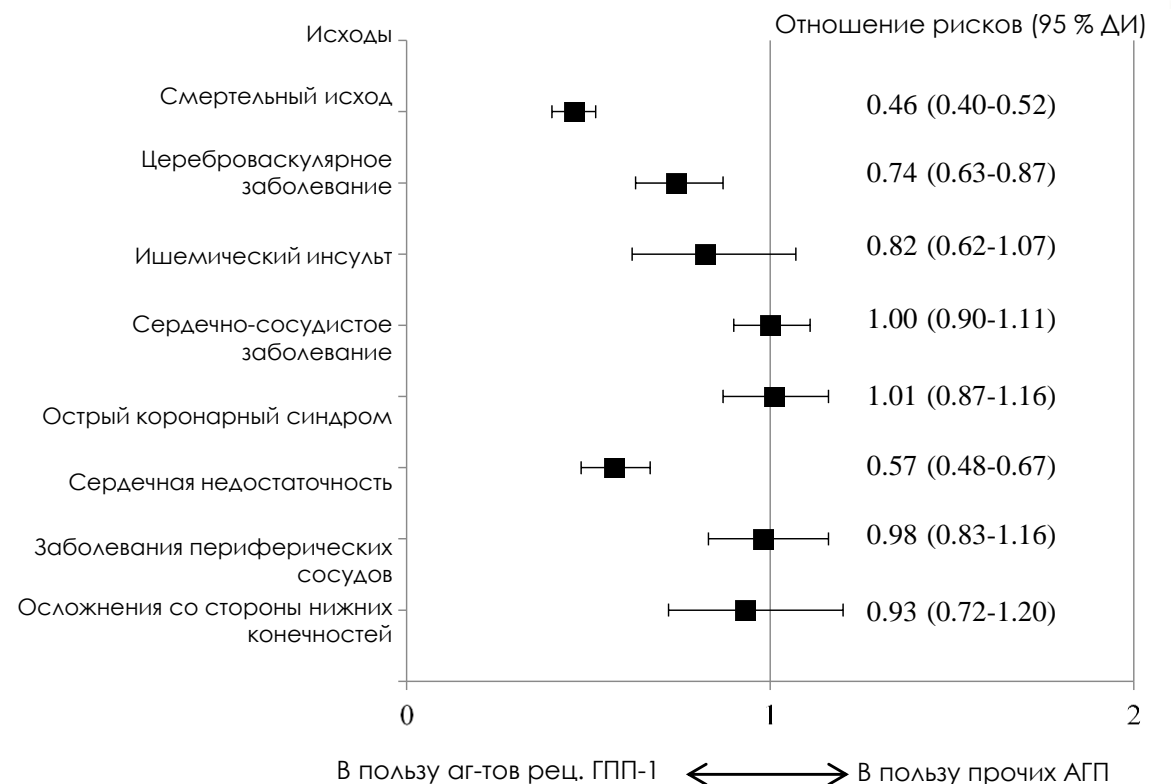
Прочие ССП (N = 18 716)
 Прочие ССП (N=9772)

Л иНГЛТ-2 (N=11683) Прочие ССП (N = 11 683)
 А иНГЛТ-2 (N=6046) Прочие ССП(N=6046)

агГПП-1 (Ломбардия)

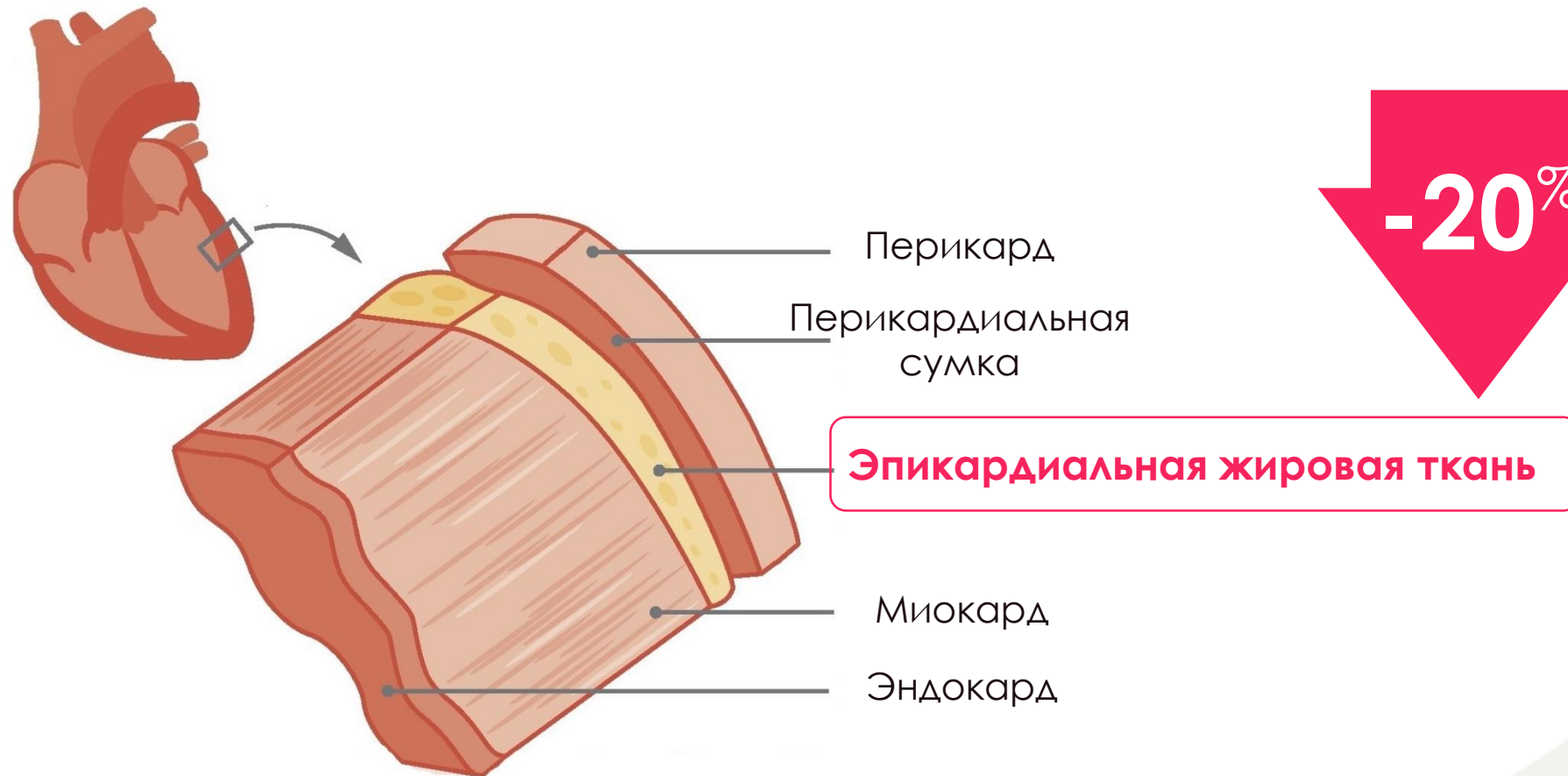


иНГЛТ-2 (Ломбардия)



А, Apulia; АГП — антигипергликемические препараты; ДИ — доверительный интервал; аг-т рец. ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ОР, отношение рисков; L, Ломбардия; инг. SGLT-2, ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа.
¹Baviera M, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2021 Feb 19. doi: 10.1111/dom.14361 Epub ahead of print. © 2021 John Wiley & Sons Ltd.

На терапии Трулисити® снижается объем эпикардиальной жировой ткани на 20% за 3 месяца¹



Производные эпикардиальной жировой ткани являются индукторами воспаления миокарда²

1. G. Iacobellis, A. C. Villasante Fricke. Effects of Semaglutide Versus Dulaglutide on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity.

Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue 4, April 2020

2. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>

Терапия Трулисити® способствовала снижению содержания жировой ткани в печени при НАЖБП у пациентов с СД 2 типа

Критерии оценки	Группа контроля (n = 25)	Дулаглутид (n = 27)	ДИ 95% CI	p
Исходное содержание жира в печени, % (среднее±CO)	17.1 ± 7.7	17.9 ± 7.2	–	–
Содержание жира в печени на 24 нед, % (среднее±CO)	14.8 ± 6.5	12.0 ± 6.6	–	–
Абсолютное изменение содержания жира в печени, % (SE)	-2.3 (1.2)	-5.8 (1.0)	-3.5 (-6.6, -0.4)	0.025*
Относительное изменение содержания жира в печени, % (SE)	-5.7 (7.9)	-32.1 (4.3)	-26.4 (-44.2, -8.6)	0.004*

* Статистически значимая величина

D-LIFT - Effect of dulaglutide on liver fat – влияние дулаглутида на стеатоз печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Mohammad S. Kuchay et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial) Diabetologia (2020)

63:2434–2445

Общие Почечные исходы (REWIND)¹

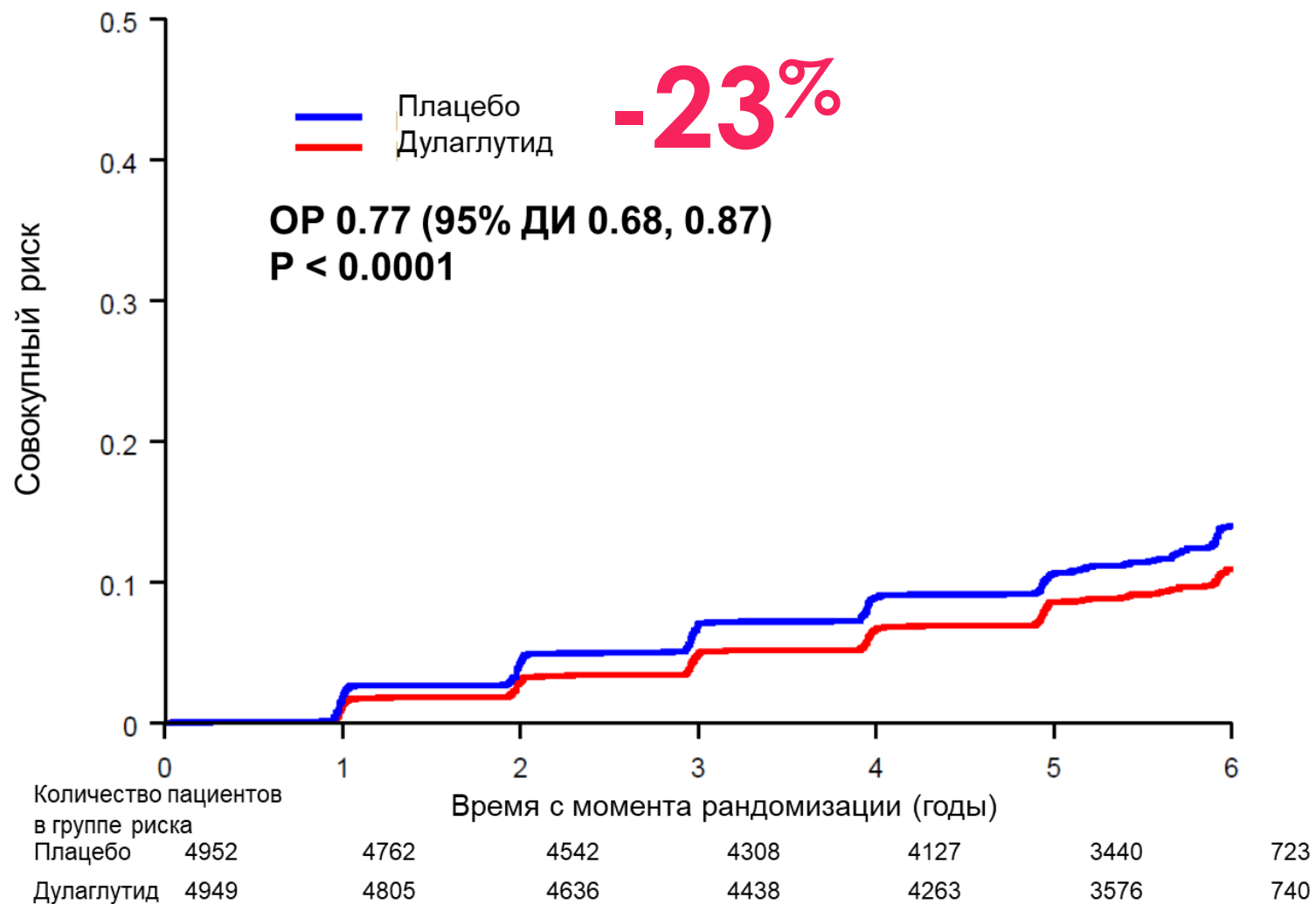
Впервые выявленная микроальбуминурия, 30% снижение рСКФ, почечная заместительная терапия



¹ достижение за счет снижения впервые выявленной микроальбуминурии на 23%
Gerstein HC, et al. *Lancet* 2019;394:131-38.

Развитие впервые макроальбуминурии

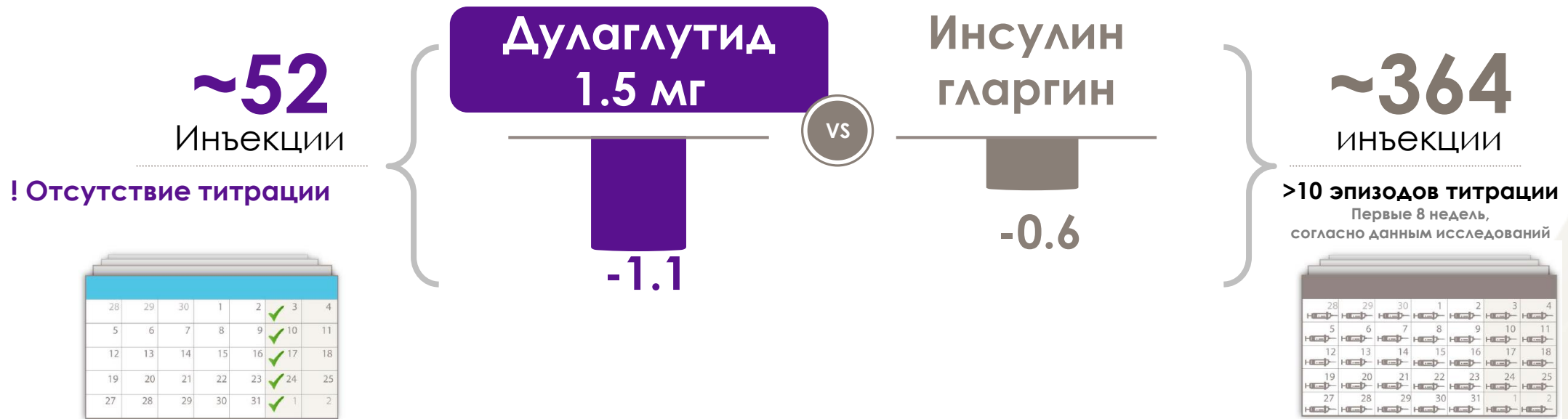
Впервые соотношение альбумин / креатинин в моче > 33,9 мг/ммоль (300 мг/г)



При **высокой эффективности** vs базальный инсулин при **меньшем количестве инъекций**^{1,2}

AWARD - 2

HbA1c (%) динамика снижения



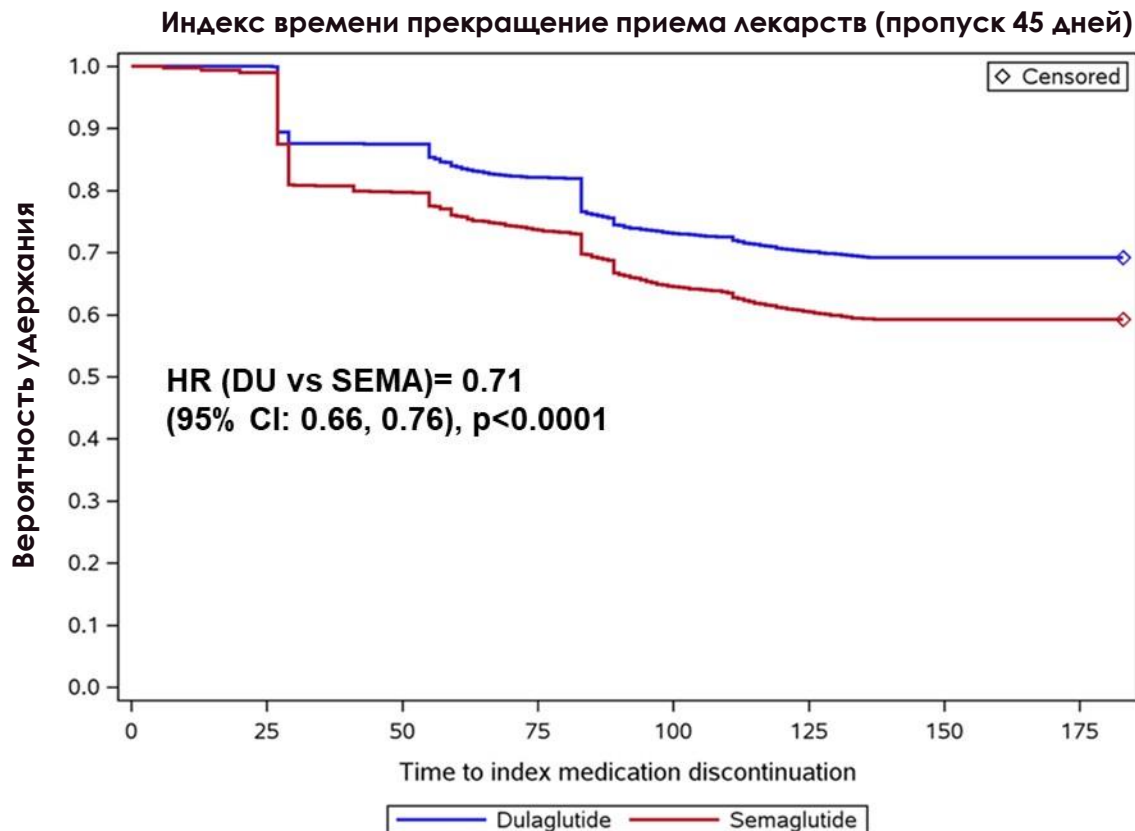
Дизайн и результаты исследования^{1,2}

- Инсулин гларгин , SC (n=262; базальный HbA1c: 8.1%); Дулаглутид 1.5 мг QW, SC (n=273; BL HbA1c: 8.2%)
- 78 недель, активный контроль РКИ
- В сравнении с базальной терапией + метформин и сульфонилмочевина
- Первичная конечная точка: эффективность дулаглутида 1.5 мг vs гларгин на снижение HbA1c за 52 недели ниже начального уровня (-1.08 vs -0.63, P<.001 неинферности vs гларгин)
- Дозы гларгина были скорректированы, учитывая целевой показатель прандиальной гликемии <5.6 mmol/L
- На 52-недельной первичной конечной точке средняя суточная доза инсулина гларгина составляла 29 единиц

1. Giorgino F et al. *Diabetes Care*. 2015;38:2241-2249. 2. Dulaglutide (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company.

На Трулисити большее число пациентов продолжает терапию СД 2 типа классом арГПП-1

Удержание/Прекращение – Дулаглутид VS Семаглутид



Удержание на терапии	Дулаглутид N = 3,852	Семаглутид N = 3,852
Пациенты, кто прекратил терапию (45-дневный пропуск), %	30.8%	40.8%*
Количество дней удержания (45-дневный пропуск) ^a , среднее количество (SD) дней	143.6 (58.2)	129.9 (64.2)*
Пациенты, кто прекратил терапию (60-дневный пропуск), %	26.7%	34.0%*
Количество дней удержания (60-дневный пропуск) ^a , среднее количество (SD) дней	147.2 (56.2)	137.1 (61.2)*

*p<0.001 vs дулаглутид.

^aУдержание - это количество дней от начала терапии до момента прекращения приема препарата или до окончания периода наблюдения. Удержание на терапии считалось, если пациенты проходили непрерывную терапию с момента начала лечения до конца периода наблюдения с максимальным промежутком в 45 или 60 дней между двумя визитами с записью в медицинской документации; Пациенты, не имеющие факта подтверждения терапии в виде записи в медицинской документации с разрывом более 45 или 60 дней считались «прекращенными» терапию.

Сокращения: CI = доверительный интервал; DU = дулаглутид; SEMA = семаглутид

Большинство пациентов предпочитали шприц-ручку Трулисити®*1



Эти данные не дают представления или заключения относительно факторов, влияющих на предпочтения пациентов.

Эти данные не устанавливают клиническую сопоставимость препаратов по каким-либо показаниям и не должны рассматриваться как влияющие на оценку эффективности и безопасности.

*после однократного использования

1. Matfin G et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015;9:1071-1079.


трулисити®
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

Конфиденциально. Только для целей исследования рынка

Готовая к применению шприц-ручка

Шприц-ручка Трулисита готова к применению¹

- Не требуется предварительного смешивания или заправки
- Присоединенная скрытая от глаз пациента игла
- Каждая шприц-ручка содержит 1 дозу Трулисита

Автоматическое введение дозы¹

- Пациент нажимает кнопку, а не вводит иглу себе под кожу

Способ введения: 99.0% пациентов считают простым²

1. Снять колпачок
2. Расположить и разблокировать
3. Нажать и удерживать кнопку¹



GM-6105

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трулисита.

2. Matfin G. et al. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1071-1079.

Трулисити (МНН дулаглутид)⁵

Ключевые изменения доступности препарата для пациентов с начала 2021:



Включен в
ЖНВЛП + КСГ

- ✓ наличие в перечне ЖНВЛП
- ✓ наличие в КСГ тарифах^{1,2}



Включен
в рекомендации

Рекомендован (приоритет) при наличии

- сердечно-сосудистых факторов риска
- сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза
- ХБП (рСКФ > 15 мл/мин/1,73м²)⁷



Снижение цены
практически в 2 раза (48%)⁶

4 849,80 руб. - предельная отпускная **цена** за одну упаковку любой дозировки **без НДС⁴**

В форме выпуска «раствор для подкожного введения 0,75 мг. /0,5 мл. и 1,5 мг. /0,5 мл. №4»

- Назначение пациентам в рамках зарегистрированных показаний без административных барьеров:



в амбулаторном сегменте
(региональный бюджет)



в стационарных условиях
(средства ОМС)

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. №3073-р 2. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования МЗРФ и ФФОМС от 2021 г. <http://www.ffoms.gov.ru/system-oms/federal-meds/docs-oms/> 3. Рубрикатор клинических рекомендаций Росминздрава http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/290_1_4 4. Государственный реестр предельных отпускных цен: <https://grls.rosminzdrav.ru> 5. Регистрационное удостоверение ЛП-003682 6. Согласно анализу данных аукционов за 2020 г. размещенных на сайте госзакупки <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трулисити ЛП-003682 от 07.02.2020

Фармакоэкономическое обоснование применения арГПП-1 с целью первичной и вторичной профилактики макро- и микрососудистых событий у пациентов с СД 2 типа

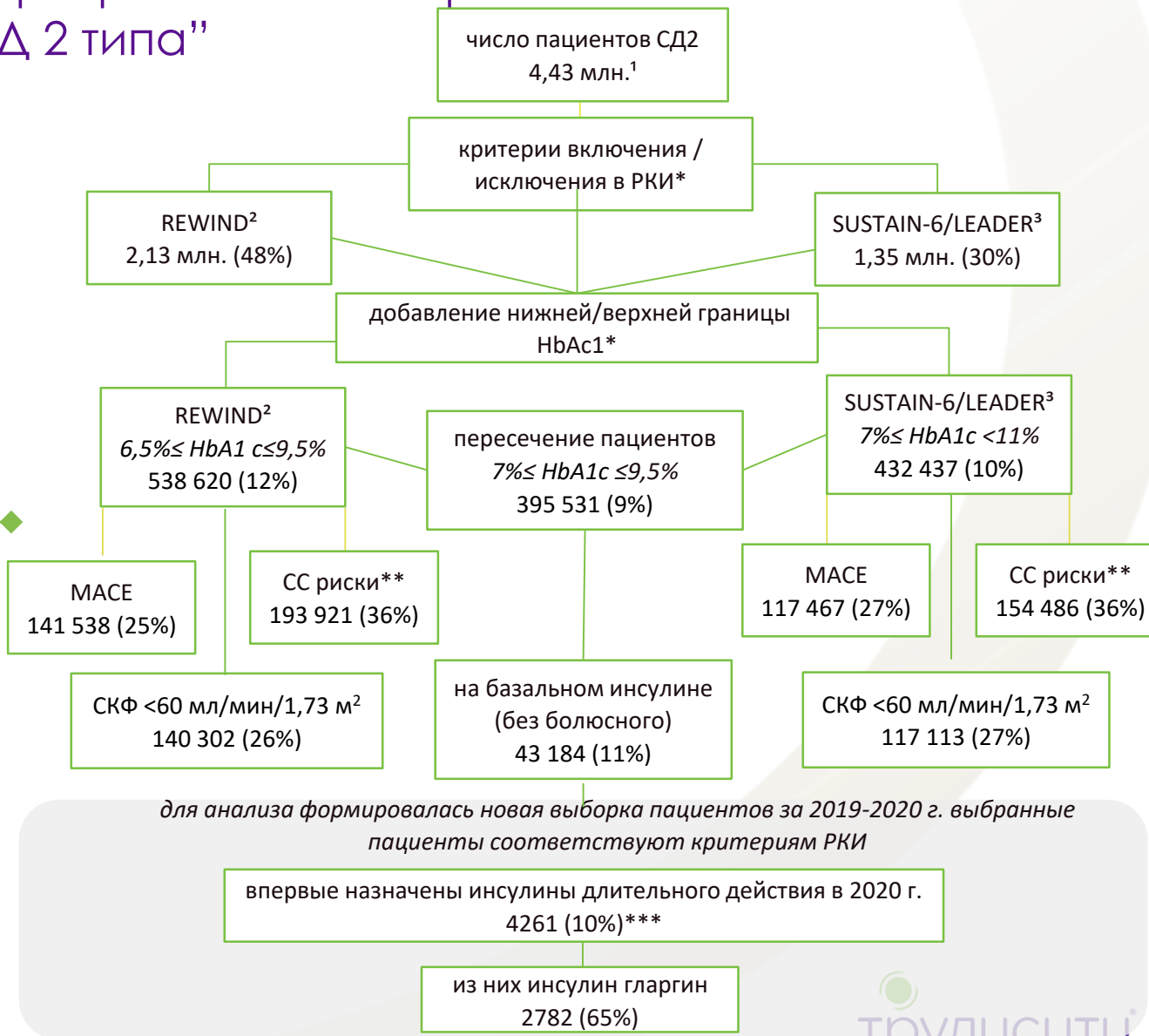
Цель и задачи исследования

Цель: Изучить стоимость терапии арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа с целью первичной и вторичной профилактики больших сердечно-сосудистых исходов (МАСЕ) на базе фармакоэкономического анализа данных реальной клинической практики РФ (регистра пациентов с СД)

Задачи: Провести сравнительную оценку:

- стоимости затрат на лекарственную терапию инъекционными препаратами: арГПП-1 по сравнению с базальной инсулинотерапией инсулином гларгин в соответствии с дозами и режимами применения в реальной клинической практике РФ
- стоимости прямых медицинских, прямых немедицинских и непрямых затрат связанных с наступлением МАСЕ у пациентов с СД 2, получающих арГПП-1 по сравнению с базальной инсулинотерапией инсулином гларгин;
- совокупных затрат на ведение пациентов с СД2 типа, получающих инъекционную терапию

Дизайн исследования: “ФЭ обоснование применения арГПП-1, в частности дулаглутид с целью первичной и вторичной профилактики макро- и микрососудистых событий у пациентов с СД 2 типа”



Расчетная медиана наблюдения (follow-up) составила – 3,2 года

Источник данных: 1. Данные Федерального Регистра сахарного диабета РФ <http://sd.diaregistry.ru/>; 2. REWIND: Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;S2213-8587(19)30423-1. LEADER: N Engl J Med 2016; 375:311-322; SUSTAIN-6: N Engl J Med 2016; 375:1834-1844 *Моделирование данных АО «Астон Консалтинг»; **сердечно-сосудистые риски: ≥60 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м2 и артериальная гипертензия и/или дислипидемия; ***пациенты, соответствующие критериям РКИ, за исключением параметра HbA1c, в виду его слабой заполняемости (менее 50%)

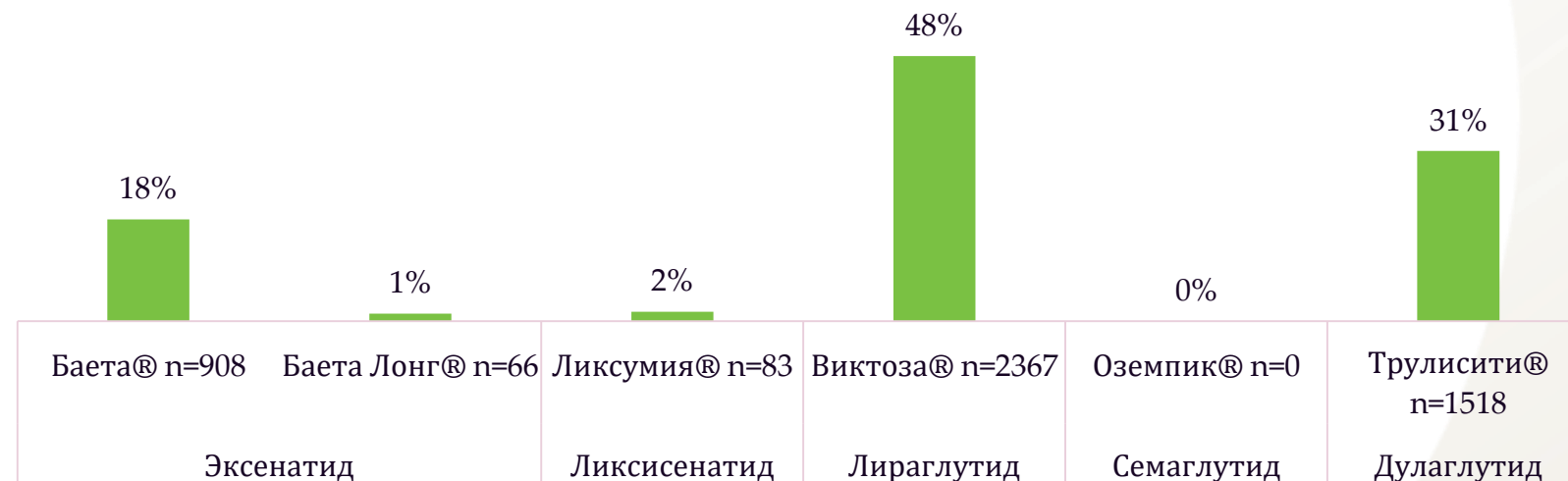
Практика назначений препаратов арГПП-1 по данным регистра (ФРСД) крайне низкая и не отражает полную картину объема назначений

Доля назначений (n=4989)²

Для сравнения:

- среди базальных аналогов инсулина, в текущей российской практике наиболее назначаемым является инсулин гларгин.

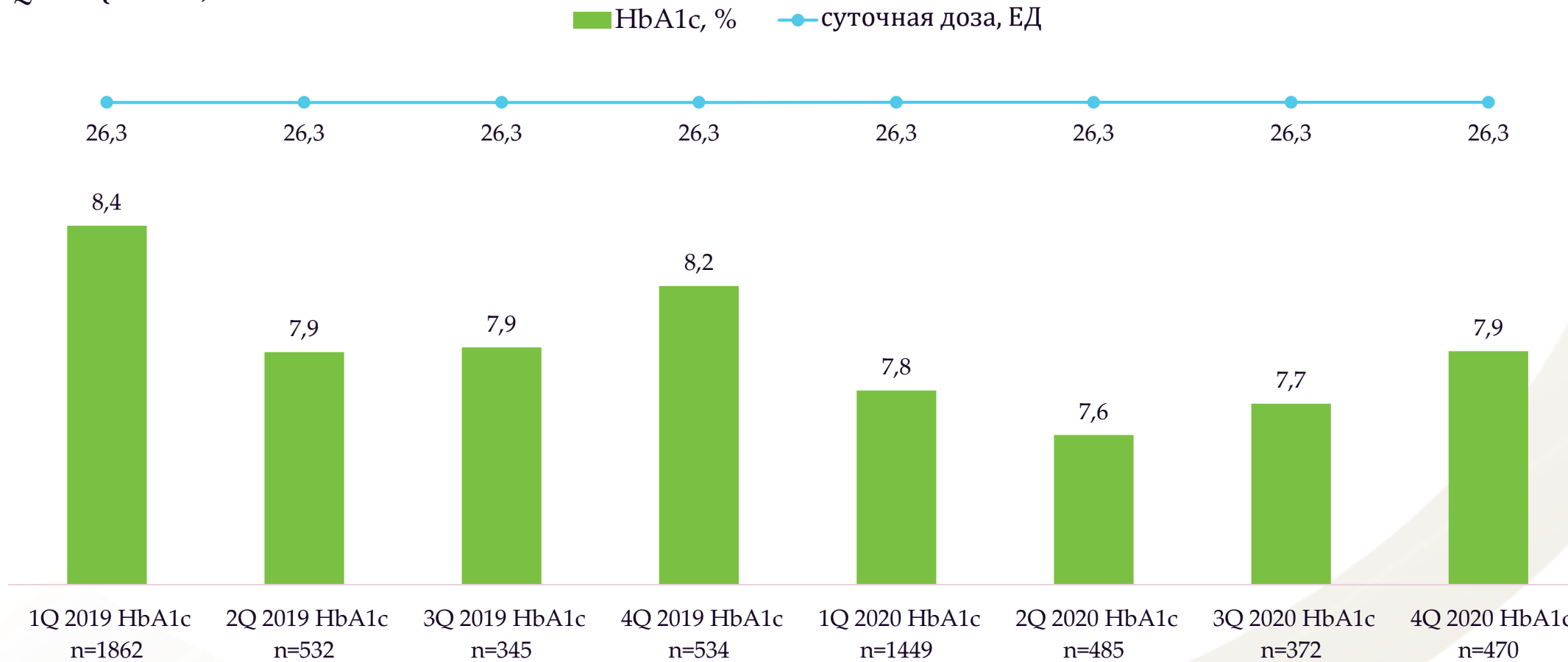
- ежегодно инсулин гларгин впервые назначается в среднем 26-28 тыс. пациентов (данные за 2019-2020 года)¹.



	Эксенатид	Ликсисенатид	Лираглутид	Семаглутид	Дулаглутид
Число пациентов, N	974	83	2414		1518
Возраст, лет: mean ± SD	58,6 ± 10,2	59,8 ± 10,4	57,9 ± 10,3		56,9 ± 10,2
≥65 лет, n (%)	267 (27%)	29 (35%)	652 (27%)		349 (23%)
Женщины, %	68%	63%	62%		57%
Мужчины, %	32%	37%	38%		43%
Длительность диабета, лет: mean ± SD	10,5 ± 6,3	9,7 ± 5,6	9,8 ± 6,1		8,2 ± 6,4
Длительность терапии арГПП-1, лет: mean ± SD	4,3 ± 3,0	2,1 ± 1,1	3,2 ± 2,6		1,0 ± 0,8

Динамика HbA1c и суточная доза на терапии инсулином гларгин свидетельствует о недостаточной титрации дозы инсулина

1Q 2019 (N=2425)



n – число пациентов с данными по HbA1c в каждом отдельно взятом квартале

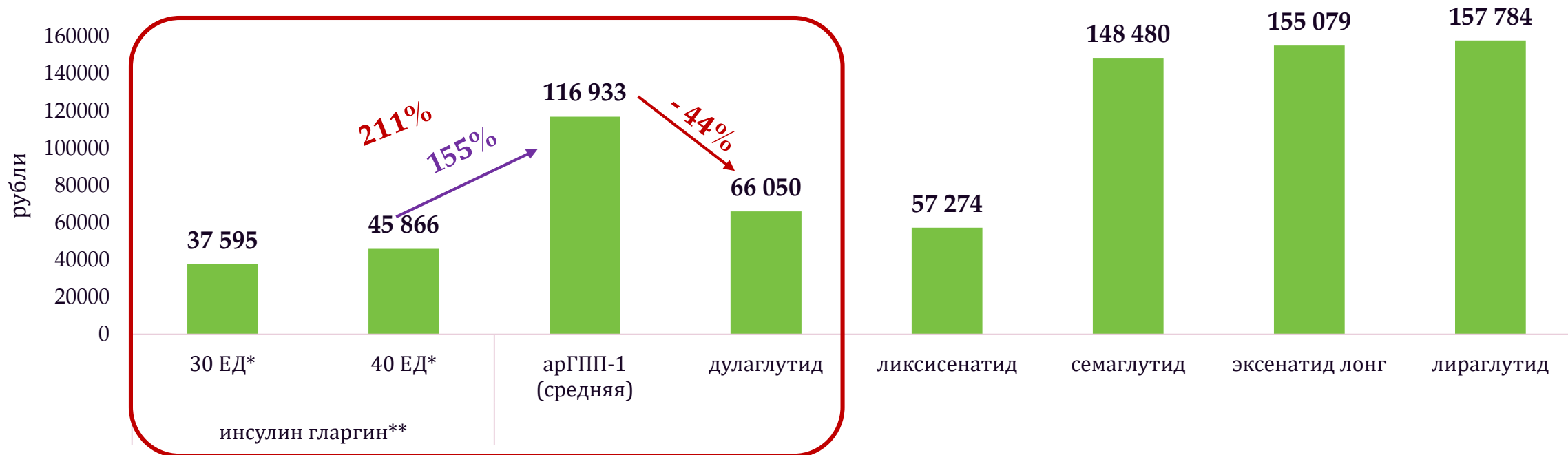
Основные выводы предварительного анализа

- Клинические преимущества класса арГПП-1 в снижении риска развития ССЗ и прогрессирование ХБП доказаны в рамках долгосрочных РКИ¹.
- По результатам мета-анализа РКИ, класс препаратов арГПП-1 дает статистически значимое снижение риска развития первичных и вторичных МАСЕ на 12%, отдельно: инфаркт миокарда – 9%, инсульта – 16%, смерть от ССЗ – 12% и почечных исходов – 17%².
- Потребность в классе арГПП-1 значительно выше чем сейчас отражено в регистре и назначается в реальной клинической практике³.
- У подавляющего большинства пациентов (99% по данным регистра), начальная суточная доза инсулина гларгина в последующем не титруется, (это может быть связано с неполноценным заполнением карты пациента в регистре, клинической инертностью, возможно страхами риска гипогликемий), что не позволяет в результате достичь приемлемого для большинства пациентов целевого уровня HbA1c <7%³.

Стоимость терапии арГПП-1 и инсулином гларгин (прямые медицинские затраты)

Стоимость терапии представлена с учетом :

- ✓ НДС 10%
- ✓ стоимости игл для препаратов, требующих ежедневных инъекций (эксенатид, ликсисенатид, лираглутид, инсулин гларгин)
- ✓ стоимости периода титрации и дополнительного контроля гликемии в период титрации в случае с инсулином гларгин
- ✓ ставки дисконтирования – 5%.



*30 ЕД – по данным ФРСД, средневзвешенная доза рассчитана с учетом частоты назначения ТН и округлена до 30 ЕД

40 ЕД – по данным АТС/DDD Index методология статистики лекарственных средств WHOCC for DSM (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) на январь 2021 года.

**средневзвешенное значение, с учетом частоты назначений ТН

Структура затрат на лечение пациента с СД2 с сердечно-сосудистыми и почечными исходами

Исходы	Структура затрат		
	Система здравоохранения Минздрав, ФОМС	Система соц. обеспечения ФСС, ПФ	Социальные
	прямые медицинские	прямые немедицинские	непрямые
заболевание	Затраты на обеспечение лекарственной терапии		
смертность вызванная ССЗ			экономические потери (ВВП) от смерти
инфаркт миокарда	3-х компонентный MACE	СМП госпитализация (КС) реабилитация ВМП	экономические потери (ВВП) от ВН, инвалидности
инсульт			
госпитализация по причине сердечной недостаточности			
комбинированный почечный исход		диализ госпитализация (КС/ДС) ВМП	
смертность от всех причин			экономические потери (ВВП) от смерти

MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) – серьезное нежелательное сердечно-сосудистое явление; ВВП – валовой внутренний продукт; ДС – дневной стационар; КС – круглосуточный стационар; ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь; ВН – временная нетрудоспособность; ПФ – Пенсионный фонд; СМП – скорая медицинская помощь; ФОМС – Фонд обязательного медицинского страхования; ФСС – Фонд социального страхования

Затраты на сердечно-сосудистые и почечные исходы (без стоимости лекарственной терапии)

Терапия препаратами арГПП-1 снижает совокупные прямые и непрямые затраты на сердечно-сосудистые и почечные исходы более на 3,1 млн руб. или 14% на 100 человеко-лет

Затраты на 100 человеко-лет, млн руб.
совокупные затраты на MACE + почечные исходы



*смертность от ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт

** 19,88 млн. руб. арГПП-1; 22,6 инсулин гларгин и другая сахароснижающая терапия без преимущества профилактики

***1,91 млн. руб. арГПП-1; 2,30 инсулин гларгин и другая сахароснижающая терапия без преимущества профилактики

Затраты представлены с учетом ставки дисконтирования (5%)

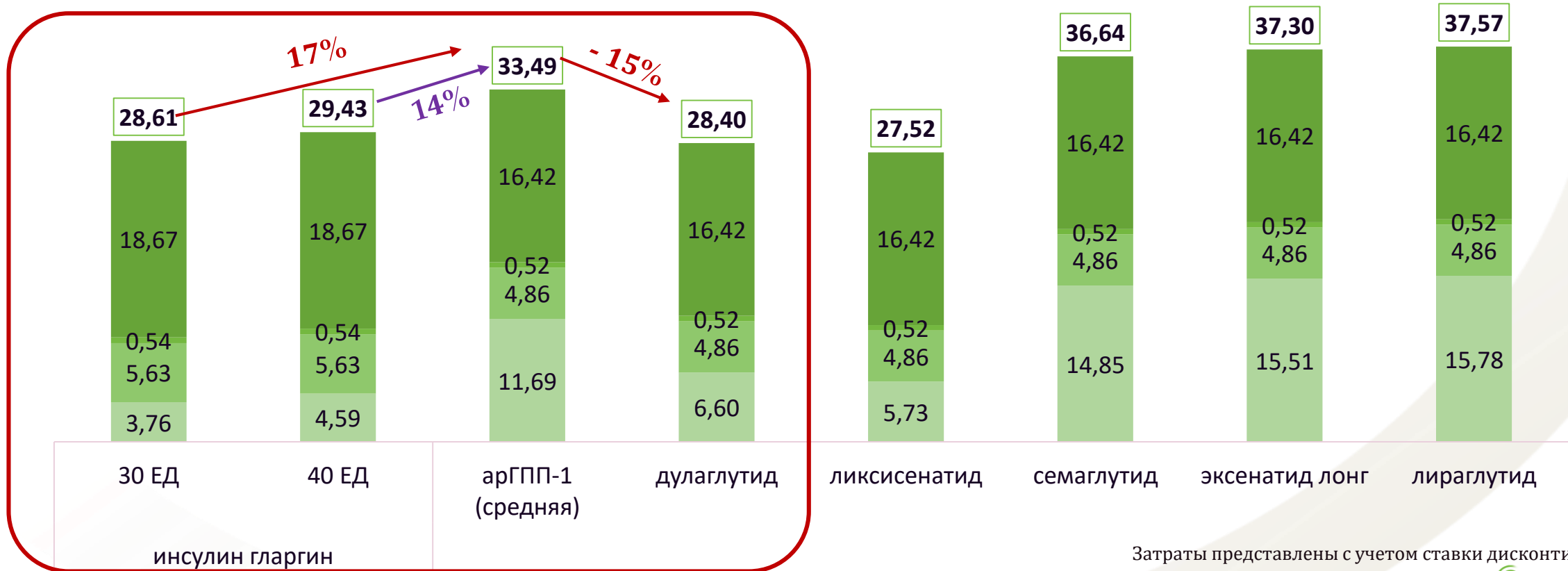
- Прямые медицинские затраты
- Прямые немедицинские затраты
- Непрямые затраты

Совокупные затраты на сердечно-сосудистые и почечные исходы (с учетом стоимости лекарственной терапии)

Среди класса препаратов арГПП-1, дулаглутид выделяется как препарат имеющий наиболее низкие совокупные затраты как внутри своего класса, так и в сравнении с инсулином гларгин в суточных дозах 30 ЕД и более

Затраты на МАСЕ и почечные исходы на 100 человеко-лет, в млн руб.

■ Стоимость ЛТ ■ Прямые медицинские затраты ■ Прямые немедицинские затраты ■ Непрямые затраты



Затраты представлены с учетом ставки дисконтирования (5%)

Моделирование данных АО «Астон Консалтинг»; Цены: в случае с препаратами, включенными в федеральный перечень ЖНВЛП (ликсисенатид, дулаглутид, инсулин гларгин), были взяты предельные отпускные цены из ГРЛС плюс НДС – 10% (данные на 20.05.2021). В остальных случаях (эксенатид, лираглутид, семаглутид) в расчетах использовались средние цены по результатам анализа госзакупок за 2019-2020 года; региональных тарифных и КСГ 2021 год; ВМП затрат на единицу объема медицинской помощи в соответствии с постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2020 года N 2299; методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС; статистические данные (инвалидность, число занятых, рекомендации ФСС РФ, ВВП, данные Росстата 2020 года (пенсии); оценка экономических потерь по методологии: 10 апреля 2012 г. N 192/323н/45н/113 «Об утверждении методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения».

Выводы

- При большей стоимости лекарственной терапии арГПП-1 по сравнению с инсулином гларгин, использование препаратов арГПП-1 снижает затраты на совокупные расходы, связанные с лечением пациентов с СД 2 типа с целью первичной и вторичной профилактики больших сердечно-сосудистых исходов (МАСЕ), в том числе:
 - в расчете на МАСЕ на 2,7 млн руб.
 - на почечные исходы на 0,39 млн руб.
 - Суммарно более 3.1 млн руб. или 14% на 100 человеко-лет.
- В связи с более низкими совокупными затратами на лечение дулаглутид имеет преимущества как среди класса препаратов арГПП-1, так и в сравнении с инсулином гларгин в средних суточных дозах, используемых в реальной клинической практике
- Прогнозировать планированные расходы на терапию инсулином достаточно сложно (с учетом необходимости корректировки дозы (титрация)) – что может приводить к увеличению затрат

Благодарим за внимание!

Краткая информация по применению препарата Трулисити

Регистрационный номер: ЛП-003682 от 07.02.2020

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ®

Международное (непатентованное) название: дулаглутид.

Показания к применению: препарат Трулисити® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических упражнений в виде монотерапии у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний; комбинированной терапии в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета. Для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Противопоказания: гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA); беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы; у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения дулаглутида в данной возрастной группе). **С осторожностью** у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ; у пациентов с ХСН I и II функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA).

Способ применения и дозы: препарат Трулисити® следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформином и/или пиоглитазоном прием метформина и/или пиоглитазона можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформином и/или SGLT2i прием метформина и SGLT2i можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительно самоконтроля гликемии для коррекции дозы дулаглутида не требуется. В случае комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити®, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина или производного сульфонилмочевины. Рекомендуется поэтапное снижение дозы инсулина.

Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы; (очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 - <1/10$; нечасто: $\geq 1/1000 - <1/100$; редко: $>1/10000 - <1/1000$; очень редко: $<1/10000$; частота не известна (невозможно установить на основании имеющихся данных)). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, метформином, глимепиридом или метформином и глимепиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия" (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформином и пиоглитазоном), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция, ангионевротический отек. (Пострегистрационный опыт применения, документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л. Только для дулаглутида в дозе 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории). Форма выпуска: раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприц вместимостью 1 мл из нейтрального стекла типа 1 с небольшим ободком, укуренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 29 G с защитным колпачком для инъекционных игл. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной.

Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 2 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Наименования и адреса производственных площадок:

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США. Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США или «Эли Лилли Италия СПА.", Италия Виа Грамски, 731-733, 50019 - Сесто-Фьорентино (Флоренция), Италия Представительство в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495)258-50-05