

# 达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学系统评价<sup>Δ</sup>

黎 风<sup>1,2\*</sup>, 何 梅<sup>1,2</sup>, 邵 鑫<sup>1,2</sup>, 刘 福<sup>2#</sup>(1.川北医学院药学院, 四川南充 637000; 2.川北医学院附属医院药剂科, 四川南充 637000)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1259-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.26

**摘要** 目的:系统评价达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学特性。方法:计算机检索 Health Technology Assessment (HTA)、Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库等数据库建库至2017年7月公开发表的关于达格列净联合二甲双胍的药物经济学文献,英文检索词包括“sodium-glucose-transporter-2 inhibitors”“SGLT2 inhibitor”“metformin”“dapagliflozin”“cost”“benefit”“utility”“effectiveness”“pharmacoeconomic”“economic”,中文检索词包括“SGLT2抑制剂”“达格列净”“二甲双胍”“成本”“效益”“效用”“效果”“药物经济学”等,结局指标包括增量成本、增量效果、成本-效果比和增量成本-效果比(ICER)。系统评价纳入文献的经济学研究结果。结果:共纳入4篇有效研究,均为成本-效果分析。达格列净在英国、希腊、丹麦、芬兰、挪威和瑞典6个国家相比磺脲类降糖药经济性更高,ICER分别为€2 709/QALY、€10 494/QALY、€7 939/QALY、€5 433/QALY、€4 767/QALY和€6 094/QALY,均低于各国意愿支付阈值;达格列净在英国和希腊相比二肽基肽酶4(DDP-4)抑制剂经济性更高,ICER分别为€7 200/QALY和€15 120/QALY,均低于各国意愿支付阈值。结论:现有经济学研究显示,对于二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者,相比磺脲类降糖药和DDP-4抑制剂,达格列净联合二甲双胍的治疗方案更具经济性。

**关键词** 达格列净;二甲双胍;2型糖尿病;系统评价;药物经济学

allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(11):4134-4139.

[6] LEE MTM. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for human leukocyte antigen-b genotype and allopurinol dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther Clin*, 2013, 93(2):153-158.

[7] Yeo SL. HLA-B\*5801: utility and cost-effectiveness in the Asia-Pacific Region[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(3):254-257.

[8] TASSANEYAKUL W, JANTARAROUNGTONG T, CHEN P, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(9):704-709.

[9] ZINEH I, MUMMANENI P, LYNDLY J, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(12):1741-1749.

[10] SOMKRUA R, EICKMAN EE, SAOKAEW S, et al. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med Genet*, 2011, DOI:10.1186/1471-2350-12-118.

[11] WATERS LJ, MANDALIA S, GAZZARD B, et al. Prospective HLA-B\*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience[J]. *Aids*, 2007, 21(18):2533-2534.

[12] KHANNA D, FITZGERALD JD, KHANNA PP, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(10):1431-1446.

[13] GONZÁLEZGALARZA FF, TAKESHITA LY, SANTOS EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(D1):D784-D788.

[14] 吴国光, 邓志辉, 高素青, 等. 6965名汉族骨髓供者HLA多态性分析[J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(8):473-477.

[15] GUEUDRY J, ROUJEAU JC, BINAGHI M, et al. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Arch Dermatol*, 2009, 145(2):157-162.

Δ 基金项目:四川省医学会科研课题(No.SHD11-22)

\* 药师, 硕士。研究方向:临床药学与循证药理学。电话:0817-2262246。E-mail:pharmacyf90@163.com

# 通信作者:主任药师,教授。研究方向:医院药学与临床药理学。电话:0817-2262246。E-mail:nclf91@163.com

(收稿日期:2017-11-06 修回日期:2018-02-11)  
(编辑:邹丽娟)

# Pharmacoeconomic Evaluation of Dapagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review

LI Feng<sup>1,2</sup>, HE Mei<sup>1,2</sup>, SHAO Xin<sup>1,2</sup>, LIU Fu<sup>2</sup> (1.School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of North Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the pharmacoeconomic characteristics of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus systematically. METHODS: Retrieved from Health Technology Assessment (HTA), Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and CBM during database establishment to Jul. 2017, published pharmacoeconomics literatures about dapagliflozin combined with metformin were collected, using "sodium-glucose-transporter-2 inhibitors" "SGLT2 inhibitor" "metformin" "dapagliflozin" "cost" "benefit" "utility" "effectiveness" "pharmacoeconomic" "economic" as English retrieval words and "SGLT2 inhibitor" "dage liejing" "metformin" "cost" "benefit" "utility" "effectiveness" as Chinese retrieval words. Outcome indexes included incremental cost, incremental effect, cost-effectiveness ratio and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The results of the economic research in the included literatures were evaluated systematically. RESULTS: Totally of 4 literatures were included, and all of them were cost-effectiveness analysis. Dapagliflozin was more cost-effective than sulfonylurea because the ICER of dapagliflozin were €2 709/QALY, €10 494/QALY, €7 939/QALY, €5 433/QALY, €4 767/QALY and €6 094/QALY in the UK, Greece, Denmark, Finland, Norway and Sweden, respectively, which were all lower than willingness-to-pay threshold. Dapagliflozin was more cost-effective than DPP-4 inhibitor, and the ICER were €7 200/QALY and €15 120/QALY in the UK and Greece, respectively, which were all lower than willingness-to-pay threshold. CONCLUSIONS: Current economic research shows compared with sulfonylurea and DPP-4 inhibitor, dapagliflozin is a cost-effective treatment alternative for patients with T2DM whose metformin regimen does not provide sufficient glycemic control.

**KEYWORDS** Dapagliflozin; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Systematic review; Pharmacoeconomics

国际糖尿病联盟最新报告显示,2015年我国糖尿病患者接近1.1亿<sup>[1]</sup>,患病率约为11.6%<sup>[1]</sup>,相关医疗费用约为510亿美元,仅次于美国<sup>[1]</sup>。由此可见,糖尿病给患者个人、家庭、医疗系统及国家造成了巨大的健康威胁和经济负担。临床指南推荐二甲双胍为2型糖尿病的首选治疗药物,当其控制血糖不佳时,建议与二线降糖药物(如胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂等)联合降糖治疗<sup>[2]</sup>。2017年3月在中国上市的新药达格列净是我国首个上市的钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂,通过抑制尿糖的重吸收发挥降糖作用<sup>[3]</sup>,国外多个指南已推荐其为2型糖尿病治疗的一线/二线用药<sup>[6-7]</sup>。与其他二线降糖药物比较,达格列净联合二甲双胍不仅能有效降低患者血糖,且较二肽基肽酶4(DDP-4)抑制剂和噻唑烷二酮类更能有效减轻患者体质量,低血糖发生率也较磺脲类低<sup>[8]</sup>。但目前国内缺乏达格列净相关的药物经济学研究。故本研究通过检索国内外数据库,系统评价了达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的经济学特性,以明确达格列净在联合二甲双胍治疗2型糖尿病方面的有效性和经济性。

## 1 资料来源与方法

### 1.1 纳入与排除标准

(1)评价方法:研究达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析及最小成本分析;(2)研究对象:2型糖尿病;(3)干预

措施:达格列净联合二甲双胍;(4)对照措施:其他降糖药联合二甲双胍;(5)结局指标:增量成本(Incremental cost)、增量效果(Incremental effectiveness)、成本-效果比(Cost-effectiveness ratio)、增量成本-效果比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER);(6)语种不限;(7)排除综述、摘要及无法获取全文的文献。

### 1.2 文献检索

系统检索Health Technology Assessment(HTA)、Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库等数据库,建库至2017年7月公开发表的关于达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学研究文献,同时手工检索及追溯纳入研究的参考文献。英文检索词:"sodium-glucose-transporter-2 inhibitors" "SGLT2 inhibitor" "metformin" "dapagliflozin" "cost" "benefit" "utility" "effectiveness" "pharmacoeconomic" "economic",中文检索词:"达格列净""SGLT2抑制剂""二甲双胍""成本""效益""效用""效果""药物经济学"等。由两位评价员按照"1.1"项下纳入与排除标准独立筛选文献并提取相关资料和数据,如遇分歧由第3位评价员解决。使用预先设计好的资料提取表进行数据提取,提取内容包括第一作者、研究时间、国家、研究角度、模型选择、临床效果、经济学评价结果等。

### 1.3 纳入研究的证据质量评价

按照 Papaioannou D 等<sup>[9]</sup>2012 年卫生技术评估 (HTA)报告中应用的评价表对纳入研究进行质量评价,共 13 个评价项目,涉及研究问题、模型设计、数据来源、健康产出、研究结果的不确定性、外推性以及适用性等评价内容。满足一个评价项目条件记 1 分,不满足条件或不确定记 0 分,满分 13 分,评分越高代表纳入研究的质量越高。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

经初检去重后获得文献 744 篇,通过阅读标题和摘要初筛获得 22 篇文献,阅读全文后最终获得有效文献 4 篇,其中 2 篇为达格列净对比磺脲类降糖药联合二甲双胍的经济学评价,1 篇为达格列净对比 DDP-4 抑制剂联合二甲双胍的经济学评价,1 篇同时包含上述两种经济学评价;涉及 6 个国家,其中英国 2 篇,希腊 1 篇,最后 1 篇同时涉及了芬兰、丹麦、挪威和瑞典 4 个北欧国家;除希腊采用第三方支付角度进行评价外,其余都从卫生保健系统角度进行评价;评价方法均为成本-效果分析法。纳入文献的基本特征见表 1(表中 DAPA:达格列净;MET:二甲双胍;SU:磺脲类降糖药;DDP-4i:DDP-4 抑制剂,其他表同)。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic information of included literature

纳入研究	国家	研究角度	研究问题	临床效果来源
Tzanetakos C 等 <sup>[10]</sup> (2016)	希腊	希腊第三方支付	DAPA+MET(n=10 000) vs. SU+MET(n=10 000)	RCT(NCT00660907) <sup>[11]</sup>
	希腊	希腊第三方支付	DAPA+MET(n=10 000) vs. DDP-4i+MET(n=10 000)	Barnett AH 等 <sup>[8]</sup> 系统综述及网状 Meta 分析
Charokopou M 等 <sup>[15]</sup> (2015)	英国	英国卫生保健系统	DAPA+MET(n=30 000) vs. DDP-4i+MET(n=30 000)	Goring S 等 <sup>[13]</sup> 系统综述及网状 Meta 分析
Sabale U 等 <sup>[14]</sup> (2015)	丹麦、芬兰、挪威、瑞典	国家卫生保健系统	DAPA+MET(n=10 000) vs. SU+MET(n=10 000)	RCT(NCT00660907) <sup>[11]</sup>
Charokopou M 等 <sup>[15]</sup> (2015)	英国	英国卫生保健系统	DAPA+MET(n=30 000) vs. SU+MET(n=30 000)	RCT(NCT00660907) <sup>[11]</sup>

### 2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 4 篇研究都明确了所要研究的问题、研究方法以及模型;交代了数据来源、研究角度、研究时限及对照组等。各研究均说明了模型的主要假设、结构及需要的数据,对模型内部的各种因果关系都进行了解释和说明,其质量评价分数均在 10~12 分之间,表明纳入研究的质量均较高,质量评价结果见表 2。

### 2.3 分析结果

2.3.1 临床效果 Tzanetakos C 等<sup>[10]</sup>、Sabale U 等<sup>[14]</sup>和 Charokopou M 等<sup>[15]</sup>报道的均是关于达格列净对比磺脲类降糖药联合二甲双胍的药物经济学研究,临床效果均是基于 Nauck AM 等<sup>[11]</sup>的临床试验(NCT00660907)进行的评价。Tzanetakos C 等<sup>[10]</sup>和 Charokopou M 等<sup>[12]</sup>报道的均是关于达格列净对比 DDP-4 抑制剂联合二甲双胍的

表 2 纳入研究的质量评价结果

Tab 2 Methodological evaluation of included studies

评价项目	Tzanetakos C 等 <sup>[10]</sup>	Charokopou M 等 <sup>[15]</sup>	Sabale U 等 <sup>[14]</sup>	Charokopou M 等 <sup>[15]</sup>
1.是否明确提出研究的问题	是	是	是	是
2.是否讨论如何选择模型或者研究方法	是	是	是	是
3.是否对相关影响因素和产出进行说明	是	是	是	是
4.是否对模型进行了描述,包括选择模型时考虑的因素,研究时限、研究角度、对照组的选择等	是	是	是	是
5.是否说明数据来源,包括数据的优缺点、证据评级等	是	是	是	是
6.是否对模型假设,包括模型中的各种因果关系、结构及数据等方面进行解释和说明	是	是	是	是
7.是否列出了基础分析中所涉及的参数及其取值,以及进行敏感性分析时需要的参数取值域	是	是	是	是
8.是否描述了基础分析得到的结果	是	是	是	是
9.是否列出了敏感性分析的结果以及意愿支付阈值	是	是	是	是
10.是否讨论过模型假设可能对结果产生的影响的方向和程度	是	是	是	是
11.是否分析结果的差异性和外推性	是	是	不确定	是
12.是否讨论过影响结果适用性的因素	是	是	不确定	是
13.是否讨论过更新数据可能会对模型分析结果带来的影响	不确定	不确定	不确定	不确定
合计评分	12	12	10	12

药物经济学研究,临床效果是分别基于 Barnett AH 等<sup>[8]</sup>和 Goring S 等<sup>[13]</sup>关于达格列净与其他降糖药相比联合二甲双胍的系统评价及网状 Meta 分析, Barnett AH 等<sup>[8]</sup>的研究是基于更多的证据对 Goring S 等<sup>[13]</sup>研究的更新,且这两个网状 Meta 分析都纳入了 Nauck MA 等<sup>[11]</sup>的临床试验(NCT00660907)。纳入文献临床效果总结见表 3(表中 RCT:随机对照试验;HbA<sub>1c</sub>:糖化血红蛋白;weight:体重;SBP:收缩压;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇)。

表 3 纳入文献的临床效果

Tab 3 Clinical effect of included literature

临床研究	干预措施 vs. 对照措施	主要临床效果
Barnett AH 等 <sup>[8]</sup>	DAPA+MET vs. DDP-4i+MET	ΔHbA <sub>1c</sub> : -0.67% vs. -0.56% Δweight: -3.3 kg vs. -0.71 kg 低血糖发生率: 0.04% vs. 0.1%
Goring S 等 <sup>[13]</sup>	DAPA+MET vs. DDP-4i+MET	ΔHbA <sub>1c</sub> : -0.69% vs. -0.61% Δweight: -3.36 kg vs. -0.61 kg 低血糖发生率: 0.04% vs. 0.1%
Nauck MA 等 <sup>[11]</sup>	DAPA+MET vs. SU+MET	ΔHbA <sub>1c</sub> : -0.52% vs. -0.52% Δweight: -3.22 kg vs. 1.44 kg ΔSBP: -4.3 mmHg vs. 0.8 mmHg ΔHDL-C: 2.65 mg/dL vs. -0.07 mg/dL 低血糖发生率: 0 vs. 0.7%

2.3.2 评价方法与模型应用 纳入的 4 篇文献采用的经济学评价方法均为成本-效果分析,均利用概念数据模型(CDM)进行长期模拟,利用 UKPDS 68 模型预测 2 型糖尿病微血管和大血管等并发症的发病风险及全因死亡率,模拟时间均为 40 年,全部选择 ICER 作为评价结果指标。从研究的假设来看,研究假设主要涉及 HbA<sub>1c</sub> 阈值、身体质量指数(BMI)值变化情况、贴现率及不良反应发生率等。纳入研究的模型特征见表 4。

表4 纳入研究的模型特征

Tab 4 Model characteristic of included studies

纳入研究	风险预测模型	体质量减轻维持时间	贴现率(成本和效果)	HbA <sub>1c</sub> 阈值
Tzanetakos C 等 <sup>[10]</sup> (2016)	UKPDS 68	4年	3.5%	9%
	UKPDS 68	4年	3.5%	9%
Charokopou M 等 <sup>[12]</sup> (2015)	UKPDS 68	2年	3.5%	8.05%
Sabale U 等 <sup>[14]</sup> (2015)	UKPDS 68	2年	3%/4%	7.5%
Charokopou M 等 <sup>[15]</sup> (2015)	UKPDS 68	2年	3.5%	7.7%

注：“a”指丹麦、芬兰和瑞典采用的贴现率为3%，挪威采用的贴现率为4%

Note: “a” indicate the discount rate is 3% Denmark, Finland and Sweden, and 4% in Norway

2.3.3 成本分析 纳入的4篇文献对于成本的测算都只考虑了直接医疗成本,主要包括药品费用、注射材料及注射费用、相关并发症治疗费用、严重低血糖等不良反应治疗费用以及患者血糖自我监测费用。①纳入的4篇研究中,只有Tzanetakos C 等<sup>[10]</sup>考虑了注射材料及注射费用,其余3篇均未考虑;②从成本数据来源来看,4篇研究主要参考已发表的文献来获取成本数据,研究中的药品费用主要参考各国公布的药品零售价格,Tzanetakos C 等<sup>[10]</sup>的数据主要来源于2015年,Charokopou M 等<sup>[12,15]</sup>的数据主要来源于2011年,Sabale U 等<sup>[14]</sup>的数据主要来源于2013年;③从成本的贴现来看,除Sabale U 等<sup>[14]</sup>研究中丹麦、芬兰和瑞典的贴现率为3%,挪威的贴现率为4%外,其余3篇文献的贴现率均为3.5%;④成本组成分析结果显示,在总成本中药品费用占比最大,达格列净组的药品费用占比高于磺脲类降糖药组和DPP-4抑制剂组,达格列净组患者糖尿病相关并发症及不良反应治疗费用占比均低于磺脲类降糖药组和DPP-4抑制剂组。

2.3.4 健康产出 纳入的4篇文献均采用CDM模型,其健康产出指标为质量调整生命年(QALY),CDM模型中各健康状态的效用值是采用欧洲多维健康量表(EQ-5D)对英国糖尿病前瞻性研究中的研究人群评估计算出来的。纳入研究的健康产出贴现率与成本贴现率相同,研究结果均显示,达格列净健康产出值高于磺脲类降糖药组和DPP-4抑制剂组。

2.3.5 药物经济学评价结果 纳入的4篇文献结果均显示,达格列净联合二甲双胍的经济性优于磺脲类降糖药或DPP-4抑制剂联合二甲双胍;成本-效果长期评价结果显示,达格列净组的ICER均低于各研究中的意愿支付阈值。纳入研究的药物经济学评价结果见表5。

## 2.4 敏感性分析

纳入的4篇文献均对结果的不确定性进行了单因素和概率敏感性分析,主要涉及HbA<sub>1c</sub>、体质量、BMI值、2型糖尿病并发症效用值、成本、HbA<sub>1c</sub>阈值及贴现率等参数。4篇文献的敏感性分析结果均显示,增量成本对参数变化不敏感,增量QALY主要对体质量、BMI值和HbA<sub>1c</sub>阈值变化敏感,ICER随BMI值的增加而减少,随

表5 纳入研究的药物经济学评价结果

Tab 5 Pharmacoeconomic evaluation results of the included studies

经济学研究	干预措施	成本	QALYs	增量成本	增量QALYs	ICER	意愿支付阈值	敏感性分析结果
Tzanetakos C 等 <sup>[10]</sup>	MET+DAPA	€24 997	12.22	€5 142	0.490	€10 494	€34 000	稳定
	MET+SU	€19 855	11.73					
Tzanetakos C 等 <sup>[10]</sup>	MET+DAPA	€25 088	12.24	€756	0.050	€15 120	€34 000	稳定
	MET+DPP-4i	€24 332	12.19					
Charokopou M 等 <sup>[12]</sup>	MET+DAPA	€13 809	11.86	€216	0.030	€7 200	€20 000	稳定
	MET+DPP-4i	€13 593	11.83					
Sabale U 等 <sup>[14]</sup>	MET+DAPA	€16 121	13.068	€1 961	0.247	€7 939	€50 000	稳定
	MET+SU	€14 160	12.821					
Sabale U 等 <sup>[14]</sup>	MET+DAPA	€14 720	13.924	€1 467	0.270	€5 433	€50 000	稳定
	MET+SU	€13 253	13.654					
Sabale U 等 <sup>[14]</sup>	MET+DAPA	€11 003	12.434	€1 125	0.236	€4 767	€50 000	稳定
	MET+SU	€9 878	12.198					
Sabale U 等 <sup>[14]</sup>	MET+DAPA	€16 732	14.253	€1 694	0.278	€6 094	€50 000	稳定
	MET+SU	€15 038	13.975					
Charokopou M 等 <sup>[15]</sup>	MET+DAPA	€12 904	11.74	€1 246	0.460	€2 709	€20 000	稳定
	MET+SU	€11 658	11.28					

HbA<sub>1c</sub> 阈值降低而降低;Tzanetakos C 等<sup>[10]</sup>关于达格列净对比DPP-4抑制剂研究中增量QALY还对HbA<sub>1c</sub>阈值变化敏感,ICER随着HbA<sub>1c</sub>阈值的增加而减少。虽然ICER会随着关键性参数的改变而变化,但其值始终低于各国的意愿支付阈值,不影响成本-效果分析的结论。概率敏感性分析结果显示,达格列净联合二甲双胍有85%<sup>[12]</sup>或79.7%<sup>[10]</sup>的概率比DPP-4抑制剂联合二甲双胍更具有经济性,有100%<sup>[10,15]</sup>或99%<sup>[14]</sup>的概率比磺脲类降糖药联合二甲双胍更具有经济性。

## 3 讨论

经济学研究显示,对比磺脲类降糖药或DPP-4抑制剂联合二甲双胍,达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病临床效果和成本均高,但综合成本和效果来看,达格列净联合二甲双胍具有更好的经济性。达格列净组的药品费用占比高于磺脲类降糖药组和DPP-4抑制剂组,而糖尿病相关并发症及不良反应治疗费用占比低于磺脲类降糖药组和DPP-4抑制剂组,如果达格列净的药品价格降低,那达格列净将更具有经济学优势。纳入的4篇文献,患者均为单用二甲双胍控制血糖不佳者,各研究的评价方法、研究模型、评价指标均相同,成本及健康产出的估算相似,均基于文献报道,所以研究间具有较好的一致性。但达格列净对比磺脲类降糖药的经济学研究是基于同一个RCT,当研究基于其他RCT或Meta分析时,可能得出不一样的结论。且纳入文献数目较少,仅提示当与二甲双胍联用时达格列净经济性可能优于磺脲类降糖药,仍需更多经济学研究作为证据支持;因缺乏达格列净联合二甲双胍与DPP-4抑制剂联合二甲双胍直接比较的临床RCT,纳入文献仅是基于网状Meta分析间接比较的临床结果,可能导致经济学研究结果偏离实际,所以研究结果有待进一步验证。纳入的4

篇文献中只有 Tzanetakos C 等<sup>[10]</sup>在模型假设中设定达格列净组体质量减轻维持4年,其余3篇均设定为2年,而研究显示达格列净减轻体质量至少可以维持4年<sup>[16]</sup>,由此可以看出,纳入的3篇文献<sup>[12,14-15]</sup>体质量减轻相关的益处可能被低估而导致研究结果过于保守。

虽然本研究对当前可获得的经济学研究进行了系统检索、评价和分析,但仍存在以下研究局限:(1)因数据库可及性限制,可能遗漏相关研究而导致结果存在一定偏倚。(2)目前我国没有达格列净相关的经济学研究,所以本系统评价只纳入了国外的经济学研究,研究数较少且涉及的都是欧洲国家,而各国糖尿病及并发症的发病率、药品价格、医疗水平、卫生及医保政策的不一导致研究结果可能与我国实际情况不完全符合。

本研究结果显示,达格列净相比磺脲类降糖药或 DDP-4 抑制剂联合二甲双胍成本和健康产出均较高,ICER 低于各国意愿支付阈值,提示达格列净联合二甲双胍的经济性更优。因各国医疗卫生水平、医疗保险政策及意愿支付阈值等都存在一定差异,研究结果仅为我国提供参考,达格列净联合二甲双胍在我国医疗卫生体系下的经济性高低尚待进一步研究。建议以我国人群作为研究对象开展达格列净相关的 RCT 研究,并基于此进行药物经济学评价,为今后我国糖尿病临床用药提供经济学依据。

#### 参考文献

[1] OGURTSOVA K, DA RE FJ, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

[2] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.

[3] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10): 447-498.

[4] MENG W, ELLSWORTH BA, NIRSCHL AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(5): 1145-1149.

[5] QASEEM A, BARRY MJ, HUMPHREY LL, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(4): 279-290.

[6] ASCHNER P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.09.002.

[7] CHAMBERLAIN JJ, HERMAN WH, LEAL S, et al. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: synopsis of the

2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(8): 572-578.

- [8] BARNETT AH, ORME ME, FENICI P, et al. Systematic review and network meta-analysis to compare dapagliflozin with other diabetes medications in combination with metformin for adults with type 2 diabetes[J]. *Inter Med J*, 2014. DOI: 10.4172/2165-8048.
- [9] PAPAIOANNOU D, RAFIA R, RATHBONE J, et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2012, 16(37): 1-253.
- [10] TZANETAKOS C, TENTOLOURIS N, KOURLABA G, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as add-on to metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Greece[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(8): 649-659.
- [11] NAUCK MA, PRATO SD, MEIER JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2015-2022.
- [12] CHAROKOPOU M, MCEWAN P, LISTER S, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus from a UK healthcare system perspective[J]. *BMC Health Serv Res*, 2015. DOI: 10.1186/s12913-015-1139-y.
- [13] GORING S, HAWKINS N, WYGANT G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Obes and Metab*, 2014, 16(5): 433-442.
- [14] SABALE U, EKMAN M, GRANSTROM O, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries[J]. *Prim Care Diabetes*, 2015, 9(1): 39-47.
- [15] CHAROKOPOU M, MCEWAN P, LISTER S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(7): 890-898.
- [16] LANGKILDE A, NAUCK M, PRATO SD, et al. Durability of dapagliflozin vs. glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4-year data [J]. *Diabetologia*, 2013. DOI: 10.1007/s00125-013-3012-z.

(收稿日期:2017-12-19 修回日期:2018-03-14)

(编辑:邹丽娟)