

达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学评价^Δ

熊朝刚^{1,2*}, 朱玉蓉¹, 李颖², 冯柯臻³, 封卫毅^{1#} (1. 西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061; 2. 西安市胸科医院药剂科, 西安 710100; 3. 陕西省第二人民医院药剂科, 西安 710005)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1880-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.15

摘要 目的:对达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病进行经济学评价。方法:基于达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的3期随机对照临床试验(RCT)及相关文献,建立二甲双胍单用或联合达格列净治疗2型糖尿病的Markov模型,分别对5 mg达格列净联合二甲双胍、10 mg达格列净联合二甲双胍及二甲双胍单用3种方案(二甲双胍的用量均为1 500 mg)治疗2型糖尿病的无并发症、有并发症和死亡3种状态的动态变化进行模拟。以质量调整生命年(QALYs)作为健康产出指标,以2019年国内生产总值的3倍作为意愿支付阈值,运用Markov模型进行队列模拟获得3种方案治疗2型糖尿病的长期效果与成本,分析增量成本-效用比(ICER),同时对成本、效用和贴现进行敏感性分析,检验分析结果的稳定性。结果:Markov模型队列模拟结果显示,在为期10年的疾病进展后,与单用二甲双胍比较,5 mg达格列净联合二甲双胍的ICER为41 259.17元/QALYs,10 mg达格列净联合二甲双胍的ICER为92 824.85元/QALYs;与5 mg达格列净联合二甲双胍比较,10 mg达格列净联合二甲双胍的ICER为1 209 525.95元/QALYs;将终止时间延长至20、30年后对结果无影响。敏感度分析显示,各参数在设定的范围内变化不影响模型分析结论,研究结果稳健。结论:对于2型糖尿病患者而言,5 mg达格列净联合二甲双胍的方案更具有成本-效用优势。

关键词 2型糖尿病;达格列净;二甲双胍;成本-效用;Markov模型;药物经济学

Pharmacoeconomic Evaluation of Dapagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

XIONG Chaogang^{1,2}, ZHU Yurong¹, LI Ying², FENG Kezhen³, FENG Weiyi¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shanxi Second Provincial People's Hospital, Xi'an 710005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economic value of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). METHODS: Based on related literatures and phase 3 randomized controlled clinical trial (RCT) of metformin alone or combined with dapagliflozin for T2DM, Markov model was built to simulate the dynamic changes of 3 schemes such as 5 mg dapagliflozin combined with metformin, 10 mg dapagliflozin combined with metformin or metformin alone (the dose of metformin were all 1 500 mg) in the treatment of T2DM patients without or with complications and death. Quality adjusted life years (QALYs) was used as a health output indicator and the threshold of willingness-to-pay was 3 times of GDP in 2019. Cohort simulation in Markov model was applied to obtain long-term effect and cost of 3 schemes in the treatment of T2DM. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was analyzed; the sensitivity of cost, utility and discount was analyzed to check the stability of the analysis result. RESULTS: According to the results of Markov model cohort simulation, after 10 years of disease progression, compared with metformin alone, ICER of 5 mg dapagliflozin combined with metformin was 41 259.17 yuan/QALYs, and that of 10 mg dapagliflozin combined with metformin was 92 824.85 yuan/QALYs. Compared with 5 mg dapagliflozin combined with metformin, ICER of 10 mg dapagliflozin combined with metformin was 1 209 525.95 yuan/QALYs. Extension of termination time to 20 or 30 years had no effect on results. According to the sensitivity analysis, the change of key parameters in the set range did not affect the model results, indicating the result was stable. CONCLUSIONS: For T2DM, 5 mg dapagliflozin combined with metformin is more cost-effective.

KEYWORDS Type 2 diabetes mellitus; Dapagliflozin; Metformin; Cost-effectiveness; Markov model; Pharmacoeconomics

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81972814, No.81372379)

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:药理学、药物经济学。电话:029-62500219。E-mail:499478967@qq.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:药理学、药物经济学。电话:029-85323242。E-mail:fengweiyi@mail.xjtu.edu.cn

糖尿病已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后严重威胁人类健康的第三大疾病,预计到2025年,全世界糖尿病患者数将达到约3.80亿^[1]。我国糖尿病类型以2型糖尿病为主,总体患病率达10.4%^[2]。糖尿病的并发症对患

者的生命和生活质量造成了极大的威胁,并带来了沉重的经济负担,糖尿病患者人均总费用、门诊费呈逐年上升趋势,并发症患者直接医疗费用高于无并发症者^[3]。因此,对治疗糖尿病的药物进行经济学研究,筛选出安全、有效、更具经济性的2型糖尿病用药方案非常必要。

达格列净是一种新型的口服降糖药,属于钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂,该药通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收、促进尿葡萄糖排泄从而降低血糖水平^[4]。达格列净联合常规降糖药可更有效地降低糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平和体质量,且不增加低血糖和低血压事件发生率,但会增加泌尿、生殖系统感染率^[5]。国外经济学研究发现,在单一疗法中,与格列齐特或吡格列酮比较,达格列净不具有成本-效用优势^[6]。近年来经过国家医保谈判,达格列净于2019年纳入了国家医保目录,5 mg规格片剂的价格为2.69元,10 mg规格片剂的价格为4.39元/片,与国外同规格药品相比,具有价格优势。但由于缺乏以国内临床研究数据和成本进行的经济学评价,达格列净是否具有成本-效用优势尚不明确。本研究基于国内相关临床研究及成本数据,从医疗保健系统角度出发,采用Markov模型模拟10年内采用达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的健康结果和资源消耗,并对其成本、效果和贴现进行敏感性分析,旨在为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究对象为稳定期2型糖尿病患者,数据来源于1项关于达格列净治疗2型糖尿病的3期随机对照临床试验(RCT)^[7]。干预组治疗方案:5 mg达格列净联合1 500 mg二甲双胍,10 mg达格列净联合1 500 mg二甲双胍;对照组治疗方案:1 500 mg二甲双胍单药治疗。

1.1.1 纳入标准

经过口服二甲双胍(1 500 mg/d)8周以上未充分控制的2型糖尿病患者,年龄≥18周岁,HbA_{1c}为7.5%~10.5%。

1.1.2 排除标准

男性血清肌酐水平≥133 μmol/L,女性血清肌酐水平≥124 μmol/L;天冬氨酸转氨酶和/或丙氨酸转氨酶水平是正常上限(ULN)的3倍以上;血清总胆红素水平>34.2 μmol/L;肌酸激酶水平是ULN的3倍以上;在就诊后6个月内出现以下任何心血管疾病:心肌梗死,心脏手术或血管重建术(冠状动脉搭桥术/经皮穿刺性冠状动脉成形术),不稳定型心绞痛或充血性心力衰竭,短暂性脑缺血发作或严重脑血管疾病;具有糖尿病控制不佳的明显症状:3个月内体质量减轻>10%且有明显多尿和多

饮症状,或其他体征和症状。

1.2 模型的建立、假设与参数确定

1.2.1 建立Markov模型

本研究基于已建立的评价2型糖尿病的Markov模型,结合疾病发展特点以及各状态间转化概率的可获得性建立Markov模型。出于简化模型的目的,本研究中2型糖尿病患者接受达格列净和二甲双胍治疗后的转归为3种状态,即糖尿病无并发症期、糖尿病并发症期、死亡,其中死亡为吸收态^[8]。采用TreeAge Pro 2011软件进行Markov模型的构建、运行、分析。2型糖尿病患者转归的3种状态间的相互转移关系Markov模型结构见图1。

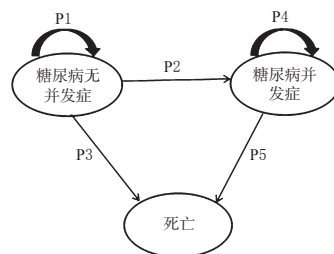


图1 Markov模型结构

Fig 1 Markov model structure

1.2.2 Markov模型假设

关键模型假设:(1)所有转换概率不随时间而变化,均为固定值,不考虑动态概率。(2)由于难以获得患者真实用药情况,假设患者用药依从性为100%。(3)假设患者在死亡状态下不产生额外成本。

1.2.3 模型参数确定

(1)费用参数。成本的确认是指识别出干预措施所引起的资源消耗或所付出代价的各个项目。成本确认过程要尽可能包括所有内容,同时排除与所研究的干预无关的混杂项。按照不同的性质,成本可以分为直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本和隐性成本。由于直接非医疗成本、间接成本和隐性成本不易测算,故本研究不予考虑。2型糖尿病患者在饮食或运动干预的情况下,依靠药物维持治疗。因此,本研究的直接医疗成本由检查费用等背景成本和药品费用构成。

(2)健康效用值及状态转移概率。本研究采用的健康产出变量为质量调整生命年(QALYs)。基于Markov模型,对每周期的疾病状态进行效用赋值,累积计算各状态的时间长度,最终加权得到所需的QALYs。模型中各健康状态效用值和各种状态间转换概率来源于前述RCT^[7]和可获取的公开发表的文献。

(3)循环周期和半周期校正。模型循环周期为1年。根据TreeAge Pro 2011软件自带的半周期校正公式,本研究对各治疗方案模拟成本和健康产出进行半周

期校正。

(4)循环终止条件。糖尿病属于慢病范畴,循环周期应尽可能反映出试验组和对照组长期预后的区别,并对可能的研究时限进行近似估计。本研究的循环终止条件为运行10年,即模拟10年。

(5)模型贴现。贴现分析一般应用于较长期的预测分析,故本研究需对成本和产出进行贴现,贴现率设定为3%。

1.3 成本-效用分析

通常采用国内生产总值(GDP)作为意愿支付阈值(WTP)标准。根据世界卫生组织(WHO)对药物经济学评价的推荐意见^[8-9]:增量成本-效用比(ICER) < 人均GDP,增加的成本为完全值得;ICER位于1~3倍人均GDP之间,增加的成本为可以接受;ICER > 3倍人均GDP,增加的成本为不值得接受。本研究将阈值(λ)确定为2019年全国人均GDP的3倍,据国家统计局网站,可知2019年人均GDP为70 780元。

1.4 敏感性分析

由于本研究中的成本及效用数据均来源于文献,为检验这些重要变量对研究的结果是否有影响,需要对单用二甲双胍、5 mg 达格列净联合二甲双胍和10 mg 达格列净联合二甲双胍等3种方案治疗过程中各状态的成本、健康效用值及贴现进行敏感性分析。本研究采用单因素敏感性分析,设定敏感性分析范围为成本基线值升高或降低25%,健康效用基线值升高或降低10%,贴现率范围为0~8%。同时,对研究结果进行概率敏感性分析,将所有成本值的分布类型设置为 γ 分布,将状态效用值设置为 β 分布,贴现率为Normal分布,分别定义各参数分布类型。

2 结果

2.1 Markov模型参数

2.1.1 费用参数

(1)治疗方案成本。本研究中二甲双胍的日均费用来源于相关文献^[9]。5 mg和10 mg规格的达格列净药品价格来源于《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》^[10]。

表1 药品成本信息

Tab 1 Drug cost information

药品名称(规格)	用法用量	日均费用,元	年平均费用,元
二甲双胍(1 500 mg)	1 500 mg,每日1次	0.625	228.125
达格列净(5 mg)	5 mg,每日1次	2.560	934.400
达格列净(10 mg)	10 mg,每日1次	4.360	1 591.400

2型糖尿病无合并症和有合并症两种状态的背景治疗成本来源于公开发表的文献^[7]。依据《中国2型糖尿病基层诊疗指南》(2019年版),2型糖尿病患者需要在生

活干预和药物治疗的情况下,定期到医院门诊复查。为便于测算背景成本,本研究规定两种状态的复查周期均为1年,检查项目包括血常规、肝肾功能、心电图、空腹血糖、餐后2 h血糖与HbA_{1c}。依据宋安民^[11]的研究,2型糖尿病的背景治疗费用为1 223.7元。

(2)不良反应和并发症治疗成本。由于无法对不良反应的处置成本作出估算,且大部分发生不良反应的患者会立即更换药物,故本研究暂不考虑不良反应成本。2型糖尿病的并发症发生率较高,本研究采用袁虹^[12]的研究数据,有并发症的2型糖尿病患者的年均住院费用为15 389.13元。

(3)各状态治疗总成本。2型糖尿病无并发症状态的总治疗成本为治疗药物费用与背景治疗成本之和;2型糖尿病有并发症状态的总治疗成本为治疗药物费用、背景治疗成本和并发症治疗成本之和,详见表2。

表2 各状态治疗总成本(元)

Tab 2 Total cost of treatment in each state(yuan)

治疗方案	治疗1年的总成本	
	无并发症	有并发症
二甲双胍	1 451.825	16 840.955
5 mg达格列净联合二甲双胍	2 386.225	17 775.355
10 mg达格列净联合二甲双胍	3 043.225	18 432.355

2.1.2 不同状态健康效用值

临床研究中采用生命质量问卷测量处于不同状态的患者的生命质量,并将其转化为效用值。由于未进行生命质量问卷测评,也未检索到国内2型糖尿病患者的权威效用值数据,故本研究所需的健康效用值参数主要来源于相关文献^[13],糖尿病无并发症、糖尿病并发症、死亡等3种状态的健康效用值分别为0.81、0.69、0。

2.1.3 模型概率

由于本研究引用的RCT^[7]未对并发症进行详细统计,无法通过试验数据得出2型糖尿病向各并发症转移的年转化率。因此,基于英联邦前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)以二甲双胍治疗的患者为研究对象,得出糖尿病转化为大血管和微血管并发症的年转化率的基线值^[13]。研究表明,当HbA_{1c}处于7%~11%的范围时,HbA_{1c}浓度相对改善10%,则并发症的相对风险降低40%^[14]。

在本研究引用的RCT中,5 mg达格列净贡献了0.59%的HbA_{1c}减少量,与基线值(8.09%)相比,HbA_{1c}的相对水平降低了7.29%,并发症的相对风险独立降低了29.16%;10 mg达格列净贡献了0.62%的HbA_{1c}减少量,与基线值(8.17%)相比,HbA_{1c}的相对水平降低了7.59%,并发症的相对风险独立降低了30.36%^[7]。

在静态Markov模型中,临床状态之间的转移信息

可以通过在一定的时间间隔(t)内的率(r)来估计转移概率(P),即: $P=1-\exp(-rt)^{[15]}$ 。本研究中2型糖尿病患者并发症和死亡的年发生率及各状态间年转化率见表3、表4。

表3 2型糖尿病患者并发症和死亡的年发生率(%)

Tab 3 Annual incidence of complications and death in type 2 diabetes patients(%)

治疗方案	事件和年发生率			
	大血管并发症	微血管并发症	非血管死亡	总体死亡
二甲双胍	0.021 00	0.006 70	0.006 80	0.013 50
5 mg达格列净联合二甲双胍	0.014 88	0.004 75	0.004 82	0.009 56
10 mg达格列净联合二甲双胍	0.014 62	0.004 67	0.004 74	0.009 40

表4 各状态间年转化率(%)

Tab 4 Annual transfer probability between states(%)

转移状态	变量	年转化率		
		二甲双胍	5 mg达格列净联合二甲双胍	10 mg达格列净联合二甲双胍
2型糖尿病				
糖尿病无并发症	P1	0.965 9	0.975 8	0.976 2
糖尿病并发症	P2	0.027 3	0.019 4	0.019 1
死亡	P3	0.006 8	0.004 8	0.004 7
糖尿病并发症				
糖尿病并发症	P4	0.993 3	0.995 3	0.995 4
死亡	P5	0.006 7	0.004 7	0.004 6

2.2 队列模拟结果

分别对二甲双胍、5 mg达格列净联合二甲双胍、10 mg达格列净联合二甲双胍等3种治疗方案的Markov模型进行队列分析。结果,当循环到10个周期时,二甲双胍治疗方案模型队列中有6.59%的患者死亡,70.82%的患者为2型糖尿病无并发症状态,22.59%的患者发生糖尿病并发症;5 mg达格列净联合二甲双胍治疗方案模拟队列中有4.69%的患者死亡,78.35%的患者为2型糖尿病无并发症状态,16.96%的患者发生糖尿病并发症;10 mg达格列净联合二甲双胍治疗方案模拟队列中有4.59%的患者死亡,78.67%的患者为糖尿病无并发症状态,16.74%的患者发生糖尿病并发症,详见图2~图4。

2.3 成本-效用分析结果

对单用二甲双胍、5 mg达格列净联合二甲双胍和10 mg达格列净联合二甲双胍等3种方案治疗2型糖尿病的Markov模型进行成本-效用分析(以二甲双胍为参照),结果见表5、图5。由表5可见,10年间,单用二甲双胍治疗2型糖尿病的累计成本为27 522.44元,累计健康效用为6.671 QALYs,成本-效用比为4 125.68元/QALYs;5 mg达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的累计成本为31 483.33元,累计健康效用为6.767 QALYs,成本-效用比为4 652.14元/QALYs;10 mg达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的累计成本为36 897.75元,累计健康效用为6.772 QALYs,成本-效用比为5 448.60元/QALYs。

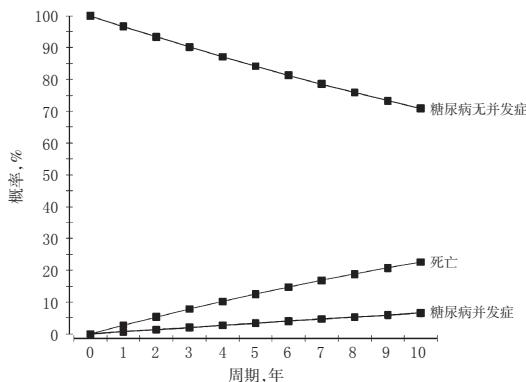


图2 二甲双胍治疗2型糖尿病在Markov模型中各状态的概率分布

Fig 2 Probability distribution of states in Markov model of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

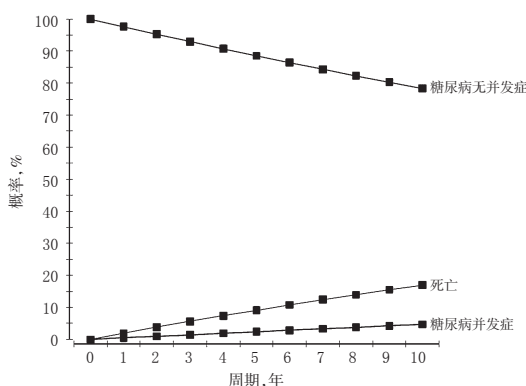


图3 5 mg达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病Markov模型中各状态的概率分布

Fig 3 Probability distribution of states in Markov model of 5 mg dapagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

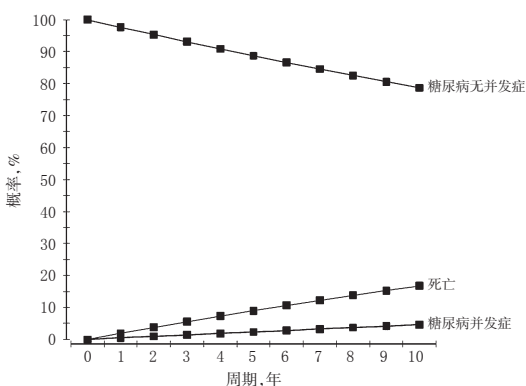


图4 10 mg达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病在Markov模型中各状态的概率分布

Fig 4 Probability distribution of states in Markov model of 10 mg dapagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

表5 10年间3种治疗方案的成本-效用分析结果

Tab 5 Cost-effectiveness analysis results of 3 schemes during 10 years

治疗方案	累计成本,元	累计增量成本,元	累计健康效用,QALYs	增量效用,QALYs	成本-效用,元/QALYs	ICER,元/QALYs
二甲双胍	27 522.44		6.671		4 125.68	
5 mg达格列净联合二甲双胍	31 483.33	3 960.88	6.767	0.096	4 652.14	41 259.17
10 mg达格列净联合二甲双胍	36 897.75	9 375.31	6.772	0.101	5 448.60	92 824.85

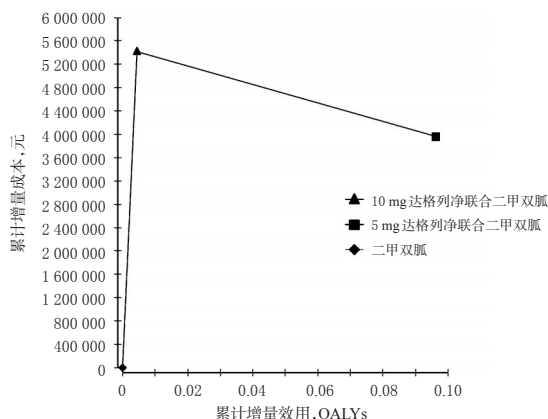


图5 10年间3种治疗方案的增量成本-效用分析结果
Fig 5 Incremental cost-effectiveness analysis result of 3 schemes during 10 years

由图5可知,相对于单用二甲双胍,5 mg达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的累计ICER为41 259.17元/QALYs,小于 λ ,具有成本-效用优势;10 mg达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的累计ICER为92 824.85元/QALYs,小于 λ ,具有成本-效用优势。与5 mg达格列净联合二甲双胍相比,10 mg达格列净联合二甲双胍治疗的ICER为1 209 525.95元/QALYs,大于 λ ,不具有成本-效用优势。

为检验模拟终止时间对结果的影响,使用 Treeage Pro 2011 软件分别以20年、30年为终止时间进行了模拟。结果,以20年为终止时间时,相对于单用二甲双胍,5 mg达格列净联合二甲双胍治疗的累计ICER为10 543.49元/QALYs;相对于5 mg达格列净联合二甲双胍,10 mg达格列净联合二甲双胍治疗的累计ICER为660 314.37元/QALYs。以30年为终止时间时,相对于二甲双胍,5 mg达格列净联合二甲双胍治疗的累计ICER为3 271.91元/QALYs;相对于5 mg达格列净联合二甲双胍,10 mg达格列净联合二甲双胍治疗的ICER为482 541.60元/QALYs。

2.4 敏感性分析结果

2.4.1 单因素敏感性分析结果

研究结果显示,在5 mg达格列净联合二甲双胍与单用二甲双胍比较时,在10 mg达格列净联合二甲双胍与单用二甲双胍比较时,在10 mg达格列净联合二甲双胍

与5 mg达格列净联合二甲双胍比较时,参数变化均未影响结果稳定性,详见图6~图8。

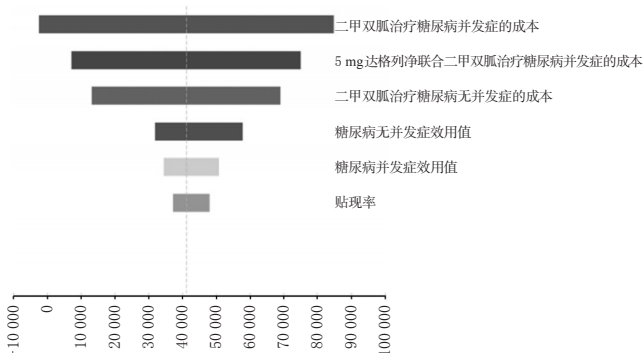


图6 5 mg达格列净联合二甲双胍对比单用二甲双胍的敏感性分析飓风图

Fig 6 Hurricane chart of sensitivity analysis for 5 mg dapagliflozin combined with metformin versus metformin alone

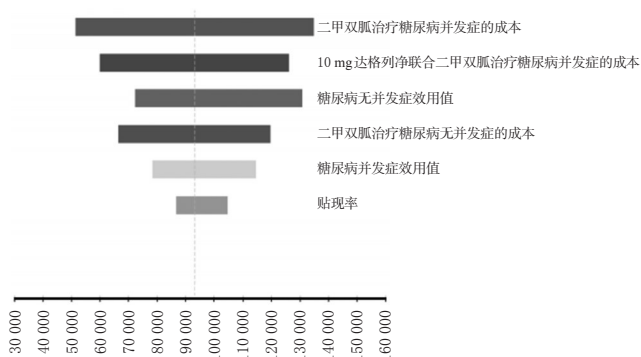


图7 10 mg达格列净联合二甲双胍对比单用二甲双胍的敏感性分析飓风图

Fig 7 Hurricane chart of sensitivity analysis for 10 mg dapagliflozin combined with metformin versus metformin alone

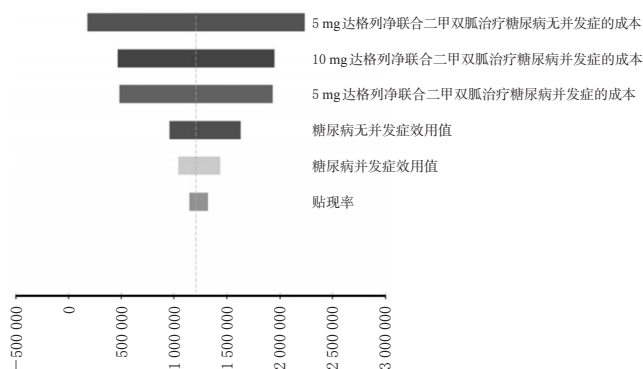


图8 10 mg达格列净联合二甲双胍对比5 mg达格列净联合二甲双胍的敏感性分析飓风图

Fig 8 Hurricane chart of sensitivity analysis for 10 mg dapagliflozin combined with metformin versus 5 mg dapagliflozin combined with metformin

2.4.2 概率敏感性分析结果

用于计算的概率分布参数的均值为各成本值或效用值,标准差取值为(成本或效用值的上限-下限)/(2×1.96),具体见表6。

表6 3种治疗方案的分布参数

Tab 6 Distribution parameters of 3 schemes

概率敏感性参数	分布类型	均值	标准差
二甲双胍治疗糖尿病无并发症的成本,元	γ	1 451.825	185.182
二甲双胍治疗糖尿病并发症的成本,元	γ	16 840.955	2 148.081
5 mg达格列净联合二甲双胍治疗糖尿病无并发症的成本,元	γ	2 386.225	304.370
5 mg达格列净联合二甲双胍治疗糖尿病并发症的成本,元	γ	17 775.355	2 267.265
10 mg达格列净联合二甲双胍治疗糖尿病无并发症的成本,元	γ	3 043.225	388.170
10 mg达格列净联合二甲双胍治疗糖尿病并发症的成本,元	γ	18 432.355	2 351.066
糖尿病无并发症效用值,QALYs	β	0.810	0.041
糖尿病并发症效用值,QALYs	β	0.690	0.035
贴现率,%	Normal	0.030	0.02

通过Mento Carlo模拟1 000次,得到5 mg达格列净联合二甲双胍对比单用二甲双胍、10 mg达格列净联合二甲双胍对比单用二甲双胍、5 mg达格列净联合二甲双胍对比10 mg达格列净联合二甲双胍的概率模拟散点图,以及3种治疗方案的成本-效果可接受曲线,详见图9~图12。

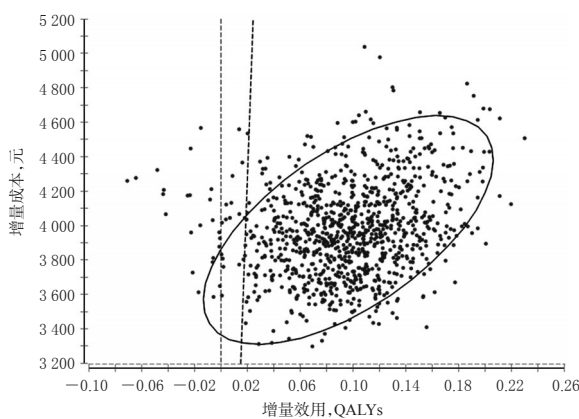


图9 5 mg达格列净联合二甲双胍对比单用二甲双胍的增量成本-效用散点图

Fig 9 Scatter plot of incremental cost-effectiveness for 5 mg dapagliflozin combined with metformin versus metformin alone

在基线 λ 值时,概率敏感性分析研究结果显示,5 mg达格列净联合二甲双胍方案比单用二甲双胍方案更具有成本-效用优势的概率是95.9%,10 mg达格列净方案比单用二甲双胍方案更具有成本-效用优势的概率是89.0%,5 mg达格列净联合二甲双胍方案比10 mg达格列净联合二甲双胍方案更具有成本-效用优势的概率是100%。成本-效用可接受曲线显示,当 λ 值在0~21 2340之间变动时,5 mg达格列净联合二甲双胍方案具有成本-效用优势的概率为95.9%。

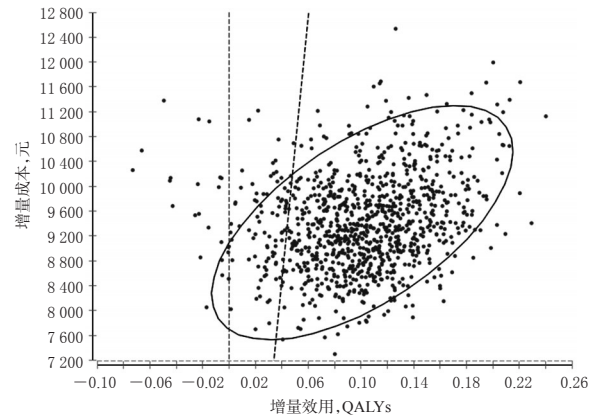


图10 10 mg达格列净联合二甲双胍对比单用二甲双胍的增量成本-效用散点图

Fig 10 Scatter plot of incremental cost-effectiveness for 10 mg dapagliflozin combined with metformin versus metformin alone

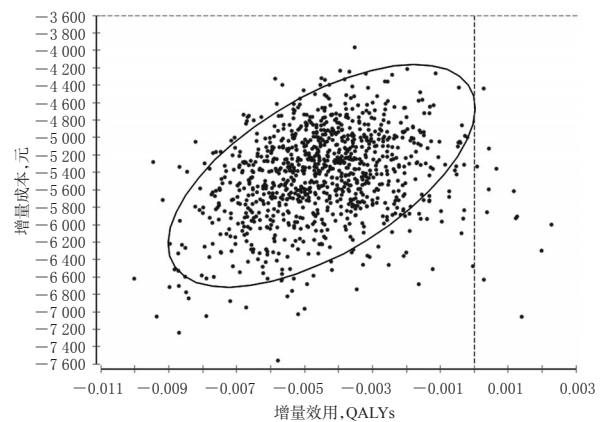


图11 5 mg达格列净联合二甲双胍对比10 mg达格列净联合二甲双胍的增量成本-效用散点图

Fig 11 Scatter plot of incremental cost-effectiveness for 5 mg dapagliflozin combined with metformin versus 10 mg dapagliflozin combined with metformin

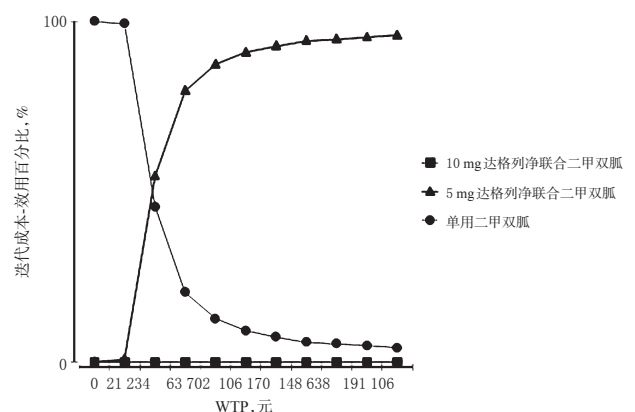


图12 3种方案的成本-效用可接受曲线

Fig 12 Cost-effectiveness acceptance curve of 3 schemes

3 讨论

2型糖尿病是一种慢性疾病,远期并发症为微血管病变及大血管病变,包括糖尿病肾病、视网膜病变、心脑血管病变、神经病变、糖尿病足等约14种病变^[2-5]。糖尿病并发症的发生和发展对2型糖尿病患者的健康结局和经济负担影响较大,并且不建议随意更换药品种类。因此,合理选择治疗药物,对于糖尿病患者来说至关重要。

本研究应用Markov模型对新型降糖药物达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的长期效果进行了药物经济学评价。当循环到10个周期时,与单用二甲双胍相比,以5 mg达格列净联合二甲双胍进行治疗时,2型糖尿病患者死亡率可以降低1.9%,发生并发症的概率可以降低5.63%,有一定获益。与5 mg达格列净联合二甲双胍相比,以10 mg达格列净联合二甲双胍进行治疗时,2型糖尿病患者死亡率及并发症发生率仅分别降低了0.1%和0.22%,获益不明显。队列模拟结果显示,5 mg达格列净联合二甲双胍的方案属于最优方案。

同样,通过成本-效用分析发现,当WTP≤212 340元/年时,无论是与单用二甲双胍比较,还是与10 mg达格列净联合二甲双胍比较,5 mg达格列净联合二甲双胍的方案均更具成本-效用优势。通过对模拟终止时间进行验证,发现将模拟终止时间延长到20年或30年时,5 mg达格列净联合二甲双胍方案仍属于优势方案。进一步以模拟终止时间为10年进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析,同样支持这一结论,研究结果稳健。

本文的研究角度为医疗保健系统角度,如果以患者角度的话,可能因为WTP值过高而使结果发生偏倚。据陈洁等^[6]对国内糖尿病患者的意愿支付调查发现,患者对血糖控制指标完全恢复正常的WTP值中位数为12 000元/年(即1 000元/月),远小于基于WHO推荐的以3倍人均GDP计算的WTP值。

另外,本研究还存在一定的局限性:未考虑Markov状态转移概率随时间变化的情况;未考虑直接非医疗成本、间接成本和隐形成本。因此,还有待更多深入的研究来验证达格列净的经济性,为临床决策提供更多科学、可靠的依据。

参考文献

- [1] SHAW JE, SICRER RA, ZIMMET PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1):4-14.
- [2] 中国疾病预防控制中心.中国慢性病及其危险因素监测报告:2013[R].北京:军事医学出版社,2016:5.
- [3] 王俊,王丽丹,江启成,等.我国糖尿病直接医疗费用研究

系统评价[J].*现代预防医学*,2018,45(3):462-466.

- [4] PAIK J, BLAIR HA. Dapagliflozin: a review in type 1 diabetes[J]. *Drugs*, 2019, 79(1):1877-1884.
- [5] 赵惟超,项荣武,杜闪闪,等.达格列净治疗2型糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J].*沈阳药科大学学报*,2017,34(10):59-70.
- [6] JOHNSTON R, UTHMAN O, CUMMINS E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(2):219-220.
- [7] YANG W, HAN P, MIN KW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial[J]. *J Diabetes*, 2015, 8(6):796-808.
- [8] 张春燕,范小冬,秦元,等.特力利汀治疗2型糖尿病长期效果的Markov模型[J].*中国临床药理学与治疗学*, 2018,23(1):65-72.
- [9] 席晓宇,谢雯雯,刘琰,等.罗格列酮钠和二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学评价[J].*中国药房*,2020,31(2):212-216.
- [10] 国家医疗保障局,人力资源和社会保障部.国家医保局人力资源社会保障部关于将2019年谈判药品纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类范围的通知[EB/OL].(2019-11-22) [2020-03-28].<http://www.nhsa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&filename=872a26b9183a4aaaa30d01e9c1f73c8e.pdf>.
- [11] 宋安民.两种方案治疗2型糖尿病的性价比分析[J].*糖尿病新世界*,2016,19(6):67-68.
- [12] 袁虹.2型糖尿病并发症对患者年治疗费用负担的影响分析[J].*中国医药指南*,2015,13(14):21-22.
- [13] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):854-865.
- [14] CLARK CM JR. The burden of chronic hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(Suppl3):32-34.
- [15] 周挺,马爱霞,付露阳.药物经济学评价Markov模型中转移概率计算的探讨[J].*中国卫生经济*,2017,36(12):40-42.
- [16] 陈洁,龙恩武,胡明.糖尿病治疗指标的意愿支付调查及影响因素分析[J].*中国药房*,2016,27(18):2456-2460.

(收稿日期:2020-04-02 修回日期:2020-06-03)

(编辑:刘明伟)