

利拉鲁肽和其他降糖药治疗中国2型糖尿病患者的成本分析

杨淑苹^{1*}, 韩 晟^{2,3}, 胡春阳¹, 管晓东^{1,3}, 史录文^{1,3#} (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学公卫学院, 北京 100191; 3. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R977.1⁵; R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2785-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.01

摘要 目的: 比较利拉鲁肽和其他降糖药治疗中国2型糖尿病患者的成本。方法: 基于针对利拉鲁肽的全球Ⅲ期临床试验LEAD项目的剂量数据与复合终点指标, 结合中国治疗2型糖尿病的药物成本数据, 分析达到复合终点时利拉鲁肽及格列美脲、罗格列酮、甘精胰岛素的治疗成本。结果: 每日1次1.2 mg利拉鲁肽治疗达到复合终点的成本最低。结论: 在治疗中国2型糖尿病患者的药物中, 每日1次1.2 mg利拉鲁肽相比其他药物, 疗效更好、成本更低。

关键词 利拉鲁肽; 降糖药; 2型糖尿病; 成本分析

Cost Analysis of Liraglutide and Other Anti-diabetic Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes in Chinese Patients

YANG Shu-ping¹, HAN Sheng^{2,3}, HU Chun-yang¹, GUAN Xiao-dong^{1,3}, SHI Lu-wen^{1,3} (1. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2. School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; 3. International Research Center of Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the cost of liraglutide and other anti-diabetic agents in the treatment of type 2 diabetes in Chinese patients. METHODS: Based on dosage data of LEAD project of liraglutide global III stage clinical trial and composite endpoint of successful treatment, combining with drug cost data of type 2 diabetes therapy in China, medical cost of liraglutide, rosiglitazone and insulin glargine were analyzed at the endpoint of successful treatment. RESULTS: The cost of liraglutide 1.2 mg once a day was the lowest. CONCLUSIONS: Among drugs for type 2 diabetes in Chinese patients, liraglutide 1.2mg once a day shows better therapeutic efficacy and lower cost.

KEYWORDS Liraglutide; Type 2 diabetes; Cost analysis

糖尿病是一种常见的慢性进行性疾病, 其中大多数(> 90%)为2型糖尿病^[1]。随着经济水平的提高、生活方式的改变以及人口老龄化的加剧, 糖尿病已成为危害我国居民健康的主要问题之一^[2]。根据2008年原国家卫生部的调查, 我国每天新增糖尿病患者约3 000例, 每年增加约120万例^[3]。2010年的调查结果显示, 我国成年人糖尿病患病率为11.6% (患者人数1.139亿), 糖尿病前期患病率为50.1% (患者人数4.934亿)^[4]。我国糖尿病患者数量庞大, 近年来患病率有升高趋势^[4-5], 同时医疗费用逐年增加, 2010年糖尿病的直接医疗费用达1 734亿, 占中国医疗总支出的13%^[6], 给社会和患者造成巨大的经济负担。

成功治疗2型糖尿病的难点在于控制血糖水平、最小化低血糖风险、控制心血管危险因素(血压和血脂水平)、减少或控制体质量。目前2型糖尿病的治疗药物包括口服降糖药和胰岛素^[7-8]。利拉鲁肽是人胰高糖素样肽1(GLP-1)高度同源类

似物。GLP-1是一种内源性肠促胰岛素激素, 能够促进胰腺B细胞葡萄糖浓度依赖性分泌胰岛素。利拉鲁肽可以结合并激活GLP-1受体, 促进胰岛素释放, 同时减少过高的胰高血糖素的分泌, 最终达到降低血糖的目的^[9]。利拉鲁肽适用于成人2型糖尿病患者控制血糖, 单独使用或与其他口服降糖药联合应用均有良好的降糖效果。在治疗糖尿病的过程中, 利拉鲁肽不仅能控制血糖水平, 还具有减轻患者体质量、促进胰岛素B细胞再生和修复、调节血压血脂等心血管危险因素等多种作用^[10-14]。根据美国糖尿病协会(ADA)与欧洲糖尿病研究协会(EASD)专家小组达成的2型糖尿病患者个体化管理的共识, 选择药物治疗方案的一大挑战是在有效控制血糖的同时避免药物引起的副反应, 如低血糖和体质量增加^[8]。

本研究基于部分“LEAD(Liraglutide Effect and Action in Diabetes)”试验的药物使用剂量数据, 以及Zinman B等发表的LEAD试验的荟萃分析结果, 即成功治疗的复合终点达标率^[15], 结合中国治疗2型糖尿病的药物成本数据, 对利拉鲁肽及格列美脲、罗格列酮和甘精胰岛素进行了成本比对分析。

1 资料与方法

* 硕士研究生。研究方向: 药事管理。E-mail: yspalxa@126.com

通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 药事管理。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址: 江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话: 025-86816983 邮编: 210018

1.1 研究方法

研究选取需治数(Number needed to treat, NNT)作为评价药物治疗效果的指标,NNT是指为避免1例不良反应发生或得到1例成功的结果需要治疗的病例数^[16]。NNT能够反映治疗组和对照组治疗效果的差异,具有直观易懂、操作方便和指导个体临床决策等优点^[17],在常见慢性病的防治效果评价中应用较为广泛。

NNT在本研究中是指为治愈1例2型糖尿病患者(达到复合终点)所需要治疗的患者数。终点成功率是指2型糖尿病患者服用研究药物,在26周末达到复合终点的患者比例。由此可以推算 $NNT=1/\text{终点成功率}$ 。

控制成本(Cost of control)是指2型糖尿病患者服用研究药物,获得1例成功治疗数所需要的成本。平均成本是基于

LEAD试验的药物治疗方案,中国2型糖尿病患者服用研究药物26周末,预计平均每个患者的治疗成本。据此,控制成本=平均成本×NNT。通过对不同治疗药物方案的控制成本进行两两比较,进一步分析利拉鲁肽及格列美脲、罗格列酮和甘精胰岛素治疗中国2型糖尿病患者的成本差异。

1.2 资料来源

1.2.1 临床试验数据。本研究采用LEAD项目的药物治疗方案。该项目是针对利拉鲁肽的全球Ⅲ期临床试验,采用随机对照、平行分组、双盲的试验方案,对每日1次1.2 mg利拉鲁肽的治疗效果及安全性进行评价。涉及本研究的临床试验是LEAD1^[12](NCT 00318422)、LEAD2^[13](NCT00318461)、LEAD3^[18](NCT00294723)、LEAD4^[19](NCT00333151)、LEAD5^[20](NCT 00331851),相关人口学信息见表1(表中,1 mm Hg=133.322 Pa)。

表1 LEAD项目药物治疗方案的人口学特征
Tab 1 Demographic characteristics of LEAD program

临床试验	研究药物+背景治疗	受试者,例	基线年龄,岁	基线体质量指数(BMI),kg/m ²	基线患病年数,年	基线HbA _{1c} ,%	基线收缩压(SBP),mm Hg
LEAD1	利拉鲁肽1.2 mg+格列美脲	228	57.7±9.0	29.8±5.1	6.7(4.0,10.7)*	8.5±1.1	133.0±15.0
	利拉鲁肽1.8 mg+格列美脲	234	55.6±10.0	30.0±5.1	6.5(3.7,10.5)*	8.5±0.9	132.0±16.0
	罗格列酮4 mg+格列美脲	232	56.0±9.8	29.4±4.8	6.6(4.3,10.7)*	8.4±1.0	132.0±16.0
LEAD2	利拉鲁肽1.2 mg+二甲双胍	242	57.0±9.0	31.1±4.8	7.0±5.0	8.3±1.0	132.0±14.0
	利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍	242	57.0±9.0	30.9±4.6	8.0±5.0	8.4±1.0	131.0±14.0
	格列美脲4 mg+二甲双胍	242	57.0±9.0	31.2±4.6	8.0±5.0	8.4±1.0	132.0±16.0
LEAD3	利拉鲁肽1.2 mg	251	53.7±11.0	33.2±5.6	5.2±5.5	8.3±1.0	127.6±14.3
	利拉鲁肽1.8 mg	247	52.0±10.8	32.8±6.3	5.3±5.1	8.3±1.1	128.1±13.9
	格列美脲8 mg	248	53.4±10.9	33.2±5.6	5.6±5.1	8.4±1.2	130.0±16.1
LEAD4	利拉鲁肽1.2 mg+二甲双胍+罗格列酮	178	55.0±10.0	33.2±5.4	9.0±6.0	8.5±1.2	129.0±14.8
	利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍+罗格列酮	178	55.0±11.0	33.5±5.1	9.0±6.0	8.6±1.2	126.0±14.2
LEAD5	利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍+格列美脲	230	57.6±9.5	30.4±5.3	9.2±5.8	8.3±0.9	135.0±15.0
	甘精胰岛素+二甲双胍+格列美脲	232	57.5±10.5	30.3±5.3	9.7±6.4	8.2±0.9	133.0±14.7

注:数据统计方式为 $\bar{x} \pm s$ 或百分比,其中*标示的数据的统计方式是中位数(第一四分位数,第三四分位数)

Note: data statistics are indicated with $\bar{x} \pm s$ or percentages, and the data marked * are median (25 th and 75 th percentile)

1.2.2 成本数据。研究以罗格列酮、格列美脲和甘精胰岛素作为参比药物与利拉鲁肽进行成本比较。成本包括药品总费用、针头费用和自我血糖监控(SMBG)费用,其中药品费用还包括参比药物和联合用药的费用。药品价格数据参考国家发展和改革委员会或省市物价局公布的最高零售价。注射针头价格未列入政府指导价管理目录,实行市场调节价管理,因而参考2010年甘肃省定价药品价格公示表为企业销售定

价。不同治疗方案自我血糖监测成本以《中国糖尿病护理及教育指南》血糖监测频率及单次自我血糖监测成本为参考测算^[21-22]。目前利拉鲁肽1.8 mg规格尚未在中国上市,因此在成本比较时并未纳入。成本计算周期为26周,货币单位是人民币。基于LEAD项目药物治疗方案,利拉鲁肽及格列美脲、罗格列酮和甘精胰岛素治疗中国2型糖尿病患者的相关成本统计结果见表2。

表2 26周末不同药物治疗方案的成本统计结果
Tab 2 Cost data of different drug regimens in 26 weeks

临床试验	研究药物日剂量	研究药物费用,元	联合用药日剂量	联合用药费用,元	针头费用,元	SMBG,元	总费用,元
LEAD1	利拉鲁肽1.2 mg	10 653	格列美脲3.7 mg	1 748	166	0	12 567
	罗格列酮4 mg	1 960	格列美脲3.81 mg	1 800	0	0	3 761
LEAD2	利拉鲁肽1.2 mg	10 653	二甲双胍2 000 mg	788	82	0	11 523
	格列美脲4 mg	1 890	二甲双胍2 000 mg	788	0	240	2 918
LEAD3	利拉鲁肽1.2 mg	10 653			82	0	10 735
	格列美脲8 mg	3 780			0	240	4 021
LEAD4	利拉鲁肽1.2 mg	10 653	二甲双胍2 000 mg+罗格列酮4 mg	2 748	82	0	13 483
	利拉鲁肽1.8 mg	15 980	二甲双胍2 000 mg+罗格列酮4 mg	2 748	82	0	18 810
LEAD5	利拉鲁肽1.8 mg	15 980	二甲双胍2 000 mg+格列美脲3.44 mg	2 414	82	0	188 475
	甘精胰岛素24 IU	3 451	二甲双胍2 000 mg+格列美脲3.63 mg	2 504	82	510	6 546

注:药品费用=平均日剂量/单包装剂量×单包装价格×7×26

Note: drug cost = average daily dose / one package dose × one package price × 7 × 26

不同的LEAD项目试验方案有一定差异,相同药物在不同试验条件下的总费用不尽相同。根据表2,研究药物在某一LEAD治疗方案中的总费用和涉及该研究药物的LEAD治疗方案数计算出利拉鲁肽及格列美脲、罗格列酮和甘精胰岛素的平均成本分别是12 077元、3 469元、3 761元、6 546元。

1.2.3 成功治疗的复合终点达标率。Zinman B等^[15]针对7个利拉鲁肽Ⅲ期临床试验数据进行了荟萃分析,评估经药物治疗后患者达到成功治疗的复合终点的情况。药物的复合终点达标率数据结果如图1。

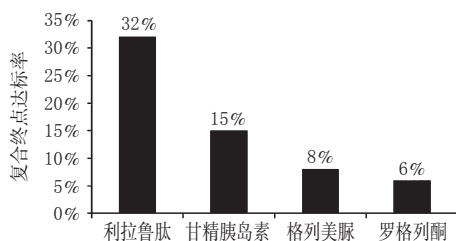


图1 药物成功治疗的复合终点(HbA_{1c}<7.0%、无体质量增加、无低血糖发生)达标率

Fig 1 The compliance rate of composite endpoints of successful treatment (HbA_{1c}<7.0%, no hypoglycaemia and no weight gain)

2 结果

2.1 NNT

NNT值反映了药物治疗疾病的效果差异,NNT值越小,代表治疗效果越好。如图2所示,每日1次1.2 mg利拉鲁肽的NNT值为3.1,而3种参比药物的NNT值在6.7~16.7之间。研究表明每获得1例成功治疗患者,使用每日1次1.2 mg利拉鲁肽方案需要治疗4例患者;而要达到同样的效果,参比药物罗格列酮、格列美脲、甘精胰岛素则分别需要治疗17、13、7例患者。利拉鲁肽达到HbA_{1c}<7%、无体质量增加和无低血糖事件的糖尿病综合管理的治疗效果明显好于3种参比药物。

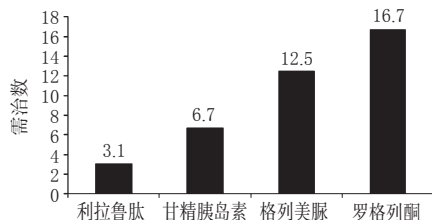


图2 治疗1例患者达到复合终点(HbA_{1c}<7.0%、无体质量增加、无低血糖发生)需要的患者数

Fig 2 The number of patients needed to successfully treat a patient to the composite endpoints (HbA_{1c}<7.0%, no hypoglycaemia and no weight gain)

2.2 控制成本

根据控制成本=平均成本×NNT,可以计算出利拉鲁肽及格列美脲、罗格列酮和甘精胰岛素治疗中国2型糖尿病患者的控制成本,结果见表3。

由表3所示,控制成本最低的是利拉鲁肽,为37 439元;最高的是罗格列酮,为62 808元;格列美脲与甘精胰岛素的控制成本分别为43 369元和43 860元。

2.3 控制成本比

将参比药物的控制成本分别与每日1次1.2 mg利拉鲁肽的控制成本进行比较,进一步反映药物之间的成本差异,结果见图3。

表3 药物的控制成本

Tab 3 Cost control of drugs

药物	平均成本,元	需治数	控制成本,元
利拉鲁肽(1.2 mg)	12 077	3.1	37 439
格列美脲	3 469	12.5	43 369
甘精胰岛素	6 546	6.7	43 860
罗格列酮	3 761	16.7	62 808

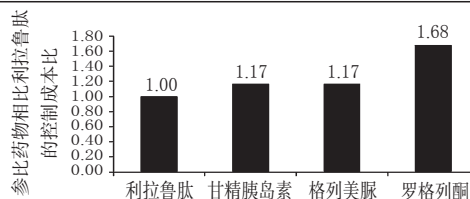


图3 药物的控制成本比

Fig 3 Cost control ratio of drugs

以每日1次1.2 mg利拉鲁肽的控制成本为标准,若要达到相同的治疗效果即成功治愈1例2型糖尿病患者,格列美脲、甘精胰岛素需要花费的成本均为利拉鲁肽的1.17倍,而罗格列酮的成本更高,为1.68倍。该比值的大小直接反映了参比药物和利拉鲁肽的成本差距,比值越大说明参比药物需要支付的成本越高,与利拉鲁肽的控制成本差距越大。

3 讨论

本研究采用成本比较的方法,对每日1次1.2 mg利拉鲁肽和其他降糖药进行成本分析。结果表明,与罗格列酮、格列美脲、甘精胰岛素相比,每日1次1.2 mg利拉鲁肽的成功治疗率最高,需治数值最小。与利拉鲁肽相比,参比药物达到成功治疗的成本要高出17%~68%。

本研究也存在一些局限性。成本数据来源于国家或省级发展和改革委员会公布的最高零售价和企业调研的市场零售价。最高零售价通常都是在向下调整,同时由于药品价格调整存在一定周期,因此在不同时期的同一药品价格会有差异;而市场零售价也处于不断波动过程中,价格数据的不稳定会对结果产生一定影响。本研究的数据是以具体的临床试验为基础,提取相关数据进行分析。受到研究条件的限制,在临床试验的样本选择过程中很难完全消除偏差,不能保证样本人群具有普遍的代表性,同时也无法完整地反映与治疗决策有关的全部内容,因此研究结果可能与实际的使用情况存在一定差距。LEAD项目涉及的病例来自41个国家,研究结果可以代表利拉鲁肽在整体人群中的治疗效果,但是研究并未区分人种进行亚组分析。由于药物在人群之间治疗效果可能出现差异,因此未来需要进行利拉鲁肽在中国人群中特异性的研究。研究中未涉及到对患者社会成本的统计。糖尿病的一大特点在于病程长、对健康影响大,不同的治疗方式所导致的社会成本会有很大不同。但是受到研究条件的限制、各国社会环境的差异,无法有效地收集社会成本进行分析。

本研究证明,对于中国2型糖尿病患者,与参比药物(格列美脲、甘精胰岛素、罗格列酮)相比,每日1次1.2 mg利拉鲁肽

成功治疗的达标率更高,是更节约成本的方案。

参考文献

- [1] 潘长玉,金文胜.2型糖尿病流行病学[J].中华内分泌代谢杂志,2005,21(5):1.
- [2] International Diabetes Federation.*Diabetes Atlas:sixth edition*[R].Brussels:International Diabetes Federation,2013:34-37.
- [3] Yang W,Lu J,Weng J,et al.Prevalence of diabetes among men and women in China[J].*N Engl J Med*,2010,362(12):1 090.
- [4] Xu Y,Wang L,He J,et al.Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J].*JAMA*,2013,310(9):948.
- [5] International Diabetes Federation.*China spends RMB 173.4 billion (US\$25 billion) a year on diabetes treatment*[EB/OL].[2013-10-21].<http://www.idf.org/china-spends-rmb-1734-billion-us25-billion-year-diabetes-treatment>.
- [6] International Diabetes Federation.*Diabetes:its indirect costs*[EB/OL].[2013-10-21].http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_125_en.pdf.
- [7] ADA.Standards of medical care in diabetes-2009[J].*Diabetes Care*,2009,32(Suppl 1):13.
- [8] Giaccari A,Giorda CB,Riccardi G,et al.Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J].*Diabetes Care*,2012,35(10):1 364.
- [9] 徐华.降糖药利拉鲁肽及其临床评价[J].世界临床药物,2008,29(11):651.
- [10] Sullivan SD,Alfonso-Cristancho R,Conner C,et al.Long-term outcomes in patients with type 2 diabetes receiving glimepiride combined with liraglutide or rosiglitazone[J].*Cardiovasc Diabetol*,2009,8(1):12.
- [11] Hermansen K,Kolotkin RL,Hammer M,et al.Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin[J].*Prim Care Diabetes*,2010,4(2):113.
- [12] Marre M,Shaw J,Brändle 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)[J].*Diabet Med*,2009,26(3):268.
- [13] 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[J].*Diabetes Care*,2009,32(1):84.
- [14] Pratley RE,Nauck M,Bailey T,et al.Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial[J].*Lancet*,2010(9 724):1 447.
- [15] Zinman B,Schmidt WE,Moses A,et al.Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA_{1c} of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme[J].*Diabetes Obes Metab*,2012,14(1):77.
- [16] 王珍,张永红.NNT在疗效评价研究中的应用[J].中国卫生统计,2010,27(5):549.
- [17] 詹思延,秦颖,李立明.NNT在常见慢性病防治效果评价中的应用[J].中国慢性病预防与控制,2000,8(3):99.
- [18] 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[J].*Lancet*,2009(9 662):473.
- [19] Zinman B, Gerich J, Buse JB, 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)[J].*Diabetes Care*,2009,32(7):1 224.
- [20] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 Met+SU): a randomised controlled trial[J].*Diabetologia*,2009,52(10):2 046.
- [21] 江学容,成小蔓.国家基本药物中口服降糖药的药经济学分析[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(12):1 021.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病护理及教育指南[S].北京:北京大学医学出版社,2009:105.

(收稿日期:2014-02-01 修回日期:2014-06-09)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅