

2型糖尿病治疗药物经济学评价模型的分析研究[△]

刘海娇^{1*},王雅洁¹,吴玉霞¹,刘朝一¹,刘西涛^{2,3},徐伟^{1#}(1.中国药科大学国际医药商学院,南京 211198;2.广州医科大学药学院,广州 511436;3.广州医科大学附属第三医院药学部,广州 510150)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)19-2392-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.19.16

摘要 目的:分析近5年2型糖尿病(T2DM)治疗药物经济学评价研究中涉及模型的基本特征及其应用情况,为T2DM药物经济学评价模型的选择和完善提供参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、维普网等数据库中2015年1月1日—2019年12月31日公开发表的T2DM治疗药物的经济学评价文献,从模型基本结构、治疗方案设定、短期治疗效果、并发症模拟、模型有效性验证、应用频次等方面对纳入模型进行分析。结果:共纳入81篇文献,涉及14个模型,如CORE模型、Cardiff模型、ECHO模型等;模型多以第三方付费者角度,采用马尔可夫或微观马尔可夫模拟方法测算患者终身的健康产出和成本;7个模型可模拟设定2~4个治疗方案;模型中分析的短期治疗效果主要包糖尿病并发症相关的危险因素(如糖化血红蛋白水平、体质量等)和用药不良反应情况;多数模型采用中间指标模拟并发症发生情况,涵盖的并发症数量介于3~15个之间;模型有效性的效度包括表面效度、内部效度、外部效度等;14个模型中,近5年应用频次较多的模型主要为经过有效性验证的长期模型,其中CORE模型应用次数(38/81,46.91%)最多、Cardiff模型(12/81,14.81%)次之。结论:14个模型的基本结构类似,模型差异主要体现在治疗方案设置、考量的短期治疗效果、并发症数量及其模拟方法等3个方面。现有证据下较理想的模型选择为CORE模型和Cardiff模型。

关键词 2型糖尿病;药物经济学;模型

Analysis Study of Pharmacoeconomic Evaluation Model of Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Haijiao¹, WANG Yajie¹, WU Yuxia¹, LIU Chaoyi¹, LIU Xitao^{2, 3}, XU Wei¹ (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the general characteristics and application of the models used in the pharmacoeconomic evaluation of type 2 diabetes mellitus (T2DM) therapy during the past 5 years, and to provide reference for the selection and improvement of T2DM pharmacoeconomic model. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database and VIP during Jan. 1st, 2015 to Dec. 31st, 2019, pharmacoeconomic evaluation literatures about T2DM therapy were collected; the included model was analyzed in respects of general structure, therapy plan establishment, short-term therapeutic efficacy, complication simulation, model effectiveness validation, application frequency. RESULTS: A total of 81 literatures were included, involving 14 models, such as CORE model, Cardiff model, ECHO model, etc. Mostly, Markov or micro Markov simulation method were adopted to measure the patient's lifetime health outcome and cost mostly from the point of view of third-party payer. Seven models could simulate 2-4 therapy plans; short-term efficacy mainly included risk factors of diabetic complications (such as glycosylated hemoglobin level and body mass) and adverse drug reactions. Most models used intermediate indexes to simulate the occurrence of complications, and the number of complications ranged from 3 to 15; the validity of model effectiveness included surface validity, internal validity and external validity, etc. Among 14 models, the most frequently used models in the past 5 years were long-term models that had been validated, among which CORE model had the most application times (38/81, 46.91%), followed by Cardiff model (12/81, 14.81%). CONCLUSIONS: The 14 models have similar structure. The differences of the

[△] 基金项目:国家医疗保障局委托课题——“我国药品与医用耗材的医保支付管理研究”

* 硕士研究生。研究方向:医疗保险、药物政策、药物经济学。电话:025-86185036。E-mail:15549299579@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:医疗保险与国家药物政策。电话:025-86185036。E-mail:xuwei@cpu.edu.cn

models are mainly reflected in 3 aspects as therapy plan setting, considered short-term efficacy, the number of complication and simulation method. CORE model and Cardiff model are ideally choose based on available evidences.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Pharmacoeconomics; Model

在对二型糖尿病(T2DM)的治疗药物开展药物经济学评价时,由于T2DM治疗时间长、疾病进展复杂且并发症众多,而临床试验随访时间较短,难以对相关成本和健康产出进行长期、全面的评估,因此模型在T2DM药物经济学评价中有广泛应用^[1-2]。一方面,新型降糖药物的出现促进了新模型的产生与应用;另一方面,已有模型需要不断更新和完善以促进其有效应用。随着越来越多的模型应用于T2DM药物经济学评价中,模型的合理选择以及如何进一步提高模型的有效性和适用性已成为业界重点关注内容^[3-4]。基于此,本文从模型基本特征及其应用情况两方面分析近5年T2DM治疗药物经济学评价研究中所用模型,为模型的合理选择及其进一步完善提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“2型糖尿病”(Type 2 diabetes、T2DM、Diabetes mellitus type 2、Type II diabetes)、“成本效果”(Cost effectiveness)、“成本效用”(Cost utility)、“成本效益”(Cost benefit)为检索词,计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、维普网中2015年1月1日—2019年12月31日公开发表的文献。同时手工检索纳入文献的参考文献进行补充。以PubMed为例,其具体检索策略见表1。

表1 PubMed检索策略

Tab 1 Search strategy of PubMed

序号	检索式
#1	type 2 diabetes[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract] OR diabetes mellitus type 2[Title/Abstract] OR type II diabetes[Title/Abstract]
#2	cost effectiveness[Title] OR cost utility[Title] OR cost benefit[Title]
#3	last 5 years*[PDat]
#4	#1 AND #2 AND #3

1.2 纳入与排除标准

文献的纳入与排除标准如下:(1)研究人群为T2DM患者;(2)干预措施为降糖药物;(3)健康产出包括质量调整生命年(Quality adjusted life years, QALY),结局指标包括增量成本-效果比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER);(4)排除非药物经济学评价的研究、摘要文献、语种为非中英文的文献,重复文献仅纳入最全面或最新文献。

1.3 文献筛选及数据提取

由两名研究者独立检索和筛选文献,如遇分歧则与第三方讨论解决。从纳入的全文文献及介绍模型结构的原始文献中提取如下数据对纳入模型进行深度分析:(1)模型基本结构,包括研究角度、模拟时限、模拟方法。(2)治疗方案设置,包括数量、转换依据。(3)短期治疗效果的考量,包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量或体质量指数(BMI)、血脂(包括高密度脂蛋白、总胆固醇、

三酰甘油)等实验室指标及低血糖事件等用药不良反应。(4)并发症模拟情况,包括涵盖范围、模拟方法。(5)模型验证情况。同时统计各模型在文献中的应用频次,以分析各模型的应用情况。对于文献质量评价,由于研究的主要目的是分析各模型特征,且目前尚未有统一、完善的评价T2DM药物经济学评价模型的质量评估标准,故未对纳入文献进行质量评价。采用描述性分析对结果进行展示。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得681篇文献,通过逐层筛选后纳入81篇全文文献,共包括14个模型。文献检索流程见图1。

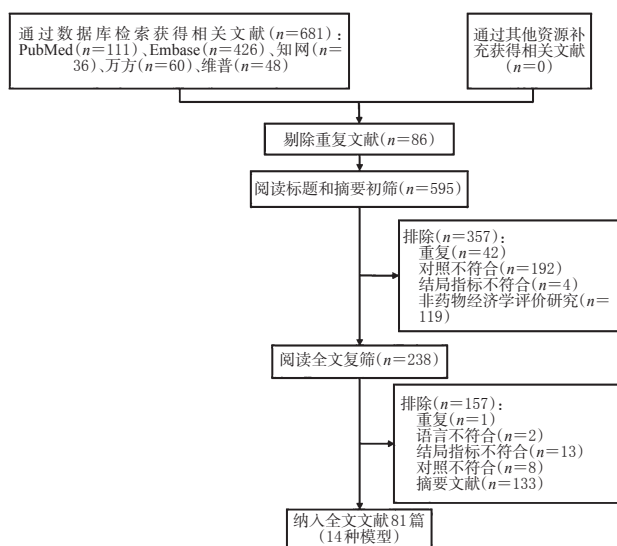


图1 文献检索流程

Fig 1 Flowchart for literature review

2.2 模型基本特征

2.2.1 模型基本结构 纳入模型的基本特征与应用情况见表2。14个模型中,CORE模型^[5-6](Centre for Outcomes Research Diabetes Model)、Cardiff模型^[7-8]、ECHO模型^[9](Economic and Health Outcomes Model)、IHE模型^[10](Swedish Institute for Health Economics Cohort Model)、COMT模型^[11](Chinese Outcomes Model for T2DM)为非特定药物模型;Pollock RF(2019)^[12]、Viriato D^[13]、Chin KL^[14]、Gourzoulidis G^[15]、Nguyen E^[16]、Pollock RF(2018)^[17]、Evans M(2017)^[18]、Evans M(2016)^[19]、Chakravarty A^[20]模型为评估特定降糖药而构建的模型。其中,除CORE模型可分别用于T2DM、T1DM的药物经济学评价外,其他模型均仅可用于T2DM的药物经济学评价。

对于研究角度和研究时限,14个模型都可从第三方支付者角度展开研究,此外CORE模型、IHE模型、ECHO模型还可选择社会角度,模型模拟时限多在40年左右或终身(n=9)。在模拟方法的选择上,马尔可夫模

表2 纳入模型的基本特征与应用情况

Tab 2 General characteristics and application of included models

序号	模型名称	比较方案	研究角度	模拟年限	模型方法	治疗方案数量	应用频次 (占比, %)
1	CORE	非特定药物	社会角度/第三方支付者角度	≤50年	微观马尔可夫	≤3	38(46.91)
2	Cardiff	非特定药物	第三方支付者角度	≤40年	微观马尔可夫	≤3	12(12.81)
3	ECHO	非特定药物	社会角度/第三方支付者角度	终身	微观马尔可夫	≤4	2(2.47)
4	IHE	非特定药物	社会角度/第三方支付者角度	≤40年	马尔可夫	≤3	4(4.94)
5	COMT	非特定药物	第三方支付者角度	终身	马尔可夫	未说明	2(2.47)
6	Pollock RF(2019)	德谷胰岛素对比甘精胰岛素	第三方支付者角度	≤40年	微观马尔可夫	1	1(1.23)
7	Viriato D	维格列汀对比格列美脲	第三方支付者角度	≤40年	微观马尔可夫	4	1(1.23)
8	Chin KL	达格列净一线对比达格列净二线	第三方支付者角度	≤20年	马尔可夫	2	1(1.23)
9	Gourzoulidis G	恩格列净对比标准治疗	第三方支付者角度	终身	离散事件	1	3(3.70)
10	Nguyen E	恩格列净对比标准治疗	第三方支付者角度	≤37.5年	马尔可夫	1	1(1.23)
11	Pollock RF(2018)	德谷胰岛素对比甘精胰岛素	第三方支付者角度	2年	马尔可夫	1	2(2.47)
12	Evans M(2017)	德谷胰岛素/门冬胰岛素(IDegAsp)对比双相门冬胰岛素	第三方支付者角度	5年	简单数学模型	1	1(1.23)
13	Evans M(2016)	德谷胰岛素对比甘精胰岛素	第三方支付者角度	1年	简单数学模型	1	12(12.81)
14	Chakravarty A	地特胰岛素对比门冬胰岛素	第三方支付者角度	1年	简单数学模型	1	1(1.23)

拟仍是最常用的方法($n=10$)。由于糖尿病并发症较多,以上模型多通过构建子模型的方式来模拟不同并发症的发生情况,疾病状态一般为无并发症、有并发症、死亡。此外,鉴于T2DM患者可能同时发生多个并发症,其中5个模型在马尔可夫模型基础上结合了蒙特卡洛模拟(即表中的“微观马尔可夫”模型),以模拟不同并发症的相互作用。

具体而言,模型主要包括模型输入、事件模拟及模型输出3个部分。首先,模型中需要输入患者基线数据和经济性测算参数。前者主要是和糖尿病疾病进展相关的风险因素,后者则包括单位成本、效用值等参数。在患者经预设的降糖药物治疗后,模型将根据药物治疗效果和疾病自然进展更新风险因素,从而模拟患者使用不同药物后的并发症、不良反应发生情况,并判断是否需要更换为下一种治疗方案。最终,当到达模拟时限且全部患者模拟结束后,模型可输出健康产出、成本和增量比较数据。其中,健康产出主要包括并发症发生率、预期寿命、QALY;成本主要为药品成本、疾病管理成本、

并发症处理成本、不良反应成本等直接成本和生产力损失等间接成本;增量比较数据多以ICER的形式呈现。模型流程图见图2(注:图中“SBP”表示收缩压)。

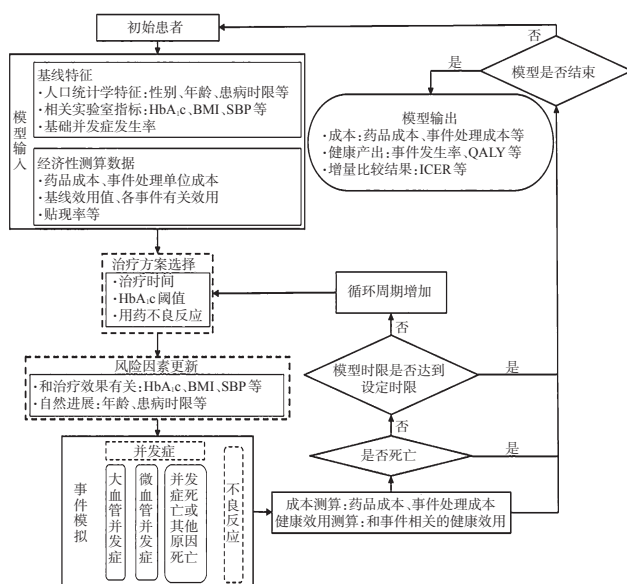


图2 模型流程图

Fig 2 Flow diagram of included models

2.2.2 模型中治疗方案及转换依据的设定 T2DM疾病进展复杂,随着病情的发展,患者用药方案会不断变化,有可能经历单药治疗、二联治疗、三联治疗。因此,为更好反映患者实际治疗路径,本研究中有6个模型可模拟2~4个治疗方案(见表2)。当患者的HbA_{1c}达到规定阈值、规定治疗年限,或在此期间出现药品不良反应而必须停用该药品时,患者将采用下一阶段的用药方案。

2.2.3 模型中考量的短期治疗效果 模型中分析的短期治疗效果主要包括两类,一类是HbA_{1c}、体质量(或BMI)、血脂等与糖尿病并发症发生相关的风险因素。考虑了以上短期治疗效果的9个模型中,Evans M(2016)、Chakravarty A这2个短期模型直接测算和以上指标有关的成本和效用,另外7个模型均以其为中间指标来预测长期并发症。另一类为低血糖事件、泌尿道感染等用药不良反应。其中低血糖事件为降糖药常见不良反应,除Gourzoulidis G模型、Chin KL模型外,其他12个模型均将其纳入测算。Cardiff模型、ECHO模型、IHE模型和Gourzoulidis G模型则还将泌尿道感染、胃肠道副作用等与特定降糖药物有关的不良反应纳入,以充分体现不同药物特点对其经济性的影响。

2.2.4 模型涵盖的并发症及其模拟方法 并发症治疗费用占T2DM治疗总费用的比例达80%^[21],因而多数模型($n=11$)模拟了对T2DM患者生存质量、医疗费用有较大影响或发病率较高的大血管并发症和微血管并发症(见表3)。前者主要包括卒中($n=11$)、心肌梗死($n=$

表3 纳入模型涵盖的并发症情况

Tab 3 Complications involved in the included models

并发症	模型名称										
	CORE	Cardiff	ECHO	IHE	COMT	Pollock RF(2019)	Viriato D	Gourzoulidis G	Nguyen E	Chin KL	Pollock RF(2018)
大血管并发症											
心肌梗死	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
充血性心力衰竭	√	√	√	√	√	√	√	√		√	√
卒中	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
周围血管疾病	√		√	√				√	√		
缺血性心脏病		√	√	√		√	√	√	√		
微血管并发症											
视网膜病变	√	√	√	√	√	√	√				
截肢	√	√		√	√	√	√				
终末期肾病	√	√	√	√	√	√	√	√	√		
神经病变	√	√	√	√	√						
其他	心绞痛等7个				足溃疡	足溃疡		心绞痛			
合计	15	8	8	8	8	8	7	7	5	3	3

11)、充血性心力衰竭($n=10$)和周围血管疾病($n=5$),后者主要为终末期肾病($n=9$)、视网膜病变($n=7$)、截肢($n=5$)和神经病变($n=5$)。具体到不同模型,各模型涵盖的并发症数量差异较大。2个中短期模型[Chin KL模型、Pollock RF(2018)模型]仅模拟了心肌梗死、充血性心力衰竭、卒中3个主要并发症;CORE模型覆盖并发症范围最广泛,除表3中列出的8个并发症外,还包括心绞痛、白内障、足溃疡、肺水肿、抑郁症、黄斑水肿、酮症酸中毒(仅用于T1DM)共计15个并发症。

由于临床试验随访时间较短且缺乏不同降糖药的心血管结局数据,难以直接测算并发症发生情况,因而仅有4个模型未应用中间指标模拟并发症,模型中并发症预测关键数据转移概率直接来源于目标药物的心血管结局研究(见表4)。多数模型($n=7$)以HbA_{1c}、体质量(或BMI)等这些与糖尿病疾病进展相关的危险因素为中间指标,通过模拟其变化并应用风险方程来预测患者长期并发症发生情况。由表4可知,降糖药重要效果指标HbA_{1c}控制水平是模型中应用最多的中间指标($n=7$),基于英国糖尿病前瞻性研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)构建的UKPDS(包括UKPDS 68及更新后的UKPDS 82)风险方程是各模型风险方程的主要选择($n=6$)。同时,随着更多心血管结局研究的开展、数据来源更加广泛,部分模型进行了更新,模型中可供选择的中间指标数量有所增加,新增了适用于亚洲人群的风险方程,如CORE模型新增了基于中国香港登记研究(The Hong Kong Diabetes Registry, HKDR)构建的风险方程。此外,为提高模型在不同国家中的适用性,基于瑞典登记研究(the Swedish National Diabetes Registry risk equation, NDR)风险方程、修正后的T2DM风险方案(Risk Equations for Complications of T2DM, re-RECOD)风险方程,学者分别构建了适用于瑞典人群和中国人群的我HE模型和COMT模型。

表4 模型中并发症模拟主要数据来源

Tab 4 Data sources of complication simulation in the models

序号	模型名称	中间指标	并发症模拟(主要数据来源)
1	CORE	HbA _{1c} 、BMI、血压、血脂	UKPDS 68(英国), UKPDS 82(英国), ADVANCE(澳大利亚与亚洲、欧洲、美洲国家), NDR(瑞典), ARIC(美国), Framingham(美国), PROCAM(德国), HKDR(中国香港)
2	Cardiff	HbA _{1c} 、体质量、血压、血脂	UKPDS68, Framingham
3	ECHO	HbA _{1c} 、BMI、血压、血脂	UKPDS68, UKPDS82, ADVANCE, NDR
4	IHE	HbA _{1c} 、BMI、血压、血脂	UKPDS68, UKPDS82, NDR, NIH(瑞典)
5	COMT	HbA _{1c} 、血压、血脂	re-RECOD(中国)
6	Pollock RF(2019)	HbA _{1c} 、血压	UKPDS82
7	Viriato D	HbA _{1c} 、BMI	UKPDS68
8	Chin KL	无	CVD-REAL Nordic(丹麦、挪威、瑞典), REACH(美洲、欧洲、亚洲、中东国家与澳大利亚)
9	Gourzoulidis G	无	the EMPA-REG OUTCOME Trial(欧洲、美洲、亚洲、非洲)
10	Nguyen E	无	the EMPA-REG OUTCOME Trial
11	Pollock RF(2018)	无	DEVOTE(欧洲、亚洲、美洲、非洲)

注:ADVANCE表示糖尿病和心血管行动;ARIC表示社区动脉粥样硬化发病危险研究;Framingham表示弗雷明汉心脏研究;PROCAM表示前瞻性心血管召集研究;NIH表示瑞典国立卫生研究院重点模型;CVD-REAL Nordic表示达格列净心血管真实世界研究(北欧亚组);REACH表示减少动脉粥样硬化血栓形成持续健康登记研究;the EMPA-REG OUTCOME Trial表示恩格列净心血管结局试验;DEVOTE表示德谷胰岛素对比甘精胰岛素治疗T2DM的心血管疾病风险临床试验

Note: ADVANCE means the Action in Diabetes and Vascular Disease; ARIC means Study on the Risk of Atherosclerosis in Community; Framingham means Framingham Heart Study; PROCAM means Prospective Cardiovascular Muster Study; NIH means the Swedish National Institutes of Health model; CVD-REAL Nordic means Dapagliflozin Cardiovascular Disease Reality Study (North European subgroup); REACH means the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry; the EMPA-REG OUTCOME Trial means Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial; DEVOTE means Cardiovascular Disease Risk Clinical Trial of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in the treatment of Type 2 Diabetes

2.2.5 模型有效性验证 为增强模拟结果的准确性和可靠性,模型的有效性验证成为模型构建和应用过程中不可缺少的一部分。根据国际药物经济学与结果研究学会-医学决策学会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research-the Society for Medical Decision Making, ISPOR-SMDM)建议,研究者应该从表面效度、内部效度、交叉效度、外部效度和预测效度5个方面评估模型的有效性^[22]。

纳入模型的有效性验证情况见表5。外部效度决定了模型能在多大程度上用于卫生决策,是模型验证中最为重要的部分,因而多数模型进行了外部效度验证。在2010年胡德山挑战大会(Mount Hood Challenge Meeting)中CORE模型、Cardiff模型、ECHO模型与其他5个模型共同进行了外部效度验证^[23]。结果显示,基于不同数据源、模拟不同终点事件时,各模型模拟结果与试验数据的符合程度有所区别。总体来看,各模型均可很好模拟相对风险,但会高估绝对风险。之后,学者又分别对CORE模型、ECHO模型、IHE模型和COMT模型进行了外部效度验证。研究结果显示,CORE模型内部有效性和外部有效性决定系数 R^2 (越接近于1说明一致性越高)分别为0.99、0.91,在与用于构建模型、未用于构建模型的实际研究结果比较时其均有很好的-一致性。ECHO模型、IHE模型采用了模型中不同风险方程进行模拟,研究结果显示 R^2 分别在0.895~0.902、0.956~0.969之间,表明基于不同风险方程模拟时以上2个模型均能很好拟合实际研究结果。COMT模型基于中国人群建立,在总体人群验证的基础上($R^2=0.870$)进一步区分了东方人群($R^2=0.927$)和西方人群($R^2=0.886$),数据显示模型对东方人群研究的拟合效果更好。

表5 纳入模型的有效性验证情况

Tab 5 Effectiveness validation of included models

效度	含义	已验证模型
表面效度	根据专家意见,定性判定模型在研究问题界定、模型结构、数据来源及研究结果等方面与当前证据的符合程度	CORE, ECHO, COMT
内部效度	对参数来源、模拟方法等进行检验,考察模型能否正常运行	CORE, ECHO, COMT
外部效度	待检验模型的模拟结果与实际观测结果的一致程度,根据实际观测结果数据是否用于构建模型,该效度可进一步分为内部有效性和外部有效性	CORE, ECHO, COMT, Cardiff, IHE
交叉效度	待检验模型与同类型模型模拟结果的一致程度	ECHO
预测效度	模型长期预测结果与到达观测时间后实际结果的一致程度	无

2.3 模型应用情况

14个模型在文献中的应用频次见表2。近5年应用频次较多的模型主要为经过有效性验证的长期模型,其中CORE模型应用次数(38/81, 46.91%)最多,Cardiff模型(12/81, 14.81%)次之,6个未经过有效性验证的特定药物模型仅各有1次应用。此外,在对比德谷胰岛素和甘精胰岛素经济性的研究中,因目标达标(Treat-to-target)试验类型的限制,两者HbA_{1c}没有显著差异,且两者

治疗效果差异主要为低血糖事件发生率,因而在对两者的经济性进行比较时学者多应用基于低血糖事件建立的Evans M短期模型,使得该模型应用也较广泛(12/81, 14.81%)。但随着德谷胰岛素心血管结局试验的开展,学者又构建了Pollock RF(2018)、Pollock RF(2019)模型,测算了并发症对不同药物经济性的影响,对其进行了更加全面的评估。

3 讨论

通过系统分析方法,本文对14个模型的基本特征及其在文献中的应用情况进行了比较和分析。在基本特征方面,14个模型的基本结构类似,但模型的复杂程度不同,主要体现在治疗方案的设置、考量的治疗效果、并发症数量及其模拟方法3个方面。近5年来应用较多的模型主要是经过有效性验证、预测患者终身健康产出和成本的非特定药物模型。同时,降糖药物心血管事件结局数据的完善也促进了针对特定药物、未采用中间指标的模型的应用。此外,随着越来越多国家应用药物经济学来评估降糖药的价值及临床数据的完善,模型在不同国家的适用性也备受关注,从风险方程选择的广泛性到适用于中国人的COMT模型、瑞典人的IHE模型的应用,模型在不同国家的适用性进一步提高。

多数模型通过设置多个治疗方案、测算并发症和用药不良反应对降糖药经济性的影响,充分体现了T2DM疾病进展的长期性、并发症多样性的特征。未来在应用模型开展T2DM的药物经济学评价时还可从以下几方面进一步完善。

3.1 进一步提高并发症预测的有效性

现有模型多通过中间指标来模拟患者的并发症发生情况,其中HbA_{1c}为重要中间指标。而随着糖尿病和心血管行动[达美康缓释片与百普乐对照评估研究(the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-release Controlled Evaluation, ADVANCE)、控制糖尿病大血管风险行动(the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCROD)]研究的完成,越来越多的研究提示血糖控制在减少心血管结局方面可能没有明显获益,HbA_{1c}对糖尿病并发症的影响有待进一步研究^[24]。同时,UKPDS风险方程是模型中主要的风险方程选择,这些可能会使得不同药物对心血管结局的影响被高估。一方面,随着降糖药心血管结局数据的完善,学者可构建不基于中间指标、直接预测长期并发症的模型;另一方面,在采用中间指标进行模拟时,所考量的风险因素不能仅限于与降糖效果最相关的HbA_{1c},所用中间指标应全面,以减少单一因素的影响,从而增强模拟结果的有效性。

3.2 适当缩短模拟时限

现有模型多基于随访时限较短的试验来预测患者

终身的并发症发生情况,而由于数据限制尚未有模型验证预测效度,模型的长期预测有效性有待进一步考察。同时,随着新型降糖药的上市,患者的治疗方案不断变化,适用于现在的治疗方案在远期可能不再适用^[25]。比起长期模拟,准确的短期预测结果对患者和决策者显得更为重要。未来开展T2DM的药物经济学评价时,研究者可适当缩短模拟时限,采用中短期时限来比较不同药物的经济性。

3.3 加强对短期治疗效果的考量

现有模型集中于考察不同药物对患者长期并发症的影响。对于短期治疗效果,模型大多只考量了低血糖事件的影响,少有模型测算其他短期治疗效果对效用和成本带来的影响。而新型降糖药如胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂类药物一般都伴有胃肠道不良反应^[26],钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂则多有生殖道感染、泌尿道感染等不良反应^[27],这些也将会对药物的经济性带来一定影响。因此,结合决策目标和各短期治疗效果对最终结果的影响程度,充分考量药物不良反应等短期治疗效果对药物经济性的影响也是模型进一步完善的方向。

3.4 模型的合理选择

在模型选择上,目前尚缺乏一套有效、完整的标准来评估降糖药物经济学评价模型。2015年Charokopou M等^[28]基于美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病评价建模指南^[29]及ISPOR-SMDM对卫生决策模型的具体建议^[30],从模拟时限、涵盖的并发症、模型的有效性及其不确定性等6个方面对T2DM药物经济学评价模型进行了评估,指出CORE模型、Cardiff模型、ECHO模型和Sheffield模型符合以上所有标准。同时,本研究和以往研究结果^[5,28]也表明,尽管不同时期T2DM降糖药物经济学评价模型应用情况有所差异,但CORE模型和Cardiff模型一直是应用最广泛的模型。在理论和实际应用层面,现有证据表明CORE模型和Cardiff模型是较理想的模型。此外,在中国,随着适用于中国的COMT模型的应用,该模型也可能成为评估T2DM治疗药物在中国人群中经济性的有力工具。

3.5 本研究局限性

本研究存在以下局限性:文章检索的均是公开发表文献,文章纳入的全文可能不全面,所分析的模型可能存在遗漏;文章的数据来源为已公开发表的文献,部分模型更新后的数据可能未纳入分析。

4 结语

本文纳入分析的14个模型的基本结构类似,模型差异主要体现在并发症数量及其模拟方法、考量的治疗效果、治疗方案的设置上;现有证据下较理想的模型选择

为CORE模型和Cardiff模型。未来,模型还可从并发症预测的有效性、短期治疗效果考量的全面性、适当缩短模拟时限3个方面进一步完善。

参考文献

- [1] PHILIPS Z, BOJKE L, SCULPHER M, et al. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in Health Technology Assessment: a review and consolidation of quality assessment[J]. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(4): 355-371.
- [2] BOTTOMLEY JM, RAYMOND FD. Pharmaco-economic issues for diabetes therapy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(4): 657-685.
- [3] YI Y, PHILIPS Z, BERGMAN G, et al. Economic models in type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(9): 2105-2118.
- [4] TARRIDE JE, HOPKINS R, BLACKHOUSE G, et al. A review of methods used in long-term cost-effectiveness models of diabetes mellitus treatment[J]. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(4): 255-277.
- [5] PALMER AJ, ROZE S, VALENTINE WJ, et al. 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[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(Suppl 1): S5-S26.
- [6] MCEMAN P, FOOS V, PALMER JL, et al. Validation of the IMS CORE diabetes model[J]. *Value in Health*, 2014, 17(6): 714-724.
- [7] MCEMAN P, PETERS JR, BERGENHEIM K, et al. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster) [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(1): 121-129.
- [8] MCEMAN P, EVANS M, BERGENHEIM K, et al. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(7): 623-630.
- [9] MICHAEL W, PIERRE J, ANDREAS N, et al. Validation of the economic and health outcomes model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM) [J]. *Pharmacoeconomics*, 2017, 35(3): 375-396.
- [10] LUNDQVIST A, CARLSSON KS, JOHANSEN P, et al. Validation of the IHE cohort model of type 2 diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0110235.
- [11] BIN W, JING M, SUHUA Z, et al. Development and vali-

- dation of a health policy model of type 2 diabetes in Chinese setting[J]. *J Comp Eff Res*, 2018, 7(8):749-763.
- [12] POLLOCK RF, VALENTINE WJ, MARSO SP, et al. Long-term cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in the UK: evidence from the basal-bolus subgroup of the DEVOTE trial (DEVOTE 16)[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2019, 17(5):615-627.
- [13] VIRIATO D, CALADO F, GRUENBERGER JB, et al. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective[J]. *J Med Econ*, 2014, 17(7):499-507.
- [14] CHIN KL, OFORI-ASENSO R, Si S, et al. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-40191-8.
- [15] GOURZOULIDIS G, TZANETAKOS C, IOANNIDIS I, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus at increased cardiovascular risk in Greece[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(5):417-426.
- [16] NGUYEN E, COLEMAN C I, NAIR S, et al. Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk[J]. *J Diabet Complications*, 2018, 32(2):210-215.
- [17] POLLOCK RF, VALENTINE WJ, MARSO SP, et al. DEVOTE 5: evaluating the short-term cost-utility of insulin degludec versus insulin glargine U100 in basal-bolus regimens for type 2 diabetes in the UK[J]. *Diabet Ther*, 2018, 9(3):1217-1232.
- [18] EVANS M, CHUBB B, GUNDGAARD J. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Ther*, 2017, 8(2):275-291.
- [19] EVANS M, GUNDGAARD J, HANSEN BB. Cost-effectiveness of insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes from a Danish health-care perspective[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(4):809-823.
- [20] CHAKRAVARTY A, RASTOGI M, DHANKHAR P, et al. Comparison of costs and outcomes of dapagliflozin with other glucose-lowering therapy classes added to metformin using a short-term cost-effectiveness model in the US setting[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(5):497-509.
- [21] 王芳旭,陶立波.德谷胰岛素对比甘精胰岛素在基础胰岛素联合餐时胰岛素疗法中治疗中国2型糖尿病的成本-效用分析[J]. *中国药物经济学*, 2019(7):9-13,35.
- [22] EDDY DM, HOLLINGWORTH W, CARO JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-7[J]. *Value in Health*, 2012, 15(6):843-850.
- [23] PALMER AJ, Mount Hood 5 Modeling Group, CLAKE P, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the fifth mount hood challenge meeting[J]. *Value in Health*, 2013, 16(4):670-685.
- [24] GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559.
- [25] ASCHE CV, HIPPLER SE, EURICH DT. Review of models used in economic analyses of new oral treatments for type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(1):15-27.
- [26] GU S, WANG X, QIAO Q, GAO W, WANG J, DONG H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China[J]. *Diabet Obes Metab*, 2017, 19(12):1688-1697.
- [27] CHAROKOPOU M, MCEWAN P, LISTER S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulphonylurea as an add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(7):890-898.
- [28] CHAROKOPOU M, SABATER FJ, TOWNSEND R, et al. Methods applied in cost-effectiveness models for treatment strategies in type 2 diabetes mellitus and their use in Health Technology Assessments: a systematic review of the literature from 2008 to 2013[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 32(2):207-218.
- [29] American Diabeteds Association Consensuspanel. Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications[J]. *Diabet Care*, 2004, 27(9):2262-2265.
- [30] CARO JJ, BRIGGS AH, SIEBERTU, et al. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1[J]. *Value in Health*, 2012, 15(6):796-803.

(收稿日期:2020-03-24 修回日期:2020-08-17)

(编辑:刘明伟)