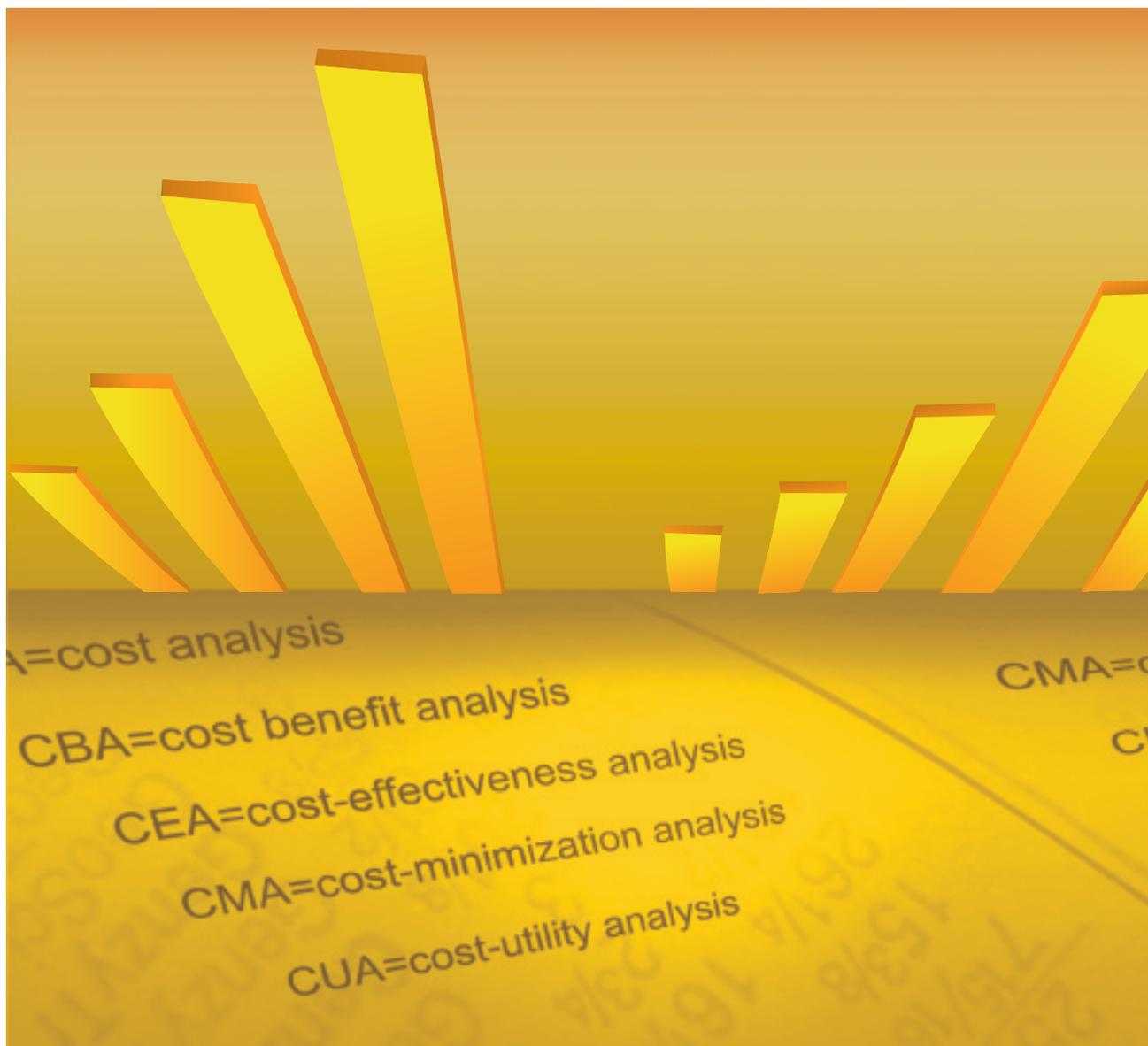


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



- Репортаж с III конгресса «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ»
- Результаты российских и зарубежных исследований
- Новое в теории: „совместный анализ”
- Прогноз фармацевтического рынка России на 2009 - 2010 гг.

№2 Том 2
2009

Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа глимепиридом в комбинации с лираглутидом или росиглитазоном (обзор зарубежных исследований)

Крысанов И.С., Ягудина Р.И.

кафедра организации лекарственного обеспечения с курсом фармакоэкономики, лаборатория фармакоэкономики, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

При исследовании новых методов лечения редко оцениваются такие показатели как смертность, частота осложнений и их затратность. В исследовании были оценены отдаленные результаты лечения лираглутидом и росиглитазоном в комбинации с глимепиридом.

Методы: Для составления обзора был произведен поиск статей по фармакоэкономическому анализу применения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа глимепирида в комбинации с лираглутидом или росиглитазоном, опубликованных по состоянию на май 2009 г. Поиск осуществлялся с помощью электронных баз данных MEDLINE и EMBASE. Клинические данные были получены из исследования LEAD-1, оценивавшего применение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутида в двух дозировках (1,2 мг и 1,8 мг один раз в день) и росиглитазона 4 мг на фоне приема глимепирида. Для оценки отдаленных клинических и экономических результатов была использована модель лечения диабета CORE (Center for Outcomes Research). Моделирование уровня заболеваемости, смертности и стоимости лечения диабета основывалось на эпидемиологических данных популяции пациентов в исследовании LEAD-1. В предполагаемую когорту вошло 5000 пациентов. Выживаемость, общая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и глаз, а также стоимость лечения оценивались через 10, 20 и 30 лет.

Результаты: Уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений через 30 лет составил для групп, применявших лираглутид в дозировках 1,2 мг и 1,8 мг и групп, применявших росиглитазон 69,7%, 68,4% и 72,5% соответственно. Число первичных и повторных ампутаций было ниже в группе с росиглитазоном (число случаев: 565, 529 и 507 соответственно). Полная суммарная стоимость лечения одного пациента была ниже в обеих группах с лираглутидом по сравнению с лечением росиглитазоном (38 963\$, 39 239\$ и 40 401\$ для лираглутида 1,2 мг и 1,8 мг и росиглитазона соответственно). Во всех группах затраты формировались, главным образом, за счет лечения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выводы: По результатам моделирующих исследований, использовавших данные исследования LEAD-1 и программы по диабету CORE, предполагаемые уровни смертности, диабетических осложнений и стоимости лечения, в долгосрочной перспективе оказались лучше в группах с комбинацией препаратов лираглутид и глиперирид, чем в группе росиглитазон с глипериридом.

Сахарный диабет 2 типа – хроническое заболевание, связанное с инсулинорезистентностью и прогрессирующей дегенерацией бета-клеток поджелудочной железы [1, 2, 3]. Считается, что диабет 2 типа составляет до 90 % всех случаев диабета [4]. По данным Американской диабетической ассоциации (ADA) в США в 2007 году у 17,5 миллионов жителей был диагностирован диабет. По оценкам Центра профилактики и контроля за заболеваемостью (CDC) число американцев, страдающих диабетом, составляет около 23,6 миллионов человек, при этом учитывается как диагностированный, так и не диагностированный диабет [5]. Количество людей, больных диабетом ежегодно увеличивается на 1 млн [6], и, по прогнозам, к 2050 году достигнет более чем 48 млн [7]. В США в 2007 году общая сумма затрат на лечение диабета оценивалась в 147 миллиардов долларов. Значительная часть этих средств (116 миллиардов долларов) была израсходована на оказание медицинской помощи [6], связанной, главным образом, с лечением осложнений этого заболевания [8, 9, 10, 11].

По данным крупных популяционных исследований установлено, что диабет тесно связан с увеличением уровня заболеваемости сердечно-сосудистой патологией и смертности от нее [12, 13, 14, 15]. Клинические исследования показали эффективность интенсивной сахароснижающей терапии для снижения риска возникновения микрососудистой патологии [1], сердечно-сосудистых осложнений [16, 17], сочетанных микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с диабетом [18]. Диабетические осложнения в значительной степени снижают качество жизни пациентов [19, 20, 21]. По данным Американской диабетической ассоциации, Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации интенсивная сахароснижающая терапия и уменьшение уровня HbA1c <6,5% являются основным подходом в лечении сахарного диабета, так же как и устранение сопутствующих факторов риска, таких как артериальное давление, уровень липидов и масса тела, ведущих к микро- и макрососудистым осложнениям [23].

Лираглутид является первым аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), применяемым один раз в день. ГПП-1 – это человеческий пептид, регулирующий уровень глюкозы за счет повышения инсулиновой секреции и уменьшения секреции глюкагона. Поддержание нужного уровня ГПП-1 требует постоянных инъекций (пептид имеет короткий период полувыведения), что представляется непрактичным при проведении лечения.

Поэтому разработаны агонисты рецепторов ГПП-1 с пролонгированным сроком действия. Эффективность и безопасность лечения лираглутидом была исследована как при монотерапии [24], так и в комбинации с другими препаратами (метформин, сульфаниламочевина, тиазолидиндионы). Данные препараты были выбраны для лечения сахарного диабета 2 типа в 3-ей фазе клинических исследований LEAD 1-6 [25, 26, 27, 28, 29, 30].

Отдаленные результаты лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа глипепиридом в комбинации с лираглутидом или росиглитазоном, были смоделированы в исследовании Sullivan S. D. с использованием данных клинического исследования LEAD-1 и модели CORE [49]. Данные по популяции и эффективности лечения были получены из материалов исследования LEAD-1, в котором у 1041 пациента с сахарным диабетом 2 типа сравнивали эффективность и безопасность применения следующих комбинаций препаратов: лираглутид в трех дозировках (0,6 мг, 1,2 мг и 1,8 мг однократно) с глипепиридом (2-4 мг в день однократно); глипепирид (плацебо); росиглитазон (4 мг) в комбинации с глипепиридом. В зависимости от предшествующей сахароснижающей терапии (монотерапия или комбинированное лечение), пациенты были разделены на группы и затем рандомизированы в одну из пяти подгрупп, которой они должны были придерживаться в течение 26 недель. Результаты исследования показали, что в регуляции гликемии натощак и содержания HbA1c комбинация лираглутида во всех дозировках с глипепиридом была более эффективна по сравнению с плацебо. Также при приеме лираглутида в дозировках 1,2 мг и 1,8 мг отмечали более значимое снижение концентрации HbA1c и большую потерю массы тела по сравнению с приемом росиглитазона. Частота случаев гипогликемии и ночной гипогликемии различалась незначительно во всех подгруппах исследования.

Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения диабета

Как было отмечено выше, в рассматриваемом исследовании для прогнозирования отдаленных результатов была использована модель лечения диабета CORE [31, 32, 33]. Это программа интерактивного компьютерного моделирования для определения влияния на течение сахарного диабета 1 или 2 типа смоделированных клинических показателей, таких как HbA1c, систолическое артериальное давление, содержание липидов и холестерина в плазме крови и индекс массы тела (ИМТ) [34, 35, 36, 37]. Модель представляет собой Марковский цикл, в комбинации с методом симуляции Монте-Карло и вариационными рядами, что снимает ограничения, характерные для традиционной модели Маркова. CORE прогнозирует прогрессирование диабета в течение длительного периода времени, используя при этом наиболее достоверные опубликованные эпидемиологические и клинические данные, полученные из таких исследований, как UKPDS (**the United Kingdom Prospective Diabetes Study**) [38]. Модель включает 15 подпрограмм, моделирующих наиболее частые диабетические осложнения, такие как стенокардия, катаракта, застойная сердечная недостаточность, синдром диабетической стопы и ампутация, гипогликемия, кетоацидоз, лактоацидоз, отек макулы, инфаркт миокарда, нефропатия, нейропатия, заболевания периферических сосудов, ретинопатия, инсульт и неспецифические заболевания. Эти подпрограммы работают параллельно, что позволяет отслеживать возможные сопутствующие осложнения для имитируемого пациента. Для описания исследуемой выборки пациентов были использованы такие показатели как возраст, пол, основные факторы риска и наличие осложнений в период до включения в исследование. Данная модель широко используется в исследованиях по диабету (в настоящее время насчитывается около 66 исследований)[32].

Данные об эффективности лечения лираглутидом в дозировках 1,2 мг и 1,8 мг и росиглитазоном в комбинациях с глипепиридом были получены из материалов исследования LEAD-1 (Таблица 1). По данным ис-

следования LEAD-1 была сформирована когорта, состоящая из 5000 пациентов, отобранных по основным демографическим показателям, особенностям лечения и наличию факторов риска (Таблица 2). Исследование LEAD-1 проводилось в 21 стране мира, включая Европу и Азию. Средние показатели длительности заболевания в исследуемой группе составили 7,9 лет, возраста – 56,1 лет и ИМТ – 29,9 кг/м². Более детально данное исследование описано в работе Marre et al. [25]. Для определения частоты и времени возникновения осложнений, прогнозируемой выживаемости и затрат на лечение были использованы данные об изменениях показателей гликемии, артериального давления, ИМТ и уровня липидов в зависимости от проводимого лечения.

Расчет затрат производился с точки зрения системы здравоохранения США. В расчет была включена только непосредственная стоимость лечения осложнений. Также добавлялась 3 % ставка дисконтирования при расчете затрат на период свыше 1 года. В таблице 3 представлены затраты, полученные при моделировании [10, 41, 42, 43, 44, 45]. Для всех трех групп исследования в затраты не была включена стоимость лекарственных препаратов, включая глипепирид, так как стоимость лираглутида пока не установлена и использование только цены росиглитазона могло бы дать недостоверные результаты в пользу лираглутида. Для моделирования были выбраны три временных периода (10, 20 и 30 лет). С целью оценки изменений показателя HbA1c в трех группах исследования рассчитывался 95 % доверительный интервал (ДИ).

Данные по выживаемости, смертности от сердечно-сосудистой патологии, частоте осложнений и затратам представлены в таблице 4. Эти результаты представлены в трех исследуемых группах LEAD-1 через три временных промежутка. Общая выживаемость в обеих группах с лираглутидом была выше, чем в группе с росиглитазоном на всех трех временных отрезках. После 30 лет выживаемость в группах, принимающих лираглутид в дозировках 1,2 мг и 1,8 мг, была выше на 2,4 % и 3,6 % соответственно, по сравнению с группой, принимающей росиглитазон. Частота осложнений была выше в группе с росиглитазоном в течение всех трех исследуемых периодов. Используя данные о затратах из таблицы 3 и данные о частоте осложнений из таблицы 4, были оценены общие затраты на лечение осложнений в течение 30 лет. В них не была включена стоимость лираглутида и росиглитазона, так как на период проведения описываемого исследования цена первого из препаратов не была установлена. Общие суммарные затраты на одного пациента, включающие стоимость лечения основного заболевания, сопутствующих осложнений и экстренной патологии, связанной с заболеванием на протяжении 30 лет были на 276\$ меньше в группе с лираглутидом 1,2 мг по сравнению с группой лираглутида 1,8 мг и на 1438\$ меньше, чем в группе с росиглитазоном (табл. 4). Как и предполагалось, основной статьей расходов были затраты на лечение церебро-васкулярных осложнений, составляющие 57,4 % от общих затрат на пациента для лираглутида 1,2 мг, 58,5 % для лираглутида 1,8 мг и 59,1 % для росиглитазона. Затраты на лечение основного заболевания, а также расходы на ампутации, лечение нейропатий, язвенных поражений были меньше в группе с росиглитазоном (рис. 1).

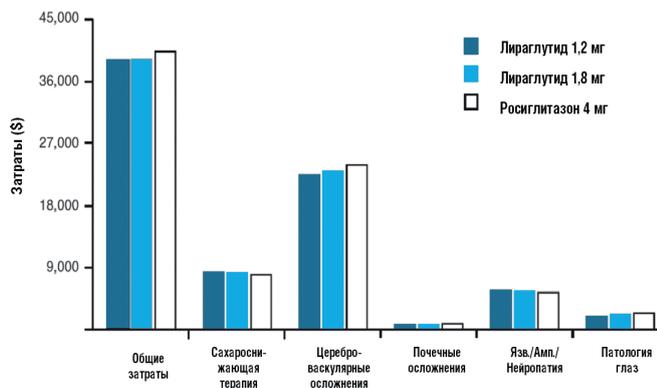


Рисунок 1. Распределение прямых медицинских затрат.

	Лираглутид 1,8 мг		Лираглутид 1,2 мг		Росиглитазон 4 мг	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
HbA1c (%)	-1,13*	1,05	-1,08*	1,04	-0,44	1,05
САД (мм рт.ст.)	-2,81	13,07	-2,56	12,72	-0,93	12,71
Общий холестерин (мг/дл)	-11,99*	37,97	5,06	37,31	7,42	37,14
ЛПНП (мг/дл)	-8,09*	29,85	-2,36	29,28	4,43	29,15
ЛПВП (мг/дл)	-1,57*	7,50	-0,84	7,28	0,75	7,23
Триглицериды (мг/дл)	-14,72*	132,28	-17,64*	130,23	1,73	129,63
ИМТ	-0,08*	1,11	0,12	1,13	0,78	1,13
Эпизоды тяжелой гипогликемии за год	0,01		0		0	
Эпизоды легкой гипогликемии за год	0,47		0,50		0,12	

Таблица 1. Изменение средних значений показателей в исследовании LEAD-1.

*Статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с росиглитазоном 4 мг. SD – стандартное отклонение; САД – систолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ИМТ – индекс массы тела.

Для анализа чувствительности полученных результатов использовали верхнюю и нижнюю границы 95% доверительного интервала (ДИ), свидетельствующие об изменениях показателя HbA1c в каждой из трех групп. Абсолютная выживаемость и частота осложнений изменялись незначительно в течение всех трех исследуемых периодов: менее 5% в ту или иную сторону в зависимости от использования в процессе моделирования верхней или нижней границ ДИ. Не было ни одного случая, чтобы прогнозируемые результаты в группе с росиглитазоном были лучше, чем в обеих группах с лираглутидом.

Модель показала, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применявших глимепирид в комбинации с лираглутидом 1,2 мг или 1,8 мг, отмечается увеличение выживаемости и снижение частоты осложнений на протяжении всего 30-летнего периода по сравнению с комбинацией глимеперида с росиглитазоном (4 мг). Кроме того, группы, применявшие лираглутид, имели более высокую модельную выживаемость и меньший объем затрат, чем группа с росиглитазоном. С увеличением временного горизонта моделирования эти различия усиливались, но даже по прошествии первых 10 лет они являлись значимыми. Более низкую частоту язвенных осложнений и ампутаций в группе с росиглитазоном частично можно было объяснить более низкой выживаемостью и тем, что данный тип осложнений относится к краткосрочным. При оценке других осложнений, таких как офтальмологические,

большое влияние оказывали дополнительные факторы, особенно изменение артериального давления (АД). В исследовании LEAD-1 лираглутид в дозировках 1,2 мг и 1,8 мг приводил к большему снижению систолического артериального давления, чем росиглитазон (-2,81 мм рт.ст., -2,56 мм рт.ст. и -0,93 мм рт.ст. соответственно).

Как и предполагалось, основной причиной смерти во всех группах стали сердечно-сосудистые осложнения. Тем не менее, уровень выживаемости этих пациентов был относительно выше, чем ожидаемый у данной категории больных. Это могло быть вызвано влиянием исследования, так как популяция из LEAD-1, используемая для моделирования, могла учитывать более «здоровых», чем среднестатистический пациент со «стажем» заболевания свыше 8 лет. Большинство пациентов, участвующих в исследовании, были из европейских и азиатских стран и имели близкие к нормальным средние значения общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Кроме того, сравнительно малое число пациентов имело сердечно-сосудистые и почечные осложнения в анамнезе до включения в исследование.

Во всех группах сердечно-сосудистые осложнения были также основной статьей расходов в общей стоимости лечения, что в значительной степени объясняло большие затраты в группе с росиглитазоном, несмотря на меньшую выживаемость и меньшие расходы на лечение основного заболевания и таких осложнений как нейропатия, язвенные поражения и ампутации. Безопасность лираглутида и росиглитазона, особенно в отношении тяжелой и легкой гипогликемии, была также смоделирована по данным исследования LEAD-1, возможно, искажая реальный эффект препаратов и затраты при долгосрочном наблюдении. Так, в моделировании не учитывались изменения плана лечения, корректировка дозы и соблюдение указаний врача, и использовался идеальный сценарий, который мог быть более оптимистичным, чем на самом деле.

Также необходимо обратить внимание на несколько дополнительных ограничений в данном исследовании. Несмотря на то, что в программе использовались и эпидемиологические, и клинические данные, некоторые опубликованные ранее исследования подвергают сомнению эффективность интенсивной сахароснижающей терапии у пациентов с длительным течением диабета и/или имеющихся диабетических осложнений [18, 22]. Следует отметить, что во время написания работы, эти новые данные еще не были включены в программу по диабету CORE, а в качестве рекомендации для ведения пациентов с назначением аспирина, статинов и блокаторов ангиотензиновых рецепторов/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) использовались данные из исследования ADVANCE. Таким образом, потенциальный отрицательный эффект более интенсивного лечения не принимался во внимание, а влияние росиглитазона на систолическое артериальное давление в LEAD-1 может быть сниженным по сравнению с данными других исследований [47]. Важным моментом является то, что при расчете суммарных затрат не учитывалась стоимость лираглутида и росиглитазона, так как первого из препаратов еще нет на фармацевтическом рынке и его цена неизвестна. Для определения чувствительности модели принимались во внимание только изменения HbA1c как основной конечной точки для оценки эффективности лечения в каждой группе и использовались верхняя и нижняя границы 95% ДИ. Другие значимые показатели, такие как артериальное давление, уровень липиды и вес могли бы быть также включены в исследование, таким образом увеличивая неопределенность в оценках при моделировании, но более широко рассматривая эффект этих видов лечения.

Зарубежный опыт

Показатели	Среднее значение	SD	Ссылки
Демографические			
Средний возраст (лет)	56,1	9,8	25
Длительность заболевания в годах	7,9	5,4	25
Мужской пол (%)	49,4		25
Факторы риска			
HbA1c (%)	8,4	0,9	25
САД (мм рт.ст.)	132,1	15,4	25
ИМТ (кг/м ²)	29,9	5,1	25
Общий холестерин (мг/децилитр)	196,15	42,3	25
ЛПНП (мг/децилитр)	130,76	38,46	25
ЛПВП (мг/децилитр)	50	11,53	25
Триглицериды (мг/децилитр)	190,9	145,5	25
Этнические группы (%)			
Европеоиды	64,5		Novo Nordisk, данные из файла
Афро-американцы	2,9		Novo Nordisk, данные из файла
Азиаты	32,5		Novo Nordisk, данные из файла
Сердечно-сосудистые осложнения			
Инсульт (%)	0,9		Novo Nordisk, данные из файла
Стенокардия (%)	1,0		Novo Nordisk, данные из файла
ИМ (%)	1,4		Novo Nordisk, данные из файла
Застойная сердечная недостаточность (%)	0,1		Novo Nordisk, данные из файла
Фибрилляция предсердий (%)	1,5		Novo Nordisk, данные из файла
Гипертрофия левого желудочка, подтвержденная ЭКГ (%)	0,7		Novo Nordisk, данные из файла
Заболевания периферических сосудов (%)	0,8		Novo Nordisk, данные из файла
Почечные осложнения			
Микроальбуминурия (%)	1,1		Novo Nordisk, данные из файла
Массивная протеинурия (%)	0,1		Novo Nordisk, данные из файла
Терминальная стадия заболеваний почек (%)	0,1		Novo Nordisk, данные из файла
Ретинопатия			
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (%)	14,9		Novo Nordisk, данные из файла
Проллиферативная диабетическая ретинопатия (%)	0,1		Novo Nordisk, данные из файла
Другие осложнения			
Периферическая нейропатия (%)	20,0		Novo Nordisk, данные из файла
Диабетическая стопа (%)	0,1		Novo Nordisk, данные из файла
Ампутация (%)	0,3		Novo Nordisk, данные из файла
Катаракта (%)	5,6		Novo Nordisk, данные из файла
Отек макулы (%)	0,2		Novo Nordisk, данные из файла
Значительная потеря зрения (%)	0,1		Novo Nordisk, данные из файла
План лечения			
Ингибиторы АПФ/ Блокаторы АТ-рецепторов (%)	48,7		18
Статины (%)	28,2		18

Аспирин (%)	43,9		18
Скрининг по выявлению ретинопатии (%)	67,7		39
Скрининг по выявлению заболеваний почек (%)	55		40
Скрининг по выявлению синдрома диабетической стопы (%)	68,3		39

Таблица 2. Исходные показатели исследуемой когорты.

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТ-рецепторы - ангиотензиновые рецепторы; ИМ - инфаркт миокарда; ИМТ - индекс массы тела; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; САД - систолическое артериальное давление; ЭКГ – электрокардиография.

	Стоимость	Денежные единицы	Ссылки
Статины / в год	947,74	US\$	42
Аспирин / в год	23,01	US\$	42
иАПФ / в год	426,21	US\$	42
Скрининг по выявлению микроальбуминурии / в год	18,62	US\$	10
Скрининг по выявлению степени клубочковой фильтрации / в год	27,4	US\$	10
Офтальмологическое обследование / в год	82,18	US\$	10
Дополнительное лечение язвенных поражений* / ежемесячно	167,64	US\$	43
ИМ / первый год	37421	US\$	10
ИМ / второй и последующие годы	2069	US\$	10
Стенокардия / первый год	7424	US\$	10
Стенокардия / второй и последующие годы	1917	US\$	10
Застойная сердечная недостаточность / первый год	3214	US\$	10
Застойная сердечная недостаточность / второй и последующие годы	3214	US\$	10
Инсульт / первый год	49556	US\$	10
Инсульт / второй и последующие годы	16539	US\$	10
Заболевания периферических сосудов / первый год	4707	US\$	44
Заболевания периферических сосудов / второй и последующие годы	4707	US\$	44
Гемодиализ / первый год	45638	US\$	10
Гемодиализ / второй и последующие годы	45638	US\$	10
Перитонеальный диализ / первый год	45638	US\$	10
Перитонеальный диализ / второй и последующие годы	45638	US\$	10
Трансплантация почек / первый год			
	45638	US\$	10
Тяжелая гипогликемия	1191	US\$	10
Кетоацидоз	13404	US\$	10
Лазерная терапия	834	US\$	10
Операция по поводу катаракты	2655	US\$	10
Оперированная катаракта / последующие годы	0	US\$	44
Слепота / первый год	4039	US\$	10
Слепота / второй и последующие годы	4039	US\$	10

Нейропатия / первый год	408	US\$	10
Нейропатия / второй и последующие годы	408	US\$	10
Ампутация / каждый случай	33257	US\$	10
Протезирование после ампутации / каждый случай	1195	US\$	10
Лечение гангрены / ежемесячно	6240	US\$	45
Инфицированные язвы / ежемесячно	3198	US\$	45
Неинфицированные язвы / ежемесячно	1769	US\$	45

Таблица 3.

Затраты на лечение диабета и его осложнений в США

* Местное лечение иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМ - инфаркт миокарда

Группа	Период (годы)	Выживаемость (%)	Число осложнений в гипотетической популяции из 5000 пациентов								Средняя суммарная стоимость лечения осложнений на 1 пациента (с учетом дисконтирования в US\$)
			ЦВЗ N (%)	ИМ	Инсульт	СН	Почечные осложнения (вкл. летальный исход) ¹	Офтальмологические осложнения ²	Ампутации (первичные и реампутации)		
Лираглутид 1,2 мг	10	82,4	727	14,54 %	346	140	381	621	1261	144	14126,53
	20	49,0	2049	40,98 %	900	381	992	1322	2534	384	29850,63
	30	15,0	3484	69,68 %	1373	563	1476	1756	3242	565	38963,07
Лираглутид 1,8 мг	10	82,3	728	14,56 %	355	160	391	622	1271	115	14162,06
	20	49,2	2017	40,34 %	881	421	987	1296	2578	358	30021,86
	30	16,0	3419	68,38 %	1323	611	1478	1695	3233	529	39239,92
Росиглитазон 4 мг	10	80,8	782	15,64 %	444	161	422	804	1548	113	15237,10
	20	45,5	2227	44,54 %	1062	385	1060	1541	2910	347	31243,92
	30	12,6	3624	72,48 %	1574	586	1489	1923	3529	507	40401,96

Таблица 4. Прогнозируемая выживаемость, осложнения и затраты в исследуемых группах

¹ Микроальбуминурия + массивная протеинурия + терминальная стадия болезней почек + летальный исход.

² Непролиферативная ретинопатия + пролиферативная ретинопатия + отек макулы + значительная потеря зрения + катаракта.

ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ЦВЗ – церебро-васкулярные заболевания.

Рассматриваемое исследование является одним из первых, в котором используется моделирование заболевания для выявления отдаленных клинических эффектов ГПП-1 при объединении данных из сравнительного клинического исследования. Это исследование является важным рывком вперед по сравнению с предшествующими опубликованными данными, которые базировались на моделировании результатов из плацебо-контролируемых клинических исследований [39]. Несомненно, доступность данных клинического исследования и объединение с действующими сравнительными схемами лечения, как частью исследовательской программы обеспечивает дополнительную информацию для руководителей здравоохранения.

В заключение необходимо отметить, что модели – это всего лишь несовершенные отражения реального развития событий в мире. Однако в описываемом исследовании были предприняты попытки соотнести смоделированные результаты прогнозирования диабета с результатами долгосрочных испытаний. Эти исследования показали, что модели могут воспроизвести результаты, во многом совместимые с долгосрочными исследованиями в заданных условиях [48].

Выводы

Таким образом, анализ показал, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих глимепирид с лираглутидом (1,8 мг или 1,2 мг) за 30-летний период выживаемость была выше, а частота осложнений ниже по сравнению с приемом глиперимида и росиглитазона. В группах с лираглутидом 1,2 мг и 1,8 мг предполагаемая выживаемость была выше, а общие затраты ниже, чем в группе с росиглитазоном 4 мг.

Уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений представляется особенно важным по причине того, что именно они являются основной причиной смертности и возрастающих затрат на лечение сахарного диабета 2 типа.

Литература:

- 1 UKPDS Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352:837-853.
- 2 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006, 355:2427-2443.
- 3 Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 2006, 116:1756-1760.
- 4 World Health Organization, 2008. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>] (Accessed 10 July 2008).
- 5 CDC National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion: 2007 National Diabetes Fact Sheet. [<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet07.htm>] (accessed 8 December 2008)
- 6 American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care* 2008, 31:1-20.
- 7 Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saaddine JB, Thompson TJ: Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005-2050. *Diabetes Care* 2006, 29:2114-2116.
- 8 Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA: Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the US. *Diabetes Care* 2002, 25:476-481.
- 9 Nichols GA, Brown JB: The impact of cardiovascular disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25:482-486.
- 10 O'Brien JA, Patrick AR, Caro J: Estimates of direct medical costs for microvascular and macrovascular complications resulting from type 2 diabetes mellitus in the United States in 2000. *Clin Ther* 2003, 25:1017-1038.
- 11 Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, Crain AL, Whitebird RR, Hanson AM, Solberg LI: Predictors of health care costs in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:59-64.
- 12 Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990, 120:672-676.
- 13 Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229-234.
- 14 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993, 16:434-444.
- 15 Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000, 102:1014-1019.
- 16 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:580-591.
- 17 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359:1577-1589.
- 18 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hammet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2560-2572.
- 19 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, 22:340-349.
- 20 Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P: Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value Health* 2001, 4:392-400.
- 21 Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO: Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes Care* 2007, 30:2478-2483.
- 22 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, the VADT Investigators: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009, 360:129-139.
- 23 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009, 32:187-192.
- 24 Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges J-P, Verhoeven R, Buganova I, Madsbad S: Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30:1608-1610.
- 25 Marre M, Shaw J, Brandle M, Wan Bebakar W, Kamaruddin N, Strand J, Zdravkovic M, Le-Thi TD, Colagiuri S on behalf of the LEAD-1 SU study group: 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, DOI 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x.
- 26 Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Doring M, Zdravkovic, Matthews D: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 84-90.
- 27 Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera- Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B, for the LEAD-3 (Mono) Study Group: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009, 373: 473-481.
- 28 Zinman B, Gerich J, Buse J, Lewin A, Schwartz SL, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L: Effect of the GLP-1 analog liraglutide on glycemic control and weight reduction in patients on metformin and rosiglitazone: a randomized double-blind placebo-controlled trial [abstract]. *Diabetologia* 2008, 51(Suppl 1):S359.
- 29 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic NM, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simo R: Significantly better glycaemic control/weight reduction with human GLP-1 analogue liraglutide, than with insulin glargine: all as add-on to metformin + sulphonylurea in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2008, 51(Suppl 1):S68.
- 30 Blonde L, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett J, Zychma M, Buse J: Liraglutide: superior glycemic control vs exenatide when added to metformin and/or SU in type 2 diabetes [abstract]. *Can J Diabetes* 2008, 32 (Suppl.): A107.
- 31 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinas GA: The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004, 20 (Suppl 1):S5-S26.
- 32 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinas GA: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004,

20(Suppl 1):S27-S40.

33 Brandle M, Herman WH: The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004, 20(Suppl. 1):S1-S3.

34 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Hayes C, Oglesby A, Spinas GA: Impact of changes in HbA1c, lipids and blood pressure on long-term outcomes in type 2 diabetes patients: an analysis using the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004, 20(Suppl 1):S53-S58.

35 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Lammert M, Oglesby A, Hayes C, Spinas GA: What impact would pancreatic beta-cell preservation have on life expectancy, quality-adjusted life expectancy and costs of complications in patients with type 2 diabetes? A projection using the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004, 20(Suppl 1):S59-S66.

36 Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ: Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005;22:1239-45.

37 Watkins JB, Minshall ME, Sullivan SD: Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: a private payer's experience. *J Manag Care Pharm* 2006;12:726-35.

38 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UK-PDS 35): prospective, observational study. *BMJ* 2000, 321:405-412.

39 Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MW, Vinicor F, Imperatore G, Narayan V: Improvements in Diabetes Processes of Care and Intermediate Outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 2006 144:465-474.

40 Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze S, Palmer AJ: Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value Health* 2008,11:22— 33.

41 Tarn T, Smith M: Pharmacoeconomic Guidelines Around the World. *ISPOR Connections* 2004,1:5-15.

42 Fleming T (Ed): 2006 Drug Topics Red Book, 11th edn. Thomson PDR, Montvale, NJ, USA; 2006.

43 Kantor J, Margolis DJ: Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: A cost-effectiveness analysis. *Dermatologic Surgery* 2001, 27:347-351.

44 DRG Guidebook. A Comprehensive Resource to the DRG Classification System, 17 edn. St Anthony Press; 2001.

45 Shearer A, Scuffham P, Gordo A, Oglesby A: Predicted costs and outcomes from reduced vibration detection in people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2003, 26:2305-2310.

46 American Diabetes Association Consensus Panel: Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2004, 27:2262- 2265.

47 Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock SJ, Zambanini A, Jones NP, Gomis R, Home PD for The RECORD Study Group: Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial (the RECORD study). *Cardiovascular Diabetology* 2008, 7:10 doi:10.1186/1475-2840-7-10.

48 The Mt Hood 4 Modeling Group: Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care* 2007, 30:1638-1646.

49 Sullivan S. D., Alfonso-Cristancho R., Conner C. et. al. Long-term outcomes in patients with type 2 diabetes receiving glimepiride combined with liraglutide or rosiglitazone. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8:12.

PHARMACOECONOMICS ANALYSIS OF TREATMENT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES RECEIVING GLIMEPIRIDE COMBINED WITH LIRAGLUTIDE OR ROSIGLITAZONE (REVIEW OF ABROAD STUDIES)

Krysanov I. S., Yagudina R. I.

Department of organization of medicinal provision with pharmacoeconomics course, laboratory of pharmacoeconomics, Moscow medical academy named after I.M. Sechenov, Moscow

Background

Studies of new diabetes treatments are rarely designed to assess mortality, complication rates and costs. In study were estimated long-term consequences of liraglutide and rosiglitazone both added to glimepiride.

Methods

Review was based on published by May 2009 studies of using glimepiride combined with liraglutide or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes. Searching was held with usage of MEDLINE and EMBASE databases. To estimate long-term clinical and economic consequences, was used the CORE diabetes model, a validated cohort model that uses epidemiologic data from long-term clinical trials to simulate morbidity, mortality and costs of diabetes. Clinical data were extracted from the LEAD-1 trial evaluating two doses (1.2 mg and 1.8 mg) of a once daily GLP-1 analog liraglutide, or rosiglitazone 4 mg, on a background of glimepiride in type 2 diabetes. CORE was calibrated to the LEAD-1 baseline patient characteristics. In a hypothetical cohort were 5000 patients. Survival, cumulative incidence of cardiovascular, ocular and renal events and healthcare costs were estimated over three periods: 10, 20 and 30 years.

Results

Cardiovascular death rates after 30 years were 69.7%, 68.4% and 72.5%, for liraglutide 1.2 mg, 1.8 mg, and rosiglitazone, respectively. First and recurrent amputations were lower in the rosiglitazone group, probably due to a 'survival paradox' in the liraglutide arms (number of events: 565, 529, and 507, respectively). Overall cumulative costs per patient, were lower in both liraglutide groups compared to rosiglitazone (US\$38,963, \$39,239, and \$40,401 for liraglutide 1.2 mg, 1.8 mg, and rosiglitazone, respectively), mainly driven by the costs of cardiovascular events in all groups.

Conclusion

Modeling studies using data from LEAD-1 and epidemiologic evidence from the CORE diabetes model, projected rates of mortality, diabetes complications and healthcare costs over the long term favor liraglutide plus glimepiride over rosiglitazone plus glimepiride

Keywords: diabetes, cost burden, modeling, CORE, liraglutide, rosiglitazone, glimepiride