

Фармакоэкономический анализ использования лираглутида в составе комбинированной терапии в лечении сахарного диабета 2-го типа

Куликов А.Ю., Новиков И.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме:

Целью данного исследования было определить, является ли лираглутид фармакоэкономически обоснованным выбором при включении его в терапию у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получающих максимально переносимые дозы метформина в монотерапии, либо комбинации с производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами в условиях РФ. **Материалы и методы:** дизайн исследования – ретроспективный, моделирование. Метод фармакоэкономического анализа – «затраты-полезность». Горизонт моделирования – 10 лет. Ставка дисконтирования – 3%. Сравнимые альтернативы – монотерапия метформином, комбинированная терапия метформином и глимепиридом, комбинированная терапия метформином и розиглитазоном, комбинированная терапия метформином и лираглутидом, комбинированная терапия метформином, розиглитазоном и лираглутидом. **Результаты:** рассчитанный коэффициент ICUR показал, что дополнительная стоимость обеспечения одного дополнительного QALY при добавлении к терапии метформином лираглутида составляет 1 348368 руб. и 1 807359 руб. при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. Сравнение комбинаций метформина с лираглутидом и метформина с глимепиридом при применении лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки показало значение коэффициента ICUR 1 161874 руб. за один дополнительный QALY и 1 641121 руб. за один дополнительный QALY при применении лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки. При добавлении лираглутида к комбинации метформина с розиглитазоном значение коэффициента ICUR составило 1003662 руб. за один дополнительный QALY и 1362398 руб. за один дополнительный QALY при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. **Вывод:** использование лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки в комбинации с метформином является экономически эффективным в сравнении с комбинациями метформина с глимепиридом или розиглитазоном.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, QALY, ICUR, анализ «затраты-полезность», лираглутид, глимепирид, метформин.

Введение

Сахарный диабет (СД) – неинфекционная эпидемия, которая является одним из опаснейших вызовов всему человечеству в XXI веке. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2012 г. в мире насчитывалось около 371 млн человек, страдающих СД, а по прогнозам ВОЗ, к 2030 г. это число возрастет до 552 млн человек. Осложнения СД, включая сердечно-сосудистые заболевания, послужили причиной 4,8 млн смертей в 2012 г. При этом доля больных с СД 2-го типа составляет 85-90%. Количество больных диабетом в России, по данным Государственного Регистра Российской Федерации на 2012 г., превышает 3,5 млн человек, из них более 3,2 млн – пациенты с СД 2-го типа, однако, по данным эпидемиологических исследований, реальное число пациентов с СД 2-го типа в нашей стране может быть в 3-4 раза выше. По данным Минздрава РФ, смертность от осложнений СД составляет 6,7 случаев на 100 000 населения (9 478 случаев); инвалидизация по причине СД наступает в 2,1 случаев на 100 000 населения (24 415 случаев). По оценкам IDF, в 2010 г. глобальные расходы на лечение и профилактику диабета составили более 376 млрд долл. США. Затраты непосредственно на сахароснижающую терапию составляют лишь 9% от всех прямых расходов, а 91% этих затрат связано с лечением осложнений диабета [13,22].

Выработка тактики лечения больных СД 2-го типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач современной медицины. Современная стратегия борьбы с диабетом направлена на максимально эффективное предупреждение и контроль прогрессирования заболевания и связанных с ним рисков и затрат на лечение осложнений.



Рисунок 1. Структура модели.

Материалы и методы

Анализ «затраты-полезность» проводился с помощью построенной в Microsoft Excel и используемой для моделирования прогрессии заболевания и определения результатов в терминах QALYs вероятностной модели Маркова, структура которой представлена на рисунке 1. Использованный горизонт моделирования – 10 лет.

Препараты сравнения

Сравниваемые схемы терапии:

- Монотерапия метформином (2000 мг в сутки)
- Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и глимепиридом (4 мг в сутки)
- Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и розиглитазоном (8 мг в сутки)
- Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и лираглутидом (1,2 мг в сутки)
- Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки) и лираглутидом (1,8 мг в сутки)
- Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки), розиглитазоном и лираглутидом (1,2 мг в сутки)
- Комбинированная терапия метформином (2000 мг в сутки), розиглитазоном и лираглутидом (1,8 мг в сутки)

В настоящем исследовании препаратами сравнения являлись оригинальные препараты, так как они использовались в РКИ, по которым проводился анализ эффективности. Анализы затрат и эффективности были проведены для следующих препаратов, входящих в состав сравниваемых схем: лираглутид (Виктоза), глимепирид (Амарил), метформин (Глюкофаж) и розиглитазон (Авандия).

Анализ эффективности

В ходе информационного поиска для оценки эффективности сравниваемых схем терапии был проведен ряд исследований, в которых сравнивалась терапия препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами на фоне терапии метформином с добавлением лираглутида или без него по их способности снижать уровень гликированного гемоглобина и безопасности, связанной, главным образом, с частотой развития гипогликемических состояний, а также с влиянием на АД и массу тела пациента.

Наиболее масштабные исследования, целью которых было сравнить эффективность и безопасность лираглутида с общепринятыми режимами терапии СД 2, типа входили в программу LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), состоящую из 6 РКИ 3 фазы, проведенных в более чем 600 учреждениях в 40 странах

мира с участием более чем 4000 пациентов, из которых около 2700 получали лираглутид. Первичной конечной точкой исследований LEAD была оценка влияния лираглутида в монотерапии (LEAD 3) или в комбинации с одним (LEAD 1 и LEAD 2) или двумя (LEAD 4 и LEAD 5) противодиабетическими препаратами на гликемический контроль, выраженный в изменении HbA1c у пациентов с СД 2-го типа. Во всех исследованиях применялись различные режимы дозирования лираглутида (0,6 мг, 1,2 мг и 1,8 мг в сутки). Продолжительность всех исследований составляла 26 недель, кроме LEAD 3, длительность которого составила 52 недели, с последующим наблюдением в течение трех лет. [10,17-19,21,24]. Оценка дизайна исследований программы LEAD приведена в таблице 1.

В настоящем исследовании для оценки влияния добавления лираглутида к терапии метформином или к терапии метформином и тиазолидиндиолами выбраны схожие по дизайну и базовым характеристикам пациентов исследования LEAD 2 и LEAD 4.

В двойном слепом 26-недельном РКИ «Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes (LEAD 2)» оценивалась эффективность и безопасность добавления лираглутида к терапии метформином в сравнении с плацебо или глимепиридом в комбинации с метформином. 1091 пациент были рандомизированы в группы (2:2:2:1:2), принимающие лираглутид в дозах 0,6; 1,2 или 1,8 мг в сутки в комбинации с метформином, плацебо (с монотерапией метформином) и глимепирид в дозе 4 мг в сутки в комбинации с метформином. Перед рандомизацией у всех пациентов доза метформина титровалась в течение 3 недель до 2000 мг в сутки. После рандомизации проводилось титрование доз лираглутида (с 0,6 мг в сутки до 1,2 или 1,8 с увеличением суточной дозы на 0,6 мг еженедельно) и глимепирида (с 1 до 4 мг в сутки с увеличением суточной дозы на 1 мг в первые две недели титрования и на 2 мг на третью неделю). Метформин применялся 2 раза в сутки – по 1000 мг утром и вечером. Глимепирид (активный или плацебо) применялся перорально 1 раз в сутки в утренние часы. Лираглутид (активный или плацебо) вводился подкожно 1 раз в сутки в одно и то же время дня. Первичной конечной точкой являлось изменение уровня HbA1c к концу исследования. Вторичные конечные точки включали изменения в массе тела, систолическом артериальном давлении, концентрации глюкозы в крови натощак, перед и после каждого приема пищи и перед сном и индекс НОМА-В (улучшение функции бета-клеток), специфические побочные реакции и количество эпизодов гипогликемии [19].

Исследование	Группа Лираглутида	Группа сравнения	Объем выборки (n)	Продолжительность	Характеристика пациентов
LEAD 1	Лираглутид +Глимепирид	Глимепирид+плацебо, Глимепирид+розиглитазон	1041	26 недель	СД 2, с предшествующей терапией ПСП, возраст 55±10 лет, ИМТ 30±5 кг/м ² , HbA1c 8,4±0,9%
LEAD 2	Лираглутид +Метформин	Метформин+плацебо, Метформин+Глимепирид	1091	26 недель	СД 2, с предшествующей терапией ПСП, возраст 57±9 лет, ИМТ 30±5 кг/м ² , HbA1c 8,4±1%
LEAD 3	Монотерапия Лираглутидом	Глимепирид+плацебо	746	52 недели	СД 2, с предшествующей терапией ПСП, возраст 53±11 лет, ИМТ 33±6 кг/м ² , HbA1c 8,3±1,1%
LEAD 4	Лираглутид +Метформин +Розиглитазон	Метформин+ Розиглитазон+Плацебо	533	26 недель	СД 2, с предшествующей терапией ПСП, возраст 55±10 лет, ИМТ 33±5 кг/м ² , HbA1c 8,3±1,0%
LEAD 5	Лираглутид +Метформин +Глимепирид	Метформин+Глимепирид+Плацебо, Метформин+Глимепирид+Гларгин	581	26 недель	СД 2, с предшествующей терапией ПСП, возраст 57,5±9,9 лет, ИМТ 30,5±5,3 кг/м ² , HbA1c 8,2±0,9%
LEAD 6	Лираглутид +Метформин и/или Глимепирид	Эксенатид +Метформин и/или Глимепирид	464	26+14 недель	СД 2, с предшествующей терапией ПСП, возраст 56,7±10,3 лет, ИМТ 32,9±5,6 кг/м ² , HbA1c 8,2±1%

Таблица 1. Обзор исследований программы LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes).

В аналогичном по дизайну исследовании «Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD 4)» оценивалась эффективность и безопасность добавления лираглутида к терапии розиглитазоном в комбинации с метформином. 533 пациента были рандомизированы в группы (1:1:1), принимающие лираглутид в дозах 1,2 или 1,8 мг в сутки в комбинации с метформином и розиглитазоном в дозе 8 мг в сутки или метформин и розиглитазон с лираглутидом плацебо. Титрование доз лираглутида и метформина было аналогично титрованию в исследовании LEAD 2. Терапия розиглитазоном начиналась со стартовой дозы 4 мг в сутки и титровалась до 8 мг (перорально, по 4 мг утром и вечером) к началу введения лираглутида. Конечные точки были аналогичны отмечаемым в исследовании LEAD 2 [24].

Использованные в настоящем исследовании результаты по эффективности и безопасности сравниваемых режимов терапии из LEAD 2 и LEAD 4 представлены в таблице 2.

Влияние на осложнения

Для оценки влияния конечных точек исследований программы LEAD на прогноз возникновения осложнений СД 2-го типа использовались данные исследований UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study).

В исследовании «Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study» 4585 пациентов (средняя продолжительность наблюдения – 10 лет) были привлечены для оценки снижения рисков, связанных с сокращением на 1% среднего уровня HbA1c с учетом возможных вмешивающихся факторов на момент постановки диагноза сахарного диабета. Первичными конечными точками являлись смерть, связанная с диабетом, или смерть по другой причине. Вторичные конечные точки связаны с возникновением инфаркта миокарда, инсульта, ампутаций и микрососудистых осложнений (преимущественно ретинопатии), а также сердечной недостаточности и катаракты [23].

Препарат	Среднее изменение уровня A1c (%)	Процент пациентов с уровнем A1c<7%	Среднее изменение массы тела (кг)	Умеренная гипогликемия (событий на пациенто-год)	Среднее изменение САД (мм рт. ст.)	
Метформин (монотерапия)	+0,09	10,80%	-1,5	0,09	-1,8	LEAD-2
Лираглутид(1,2) +Метформин	-0,97	35,30%	-2,6	0,09	-2	LEAD-2
Лираглутид (1,8)+Метформин	-1	42,40%	-2,8	0,09	-3	LEAD-2
Глимепирид +Метформин	-0,98	36,30%	+1	1,23	0,4	LEAD-2
Лираглутид (1,2)+Метформин +Розиглитазон	-1,5	57,50%	-1	0,4	-6,7	LEAD-4
Лираглутид (1,8) +Метформин +Розиглитазон	-1,5	53,70%	-2	0,6	-5,6	LEAD-4
Метформин +Розиглитазон	-0,5	28,10%	+0,6	0,2	-1,1	LEAD-4

Таблица 2. Результаты исследований LEAD 2 («Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes») и LEAD 4 («Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes»).

	ukpds 35	ukpds 36	ukpds 35
Событие	Снижение риска при уменьшении уровня HbA1c на 1% (%)	Снижение риска при уменьшении САД на 10 мм рт. ст. (%)	Событий на 1000 пациенто-лет*
Смерть, связанная с диабетом	21	17	23,5
Смерть по другой причине	14	12	8,3
Инсульт	12	19	7,4
Инфаркт миокарда	14	20	30
Сердечная недостаточность	16	12	4,4
Ампутация	43	16	4
Микрососудистые осложнения	37	13	22,8
Катаракта	19	0	6,9

Таблица 3. Частота осложнений сахарного диабета 2-го типа.

*При среднем уровне HbA1c 8,4% и среднем возрасте 54 года, со средней продолжительностью наблюдения 10 лет.

Состояние	Влияние на QALY (уменьшение полезности)
Инсульт	-0,164 ^a
Инсульт (последующие годы)	-0,04 ^b
Инфаркт миокарда	-0,055 ^a
Инфаркт миокарда (последующие годы)	-0,012 ^d
Стенокардия	0,041 ^b
Стенокардия (последующие годы)	-0,024 ^b
Сердечная недостаточность	-0,108 ^a
Сердечная недостаточность (последующие годы)	-0,018 ^d
ИБС	-0,09 ^a
Ампутация	-0,28 ^a
Микрососудистые осложнения	-0,0252 ^e
Катаракта	-0,017 ^b
Слепота (на один глаз)	-0,074 ^a
Эпизод умеренной гипогликемии	-0,0052 ^c
Увеличение массы тела на 1 кг	-0,0141 ^f

Таблица 4. Значения полезности в модели.

a — по данным исследования «Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)» [6];

b — по данным ФЭ из исследования «Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus» [8];

c — по данным исследования «Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States» (в пересчете на год) [20];

d — из материалов «Methods for the economic evaluation of health care programs» [9];

e — использован усредненный показатель уменьшения полезности при почечной недостаточности (-0,0263) из «A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: UKPDS Outcomes Model (UKPDS 68)» и невропатии (-0,024) из ФЭ исследования «Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus» [7];

f — в исследовании «Cost-effectiveness of liraglutide versus rosiglitazone, both in combination with glimepiride in treatment of type 2 diabetes in the US» было отмечено уменьшение показателя полезности на 0,0346 при увеличении ИМТ на 1. Исходя из базовых характеристик пациентов исследований LEAD 2 и LEAD 4 (средний ИМТ — 31,5), на результатах которых основан анализ эффективности, и средней массы тела больного СД 2-го типа (80 кг), было вычислено, что увеличение ИМТ на 1 связано, в среднем, с увеличением массы тела на 2,5 кг. Таким образом, уменьшение значения полезности при увеличении массы тела на 1 кг составило 0,0138 [16].

В исследовании «Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study» (n=4801, средняя продолжительность наблюдения — 8,4 года) оценивалось снижение рисков, связанных с уменьшением САД на 10 мм рт. ст. у пациентов с СД 2-го типа. Конечные точки были аналогичны отмечаемым в исследовании UKPDS 35 [4].

Результаты исследований UKPDS 35 и UKPDS 36, а также средняя частота возникновения конечных точек при базовых характеристиках пациентов, аналогичных наблюдаемым в исследованиях LEAD 2 и LEAD 4, представлены в таблице 3.

В настоящем исследовании также использованы значения снижения риска развития ИБС и стенокардии при уменьшении уровня HbA1c на 1% из исследования, проведенного Khaw KT et al. (n=10232, 2,4% с СД), составляющие 23 и 14% соответственно [14]. Из мета-анализа, проведенного Law MR et al., использованы значения снижения риска развития ИБС и стенокардии при уменьшении САД на 10 мм рт. ст., которые составили 22 и 12% соответственно [15]. Было принято допущение о приравнивании базового среднего количества возникновения ИБС и стенокардии при среднем уровне HbA1c 8,4% и среднем возрасте 54 года к 30 событиям на 1000 пациенто-лет (аналогично частоте инфаркта миокарда).

Оценка полезности

В анализе «затраты-полезность» использовался интегральный показатель QALY.

Для расчета суммарного QALY на весь период моделирования были использованы показатели полезности для каждого из состояний, в котором прибывает пациент в течение определенного периода. Существование различного уровня полезности обусловлено возникновением у пациента осложнений сахарного диабета, гипогликемических состояний и изменением массы тела.

Для оценки общего качества жизни пациента с СД 2-го типа, а также влияния на него осложнений и увеличения массы тела применялись значения полезности из расчета на год терапии. Базовое значение QALY для пациентов с СД 2-го типа, не имевших до вступления в исследование серьезных микрососудистых и макрососудистых осложнений, было принято за 0,82, по данным из исследования «Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes» (n=738) [5]. Возникновение осложнения или гипогликемического состояния, изменение массы тела или смерть пациента означало уменьшение QALY. В случае смерти значение QALY уменьшалось до 0 с года наступления события до конца периода моделирования. Возникновение осложнения означало серьезную потерю в QALY в год события и равную или меньшую потерю каждый год после года события до конца периода моделирования (см. табл. 4).

Например, значение QALY для пациента, перенесшего инфаркт миокарда, на 2-й год терапии при горизонте моделирования, равном 5 годам, на первый год терапии было равно 0,82. На второй год значение QALY уменьшилось на 0,055 и составляло 0,765. Каждый из последующих моделируемых лет, в связи с перенесенным инфарктом миокарда, значение QALY было уменьшено на 0,012, что составляло 0,808 QALY. Таким образом, за 5 лет качество жизни пациента было равно 0,82+0,765+0,808×3=4,009 QALY.

Анализ затрат

Анализ затрат на заболевание был представлен расчетом прямых затрат на терапию СД 2-го типа для каждой из сравниваемых ЛС и включал в себя затраты на терапию препаратами сравнения и затраты, связанные с медицинскими манипуляциями.

Используемая по умолчанию информация о схемах дозирования препаратов получена из исследования, на основе которого был проведен анализ эффективности (LEAD 2, LEAD 4). Используемые в исследованиях режимы терапии соответствуют стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависи-

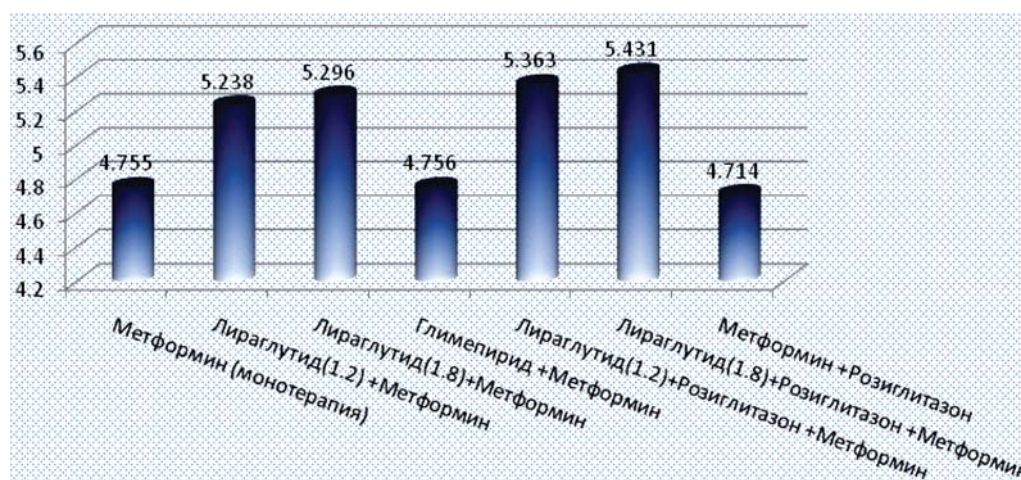


Рисунок 2. Результаты анализа эффективности.

мом сахарном диабете (амбулаторному) от 18 января 2013 г. [1]. Данные о стоимости сравниваемых лекарственных средств были получены из средневзвешенных цен в аптеках Москвы [11]. В таблице 5 отображены затраты на терапию препаратами, входящими в состав сравниваемых схем. Стоимость медицинских услуг взята из прейскуранта ФГБУ ЭНЦ на платные медицинские услуги (по состоянию на 2013 г.) [12].

Анализ «затраты-полезность»

Показатель «затраты-полезность» был рассчитан по формуле

$$CUR = Cost / QALY,$$

где CUR – показатель «затраты-полезность»;

$Cost$ – общие затраты на сравниваемую схему терапии (руб.);

$QALY$ – инкрементальный показатель полезности, отображающий число сохраненных лет качественной жизни.

Ввиду того, что количество $QALY$, обеспечиваемых применением схем терапии, в состав которых входит лираглутид, выше количества $QALY$, связанных с применением остальных сравниваемых схем, при более высоких значениях CUR в группах лираглутида был рассчитан показатель $ICUR$ (incremental cost-utility ratio), показывающий дополнительные затраты, произведенные для обеспечения одного дополнительного $QALY$ при переходе с одного метода лечения на другой, по формуле

$$ICUR = (Cost_1 - Cost_2) : (QALY_1 - QALY_2),$$

где $Cost_1$, $Cost_2$ – суммарные затраты; $QALY_1$, $QALY_2$ – полезность для медицинских вмешательств 1 и 2 соответственно.

Дисконтирование

В соответствии с международными рекомендациями было применено годовое дисконтирование на уровне 3% для затрат и эффективности.

Результаты

Анализ эффективности показал, что добавление лираглутида к терапии метформином приводит к приобретению 0,4828 и 0,5403 дополнительных $QALY$ и при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. При сравнении комбинаций метформина с лираглутидом и метформина с глимепиридом применение лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки показало прирост на 0,4823 $QALY$ и на 0,5398 $QALY$ при применении лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки. Добавление лираглутида к комбинации метформина с розиглитазоном показало увеличение $QALY$ на 0,6486 и на 0,7168 при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. Результаты анализа эффективности представлены на рисунке 2.

Анализ затрат показал, что добавление лираглутида к терапии метформином приводит к увеличению общих затрат на 86,15 и на 129,33% при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. При сравнении комбинаций метформина с лираглутидом и метформина с глимепиридом применение лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки показало увеличение общих затрат на терапию на 66,23 и на 104,69% при применении лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки. Добавление лираглутида к комбинации метформина с розиглитазоном показало увеличение общих затрат на 57,87 и на 86,81% при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. Результаты анализа затрат представлены в таблице 6.

Рассчитанный коэффициент $ICUR$ (см. табл. 7) показал, что дополнительная стоимость обеспечения одного дополнительного $QALY$ при добавлении лираглутида к терапии метформином составляет 1 348368 и 1 807359 руб. при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно. При сравнении комбинаций метформина с лираглутидом и метформина с глимепиридом с применением лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки значение коэффициента $ICUR$ составило 1 161874 руб. за один дополнительный $QALY$ и 1 641121 руб. за один дополнительный $QALY$ при

ЛС	Суточная доза	Стоимость дня лечения (руб.)	Стоимость первого года лечения (руб.)	Стоимость последующих лет лечения (руб.)
Лираглутид 1,2	1,2	235,97	81 172,53	86 127,83
Лираглутид 1,8	1,8	353,95	121 758,80	129 191,75
Глимепирид	4	32,83	11 294,67	11 984,17
Розиглитазон	8	133,86	46 046,86	48 857,86
Метформин	2000	18,15	6 625,35	6 625,35

Таблица 5. Данные расчета средней стоимости терапии одного пациента препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии.

Показатель	Метформин (монотерапия)	Лираглутид (1,2) +Метформин	Лираглутид (1,8) +Метформин	Глимепирид +Метформин	Лираглутид(1,2) +Розиглитазон +Метформин	Лираглутид(1,8) +Розиглитазон +Метформин	Метформин + Розиглитазон
QALY	4,75544675	5,23825508	5,29574076	4,755913	5,36261055	5,43073702	4,7139822
Затраты, руб.	755 634	1 406 638	1 732 139	846 217	1 775 933	2 101 435	1 124 930
CUR	158899	268532	327082	177930	331170	386952	238637

Таблица 6. Результаты анализа «затраты-полезность».

ICUR	Лираглутид (1,2) +Метформин	Лираглутид (1,8) +Метформин	Лираглутид (1,2)+Метформин +Розиглитазон	Лираглутид (1,8) +Метформин +Розиглитазон
Метформин (монотерапия)	1348368	1807359	1680434	1992922
Глимепирид +Метформин	1161874	1641121	1532422	1860068
Метформин +Розиглитазон	537331	1043748	1003662	1362398

Таблица 7. Значения коэффициента ICUR (incremental cost-utility ratio) для сравниваемых схем терапии.

применении лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки. При сравнении комбинаций метформина с лираглутидом и метформина с розиглитазоном с применением лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки значение коэффициента ICUR составило 537331 руб. за один дополнительный QALY и 1 043748 руб. за один дополнительный QALY при сравнении с применением лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки. При добавлении лираглутида к комбинации метформина с розиглитазоном значение коэффициента ICUR составило 1 003662 руб. за один дополнительный QALY и 1362398 руб. за один дополнительный QALY при использовании лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг в сутки соответственно.

Проведенный однофакторный анализ чувствительности показал, что результаты исследования устойчивы к изменению цены лираглутида на 15% и к изменению цен на препараты сравнения – более чем на 20%.

Выводы

Рассчитанный «порог готовности платить» в РФ показывает, что величина показателя ICUR за один QALY менее 1 221970 руб. является ниже допустимого предела по затратам и эффективности, и сравниваемая альтернатива является экономически эффективной [2]. При этом принято считать, что вмешательства, при которых значение ICUR превышает ПГП менее чем в 2 раза (ниже 2 443940 руб.), считаются приемлемыми. Медицинское вмешательство, значение показателя ICUR которого выше уровня двух ПГП неприемлемо, с точки зрения фармакоэкономики, так как сопряжено с высокими затратами [3].

Таким образом, сопоставив рассчитанный для сравниваемых альтернатив показатель ICUR и ПГП в РФ, можно сделать вывод, что при 10-летнем горизонте моделирования и ставке дисконтирования 3% использование лираглутида в дозе 1,2 мг в сутки в комбинации с метформином является экономически эффективным в сравнении с комбинациями метформина с глимепиридом или розиглитазоном. Использование лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки продемонстрировало наибольшую эффективность, сопряженную с большими затратами, и может быть охарактеризовано как приемлемая альтернатива, с точки зрения фармакоэкономики.

Литература:

1. Приказ МЗ РФ «Стандарт медицинской помощи больным с сахарным диабетом» от 18 января 2013 года.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Фармакоэкономика. 2011; 1: 7-12
3. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономи-

ческих исследований. Фармакоэкономика. 2012; 2: 9-12.

4. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A.W., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000; 321: 412-419.
5. Clarke P.M., Hayes A.J., Glasziou P.G. Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes. Med Care. 2009 Jan; 47 (1): 61-8.
6. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Med Decis Making. 2002 Jul-Aug; 22 (4).
7. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., Farmer A.J. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia. 2004 Oct; 47 (10): 1747-59.
8. Chris G. Cameron M.Sc., Heather A. Bennett BPharm PhD. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus CMAJ. 2009 February 17; 180 (4).
9. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W. et al. Methods for the economic evaluation of health care programs. 3rd ed. Oxford (UK): Oxford University Press. 2005.
10. Garber A., Henry R., Ratner R. et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet. 2009; 373: 473-81.
11. <http://www.aptekar.ru>
12. <http://www.endocrincentr.ru/patient/price/>
13. IDF Diabetes Atlas 5th edition, 2012 update® International Diabetes Federation, 2012
14. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S. et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann. Intern. Med. 2004; 141: 413-20.
15. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
16. Lee W.C., Conner C., Hammer M. Cost-effectiveness of liraglutide versus rosiglitazone, both in combination with glimepiride in treatment of type 2 diabetes in the US. Curr. Med. Res. Opin. 2011 May; 27 (5): 897-906.
17. Marre M., Shaw J., Brandle M. et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med. 2009; 26: 268-78.

18. McGill J.B. Insights from the Liraglutide Clinical Development Program – the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) studies. *Postgrad Med.* 2009 May; 121 (3): 16-25.

19. Nauck M., Frid A., Hermansen K. et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009; 32: 84-90.

20. Patrick W. Sullivan PhD and Vahram Ghushchyan PhD. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26 (4): 410-420.

21. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. et al. Liraglutide versus insulin glargine in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes: A randomized controlled trial (LEAD-5 met+SU). *Diabetologia.* In press.

22. Sountsov Yu.I., Dedov I.I. The State Register of Diabetic Patients – the main information system calculating and planning the state economic spending on Diabetes. *Sakharny Diabet.* 2005; 2.

23. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405-412.

24. Zinman B., Gerich J., Buse J.B. et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009; 32: 1224-30.

Economic evaluation of liraglutide for treatment of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation

Kulikov A.Yu., Novikov I.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Abstract: **The analysis goal** is to determine the cost-effectiveness of liraglutide as add-on to metformin in for patients with type 2 diabetes in condition of the Russian health care system. Total medical expenses and effectiveness in terms of QALY are compared for liraglutide, glimepiride and rosiglitazone, all in combination with metformin, and metformin monotherapy. **Methods:** Data were sourced from a clinical trial comparing liraglutide vs. glimepiride (in combination with metformin), and a clinical trial comparing liraglutide vs. rosiglitazone (as add-on to metformin). From them data on clinical effectiveness in form of impact on HbA_{1c}, body mass index and blood pressure are extracted. Utility values are mostly taken from the UK Prospective Diabetes Studies supplemented with other published sources. The analysis is conducted from the perspective of the Russian health care system. Respectively the cost of the following resources is accounted: comparing of alternatives, concomitant pharmacotherapy, cost of medical manipulation, cost of ambulatory visits. Both future costs and clinical benefits are discounted at 3 percent. Sensitivity analysis is performed. Results of this analysis are shown in the incremental cost-utility rate (ICUR). **Results:** the data of the analysis illustrates that liraglutide therapy for type 2 diabetes patients provides a significant health improvement from the perspective of quality adjusted life-years. Simultaneously liraglutide demonstrates better cost-effectiveness than the compared alternatives. The ICUR index of 1.2 mg liraglutide in combination with metformin equal to 1 348368 rub, 1 161874 rub and 537331 rub for QALY in comparison with metformin monotherapy, glimepiride and rosiglitazone, both in combination with metformin, respectively. **Conclusions:** liraglutide 1,2 mg has turned to be cost-effective therapeutic alternative for treatment of type 2 diabetes in adult patients in conditions of Russian health care system over a 10-year time horizon.

Key words: 2 type diabetes mellitus, QALY, ICER, «cost-utility» analysis, liraglutide, glimepiride, metformin.