

**РЕФЕРИРАНЕ НА ЦЕНИТЕ НА ДЪЛГОДЕЙСТВАЩИТЕ  
БАЗАЛНИ РЕКОМБИНАНТНИ ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ  
(GLARGINE, DETEMIR, DEGLUDEC), ОСНОВАНО НА ОЦЕНКА  
НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ И ЗДРАВНАТА СТОЙНОСТ  
ЗА ПАЦИЕНТА В БЪЛГАРИЯ, 2017 Г.**

**Н. Велева<sup>1</sup>, Д. Цанова<sup>2</sup>, Т. Веков<sup>1</sup> и С. Джамбазов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Факултет по фармация, МУ – Плевен

<sup>2</sup>Факултет по обществено здраве, МУ – Плевен

**Резюме.** Целта на публикацията е сравнителен анализ на публичните разходи за дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози – insulin glargine (GLA), insulin detemir (DET) и insulin degludec (DEG), в условията на два сценария. Първият отразява реалната нормативна практика за ценообразуване, основано на референтна стойност, изчислена за INN и лекарствена форма, при който анализираните лекарствени продукти не се реферират взаимно. Вторият сценарий прогнозира размера на публичните разходи в условията на взаимно рефериране на GLA, DET, DEG, основано на оценка на здравните технологии. Целта на сравнителния анализ е да се установи влиянието на взаимното рефериране върху стойността на публичните разходи за петгодишен период. В настоящото изследване моделираното приложение на референтно ценообразуване (value-based pricing) в групата на дългодействащите базални рекомбинантни инсулинови аналози (GLA, DET, DEG) постига намаляване на публичните годишни разходи с 4,8 млн. лв.

**Ключови думи:** дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози, insulin glargine, insulin detemir, insulin degludec, публични разходи, оценка на здравни технологии, референтно ценообразуване

**Адрес за кореспонденция:** t.vekov.mu.pleven@abv.bg

# REFERENCE PRICING OF LONG-ACTING BASAL RECOMBINANT INSULIN ANALOGUES (GLARGINE, DETEMIR, DEGLUDEC) BASED ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND HEALTHCARE COST FOR THE PATIENT IN BULGARIA IN 2017

*N. Veleva<sup>1</sup>, D. Tzanova<sup>2</sup>, T. Vekov<sup>1</sup> and S. Dzhambazov<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven*

*<sup>2</sup>Faculty of Public Health, Medical University – Pleven*

**Abstract.** The aim of the paper is a comparative analysis of public expenses for long-acting basal recombinant insulin analogues – insulin glargine (GLA), insulin detemir (DET) and insulin degludec (DEG), under the conditions of two scenarios. The first scenario is representative of the real normative practice of pricing based on reference price, which is calculated for INN and pharmaceutical form, where analyzed drug products do not referee mutually. The second scenario forecasts the amount of public expenses under the conditions of mutual referencing of GLA, DET, DEG, based on health technology assessment. The aim of the comparative analysis is to establish the impact of mutual referencing on the cost of public expenses for a five-year period. In the present study, modeled application of reference price (value-based pricing) in the group of long-acting basal recombinant insulin analogues (GLA, DET, DEG) achieves the decrease of annual public expenses by BGN 4.8 million.

**Key words:** *long-acting basal recombinant insulin analogues, insulin glargine, insulin detemir, insulin degludec, public expenses, health technology assessment, reference pricing*

**Address for correspondence:** [t.vekov.mu.pleven@abv.bg](mailto:t.vekov.mu.pleven@abv.bg)

## **Въведение**

Основният нормативен документ в България, свързан с регулацията на цените на лекарствените продукти, е Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, април 2013 г. [1]. Най-общо Наредбата регламентира реда и правилата за ценообразуване на лекарствените продукти и включването им в Позитивен лекарствен списък (ПЛС).

ПЛС съдържа четири приложения, включващи съответно: 1) лекарствени продукти, заплащани от Националната здравнооси-

гурителна каса (НЗОК); 2) лекарствени продукти, заплащани от бюджета на лечебните заведения за болнична помощ; 3) лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания извън обхвата на социалното здравно осигуряване; 4) пределни цени на регистрираните в България лекарствени продукти.

Включването на лекарствените продукти в ПЛС, контролът на ценообразуването им и определянето на нивото на тяхното реимбурсиране се извършват от независим орган – Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП). Основните лекарствени политики, свързани с ценообразуването и реимбурсирането на лекарствените продукти в България, са външното и вътрешното референтно ценообразуване [2].

Референтната стойност на лекарствените продукти, заплащана напълно или частично от НЗОК, се изчислява за международно непатентно наименование (international nonproprietary names, INN) и лекарствена форма, съгласно изискванията на раздел III, чл. 45 от Наредбата.

Регламентираното по този начин референтно ценообразуване е ефективно само в случаите, когато за INN има конкурентни търговски марки, но не и в случаите, когато липсват генерични аналози.

Включените в настоящото изследване дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози са с различни INN, съответно insulin glargine, insulin detemir, insulin degludec, не се реферират взаимно, съгласно нормативните изисквания, и са част от Приложение 1 на ПЛС, като са напълно реимбурсирани от бюджета на НЗОК.

Настоящият регламент за лекарствена политика в България се различава от съвременните тенденции в ЕС за лекарствени политики, основани на добавената здравна стойност за пациента, аргументирана с инструментите на подхода за оценка на здравните технологии [3].

### **Цел на изследването**

Сравнителен анализ на публичните разходи за дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози – insulin glargine (GLA), insulin detemir (DET) и insulin degludec (DEG), в условията на два сценария.

Първият сценарий отразява реалната нормативна практика за ценообразуване, основано на референтна стойност, изчислена за INN и лекарствена форма, при който анализиранияте лекарствени продукти не се реферират взаимно. Вторият сценарий прогнозира размера на публичните разходи в условията на взаимно реферирание на GLA, DET, DEG, основано на оценка на здравните технологии. Целта на сравнителния анализ е да се установи влиянието на взаимното реферирание върху стойността на публичните разходи за петгодишен период.

### **Материал и методи**

Приложен е анализ на статистически данни, с източник IMS Health, за количеството продажби на GLA, DEG, DET за периода 2014-2017 г. За изчисляване на стойността на годишните публични разходи са използвани референтните цени на лекарствените продукти в ПЛС към май 2017 г.

Сравнителното оценяване на здравните технологии GLA, DEG, DET е основано на мрежов метаанализ на фармакоикономически данни, трансферирани от оценка на лекарствените продукти в други страни. Резултатите от взаимното реферирание на GLA, DEG, DET са изчислени на база прогнозни цени на лекарствените продукти, реферирани спрямо най-доброто инкрементално съотношение на разходи и здравни ползи за съответния лекарствен продукт (incremental cost-effectiveness ratio, ICER).

### **Резултати**

Публичните разходи за дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози са представени в табл. 1.

Сравнителният анализ обхваща периода 2014-2017 г.

Показателите за 2017 г. са прогнозни и са пропорционално екстраполирани на база резултатите за първото тримесечие.

Литературното търсене в базите данни MEDLINE, Embase, Cochrane library установи 3 релевантни оценки на дългодействащи рекомбинантни инсулинови аналози, провеждани в други страни, които използват общи сравнителни алтернативи и данните са приложими за мрежов метаанализ. Основните параметри на проведените оценки на здравните технологии GLA, DET, DEG са представени в табл. 2 [6-8].

**Таблица 1. Количество и стойност на публичните разходи за дългодействащи рекомбинантни инсулинови аналози в България за периода 2014-2017 г.**

Лекарствен продукт	2014		2015		2016		2017*	
	Количество, бр.	Стойност, лв.	Количество, бр.	Стойност, лв.	Количество, бр.	Стойност, лв.	Количество, бр.	Стойност, лв.
GLA 100 IU	432 874	7 293 927	593 314	9 997 341	652 054	10 987 110	645 248	10 872 429
GLA 300 IU	–	–	594	15 016	18 674	472 079	32 092	811 286
DET 100 IU	314 528	7 699 645	395 240	9 675 475	407 773	9 982 283	410 408	10 046 788
DEG 100 IU	–	–	–	–	38 435	1 322 933	125 556	4 321 638
Общо	747 402	14 993 572	989 148	19 687 832	1 116 936	22 764 405	1 213 304	26 052 141
Относителен ръст, %	–	–	+32,3%	+31,3%	+12,9%	+15,6%	+8,6%	+14,4%
Средна цена за брой, лв.	20,06		19,90		20,38		21,47	

\* Данните за 2017 са прогнозирани на база резултати за първото тримесечие

Източник: IMS Health

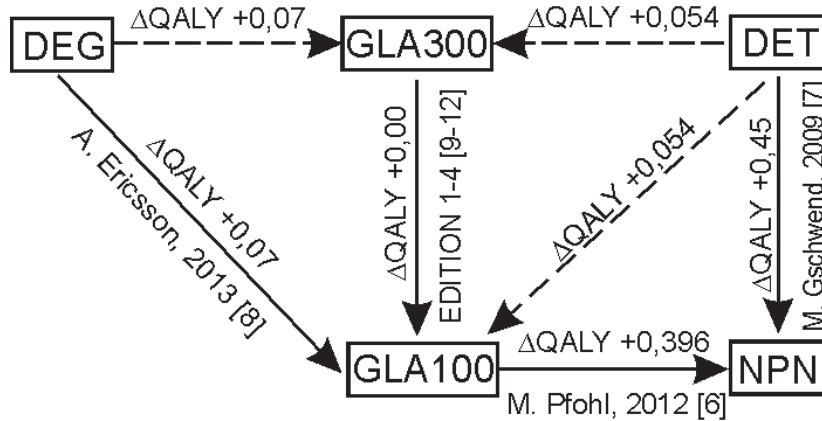
Използвани съкращения: GLA – insulin glargine, DET – insulin detemir, DEG – insulin degludec

**Таблица 2. Основни параметри от икономически оценки на дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози**

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	ΔQALY	Δcosts	ICER
M. Pfohl et al., 2012 [6]	Германия	ЗД тип 1	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,0% Моделирание: DES модел Анализ на чувствителността: PSA	GLA vs. NPH	+0,396	-€5246	GLA доминира
M. Gshwend et al., 2009 [7]	Белгия, Франция, Германия, Италия, Испания	ЗД тип 1	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 50 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: CORE модел Анализ на чувствителността: PSA	DET vs. NPH Белгия	+0,450	-€2130	DET доминира
				DET vs. NPH Франция	+0,450	+€234	€519/QALY
				DET vs. NPH Германия	+0,450	-€4530	DET доминира
				DET vs. NPH Италия	+0,450	+€1465	€3256/QALY
				DET vs. NPH Испания	+0,450	-€1180	DET доминира
				DEG vs. GLA ЗД тип 1	+0,05	+SEK 988	SEK 19 766/QALY
A. Ericsson et al., 2013	Швеция	ЗД тип 1 и тип 2	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,0% Моделирание: CORE модел Анализ на чувствителността: PSA	DEG vs. GLA ЗД тип 2	+0,07	+SEK 2525	SEK 36 074/QALY

*Използвани съкращения:* ЗД – захарен диабет, DES – discrete event simulation, GLA – insulin glargine, NPH – neutral protamine Hagedorn, PSA – probabilistic sensitivity analysis, DET – insulin detemir, DEG – insulin degludec, CORE – Centre for Outcomes Research, SEK – шведска крона

Структурата на проведения мрежов метаанализ е представена на фиг. 1. Изчислените стойности на съотношенията на допълнителни здравни разходи и ползи между алтернативните дългодействащи рекомбинантни инсулинови аналози на база цени в ПЛС към май 2017 г. са представени в табл. 3.



Използвани съкращения: GLA – insulin glargine, DET – insulin detemir, DEG – insulin degludec, NPH – neutral protamine Hagedorn insulin

Фиг. 1. Структура на мрежов метаанализ

Таблица 3.  $\Delta$ QALY,  $\Delta$ costs, ICER на терапевтичните алтернативи при ценообразуване, основано на референтна стойност, изчислена за INN към май 2017 г. (сценарий I)

Терапевтични алтернативи	$\Delta$ QALY	$\Delta$ costs, лв.	ICER, лв./QALY
DET vs. GLA 300	+0,054	+625,79	11 590/QALY
DET vs. GLA 100	+0,054	+625,79	11 590/QALY
DEG vs. DET	+0,016	+815,50	50 970/QALY
DEG vs. GLA 100	+0,070	+1441,29	20 590/QALY
DEG vs. GLA 300	+0,070	+1441,29	20 590/QALY

Моделираното ценообразуване на терапевтичните алтернативи при взаимно рефериране на GLA, DET, DEG, основано на най-доброто инкрементално съотношение на разходи и здравни ползи (ICER), е представено в табл. 4 (сценарий II).

**Таблица 4. Сравнителен анализ на цени на алтернативни дългодействащи рекомбинантни инсулинови аналози, образувани с референтно ценообразуване за INN и за ICER, България, 2017**

Терапевтични алтернативи	$\Delta$ QALY	$\Delta$ costs, лв.	Цена при референтно ценообразуване за INN, лв. (сценарий I)	Цена при референтно ценообразуване за INN, лв. (сценарий II)
GLA 300 IU	–	–	16,85	16,85
DET 300 IU	+0,054	+1459,40	24,48	17,76
DEG 300 IU	+0,070	+1481,55	34,42	18,03

Сравнителният анализ на реалното бюджетно въздействие при референтно ценообразуване за INN и моделираното бюджетно въздействие при референтно ценообразуване за ICER за 2017 г. е представен в табл. 5.

**Таблица 5. Сравнителен анализ на бюджетно въздействие на дългодействащите рекомбинантни инсулинови аналози при референтно ценообразуване за INN и за ICER, България, 2017**

Терапевтични алтернативи	Количество	Референтна цена за INN (сценарий I)	Референтна цена за ICER (сценарий II)	Стойност на бюджетно въздействие (сценарий I)	Стойност на бюджетно въздействие (сценарий II)	$\Delta$ BI
GLA 100 IU	645 248	16,85	16,85	10 872 429	10 872 429	–
GLA 300 IU	32 092	25,28	25,28	811 286	811 286	–
DET 100 IU	410 408	24,48	17,76	10 046 788	7 288 846	2 757 942
DEG 100 IU	125 556	34,42	18,03	4 321 638	2 263 775	2 057 863
Общо	1 213 304	–	–	26 052 141	21 236 336	4 815 805

BI – budget impact

### Обсъждане

Сравнителният мрежов метаанализ на здравните ползи (здравна стойност за пациента) на дългодействащите рекомбинантни инсулинови аналози показва следните резултати: DET vs GLA ( $\Delta$ QALY +0,054), DEG vs. DET ( $\Delta$ QALY +0,016), DEG vs. GLA ( $\Delta$ QALY +0,070). Очевидно DEG и DET допринасят повече ползи в сравнение с GLA.



Съответният сравнителен анализ на здравните разходи за годишна терапия, изчислена на база референтни цени в ПЛС към май 2017 г., констатира следните резултати: DET vs GLA ( $\Delta$ costs +625,79 лв.), DEG vs. DET ( $\Delta$ costs +815,50 лв.), DEG vs. GLA ( $\Delta$ costs +1441,29 лв.).

При действащото референтно ценообразуване в България GLA, DET и DEG са лекарствени продукти с различни INN и не се реферират един спрямо друг.

Съвременните концепции за лекарствени политики обаче препоръчват да бъдат сравнявани и съответно реферирани един спрямо друг всички лекарствени продукти, които са предназначени за лечение на едно заболяване в една група пациенти, като се сравняват не само разходите, а съотношението на разходи и ползи (ICER).

Този подход за референтно ценообразуване се нарича value-based pricing. Неговото прилагане в групата на дългодействащите базални рекомбинантни инсулинови аналози в България води до изводите, че референтните цени на DET и DEG, съответно от 24,48 лв./300 IU и 34,42 лв./300 IU, трябва да бъдат намалени съответно до 17,76 лв./300 IU и 18,03 лв./300 IU, за да достигнат референтната стойност за ICER на GLA.

Прилагането на референтно ценообразуване за ICER вместо за INN би довело до спестяване на публични разходи за дългодействащи базални рекомбинантни инсулинови аналози за 2017 г. в размер на 4,8 млн. лв.

### **Заклучение**

Съвременните подходи за референтно ценообразуване от типа value-based pricing на ниво заболяване и група пациенти са реална възможност за управление на публичните разходи за лекарствени продукти без аналог.

В тази група лекарствени продукти приложението на референтно ценообразуване от типа cost-based pricing на ниво международно непатентно наименование е неприложимо.

В настоящото изследване моделираното приложение на референтно ценообразуване value-based pricing в групата на дългодействащите базални рекомбинантни инсулинови аналози (GLA, DET, DEG) постига намаляване на публичните годишни разходи с 4,8 млн. лв.

## Библиография

1. Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти. ДВ бр. 40, 30 април 2013 г.
2. Веков Т. Лекарствена политика, реимбурсиране и ценообразуване. Второ изд. С., Български кардиологичен институт, 2014, 271 с.
3. Espin J, Rovika J. Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe. European Commission, 2007.
4. Leopold C, Vogler S, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Differences in external price referencing in Europe: a descriptive overview. *Health Policy*. 2012;104(1):50-60.
5. Vogler S, Zimmermann N, Leopold C, de Joncheere K. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. *South Med Rev*. 2011;4(2):69-79.
6. Pfohl M, Schädlich PK, Dippel FW, Koltermann KC. Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany. *J Med Econ*. 2012;15 Suppl 2:14-27.
7. Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ*. 2009;12(2):114-23.
8. Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ*. 2013;16(12):1442-52.
9. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755-62.
10. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-43.
11. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):386-94.
12. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217-25.