

非奈利酮联合标准方案治疗糖尿病肾病的药物经济学评价^Δ

梁海*,夏茹楠,狄潘潘,赵蒙蒙,张鹏程,侯亚申,张红,吴炜,杨森[#](亳州市人民医院药学部,安徽亳州 236800)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)01-0086-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.14



摘要 **目的** 对非奈利酮联合标准方案治疗糖尿病肾病(DN)的经济性进行评价。**方法** 基于我国医疗服务提供者角度,在一项非奈利酮治疗DN的Ⅲ期临床试验基础上,建立非奈利酮联合标准治疗方案和标准治疗方案治疗DN的Markov模型,模拟周期为4个月,模拟时限为15年,年贴现率为5%,模拟非奈利酮联合标准治疗方案和标准治疗方案治疗DN患者终身的效果与成本;同时进行单因素敏感性分析、概率敏感性分析,以检验结果的稳健性。**结果** 标准治疗方案的累计成本为579 329.54元,累计效用为8.052 4质量调整生命年(QALYs);非奈利酮联合标准治疗方案的累计成本为332 520.61元,累计效用为8.187 4 QALYs。非奈利酮联合标准治疗方案的成本更低且效果更好。单因素敏感性分析结果显示,透析、DN3及DN4状态的效用值对增量成本-效果比的影响较大,但未影响模型的稳健性。概率敏感性分析结果显示,非奈利酮联合标准治疗方案更具经济性的概率为100%。**结论** 对于DN患者,使用非奈利酮联合标准治疗方案更具有经济性,为绝对优势方案。

关键词 非奈利酮;糖尿病肾病;成本-效用;Markov模型;药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of finerenone combined with standard treatment regimen in the treatment of diabetic nephropathy

LIANG Hai, XIA Runan, DI Panpan, ZHAO Mengmeng, ZHANG Pengcheng, HOU Yashen, ZHANG Hong, WU Wei, YANG Miao (Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Bozhou, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of finerenone combined with standard treatment regimen in the treatment of diabetic nephropathy (DN). **METHODS** From the perspective of healthcare service providers, a Markov model was established to simulate the dynamic changes of each stage in DN patients who received finerenone combined with the standard treatment regimen or the standard treatment regimen alone based on the phase III clinical trial study of finerenone for DN. Markov model was used to perform the cost-effectiveness of long-term effects and the costs of the two therapies with a simulation cycle of 4 months, a simulation period of 15 years and an annual discount rate of 5%. At the same time, one-way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were performed, and the stability of the results was validated. **RESULTS** Accumulative cost of the standard treatment regimen was 579 329.54 yuan, and the accumulative utility was 8.052 4 quality-adjusted life year (QALYs); the accumulative cost of finerenone combined with the standard treatment regimen was 332 520.61 yuan, and the accumulative utility was 8.187 4 QALYs. Finerenone combined with the standard treatment regimen was more cost-effective. The results of one-way sensitivity analysis showed that dialysis status utility value, DN stage 3 utility value and DN stage 4 utility value had a great influence on the incremental cost-effectiveness ratio, but did not affect the robustness of the model. The results of probability sensitivity analysis showed that finerenone combined with the standard treatment regimen was more cost-effective with 100% probability. **CONCLUSIONS** For DN patients, finerenone combined with the standard treatment regimen is more cost-effective as an absolute advantage option.

KEYWORDS finerenone; diabetic nephropathy; cost-utility; Markov model; pharmacoeconomics

^Δ基金项目 安徽省重点研究与开发计划项目(No.2022e0702006 6);亳州市卫生健康科研项目(No.bzwj2023b001)

* 第一作者 副主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:药物经济学。E-mail:lianghai_ay@163.com

通信作者 主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:药物经济学,神经病学。E-mail:yangmiaobz66@sina.com

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者严重的微血管并发症之一,以蛋白尿、肾小球滤过率下降等进行性肾功能衰退为主要表现^[1]。目前,我国DN患病人数为3 165万,其中2型糖尿病患者的DN发病率为21.8%且呈上升趋势^[2-3]。据统计,DN是导致终末期

肾脏病的第2位病因(仅次于肾小球肾炎),也是诱发心血管疾病和早发死亡的重要危险因素^[4]。同时, DN是一种慢性肾脏病,长期维持透析治疗或肾移植给患者的生活质量和生命造成了极大的威胁,也给社会和个人带来沉重的经济负担。

中华医学会糖尿病和肾脏病学分会相关指南均推荐DN的标准治疗方案主要包括降糖、降压及降血脂等药物^[5-6]。相对于标准治疗方案,新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮对DN患者具有肾脏和心血管保护作用,能显著降低患者肾脏和心血管不良事件的发生风险^[7-8]。国内外相关指南均指出,在DN标准治疗方案的基础上联用非奈利酮可进一步降低患者的心肾不良事件发生风险^[9-11]。相关研究指出,非奈利酮作为新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,对盐皮质激素受体具有高的选择性,能够防止盐皮质激素过度激活,从而减轻纤维化和炎症反应,减缓慢性肾脏病进展^[12]。2021年7月,该药获美国FDA批准上市,用于治疗同时患有2型糖尿病的慢性肾脏病患者。2022年6月,该药在我国获批上市,用于治疗与2型糖尿病相关的慢性肾脏病成人患者;2023年3月,该药因上述适应证被纳入我国医保目录。然而,目前其治疗DN是否有经济性尚不明确。为此,本研究在国内外相关临床研究及成本数据的基础上,从我国医疗服务提供者角度出发,采用Markov模型对非奈利酮联合标准治疗方案和标准治疗方案治疗DN的健康结果和资源消耗进行终身模拟,同时对其成本、效用及贴现等进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析,以期为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究分析角度为我国医疗服务提供者角度,研究对象为DN患者,数据来源于一项Ⅲ期临床试验(FIDELIO-DN研究)^[7]。该研究共纳入了来自48个国家、年龄 ≥ 18 岁的DN患者(5 674例),这些患者被随机分为非奈利酮联合标准治疗方案组(2 833例)和标准治疗方案组(2 841例),中位随访时间为2.6年。该研究的标准治疗方案主要包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂、利尿剂、钙拮抗剂共5类降压药,以及降糖药和降脂药等。

本研究患者的纳入与排除标准与FIDELIO-DN研究一致。患者的纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁,且使用ACEI或ARB(药品说明书规定的最大治疗剂量)的DN

患者;(2)尿白蛋白/肌酐比为 $30\sim 5\ 000$ mg/g,肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为 $25\sim 75$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²);(3)血钾 ≤ 4.8 mmol/L。患者的排除标准包括:(1)肾动脉狭窄者;(2)肾移植者;(3)原发性慢性肾上腺皮质功能减退症者;(4)糖化血红蛋白水平 $> 12\%$ 者;(5)平均收缩压 < 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)者;(6)合并急慢性心力衰竭、短暂性脑缺血发作和急性冠状动脉综合征等心脑血管疾病者;(7)肝功能不全(Child-Pugh分级为C级)者。

1.2 Markov模型的构建

本研究基于既往文献报道的DN 1~5期疾病模型^[13],结合疾病进展、分期情况及疾病状态间转移概率的可获得性构建Markov模型,并根据eGFR分层,最终构建的Markov模型包括以下6种疾病分期状态:DN1/2、DN3、DN4、DN5、透析、死亡^[5]。各种状态间的相互转移关系见图1。本研究设定模型周期为4个月,患者平均年龄为(65.6 \pm 9.1)岁,根据2024年中国国家统计局数据,我国居民平均预期寿命为77.93岁,因此本研究以80岁作为模型终止年龄,故模拟时限为15年。采用成本-效用分析法比较两种治疗方案的经济性,计算非奈利酮联合标准治疗方案相比标准治疗方案的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。采用1年期的国家指导利率或国债利率(即每年5%)作为贴现率进行分析。意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值设定为1倍2023年我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP),即WTP阈值为89 358元/质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)。

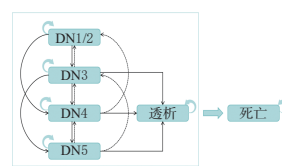


图1 Markov模型结构

1.3 模型参数

1.3.1 转移概率

模型各疾病状态间的转移概率源于FIDELIO-DN研究的个体数据^[7],但上述研究中患者因肾病进展导致的死亡率极低,因此本研究参考文献报道的DN自然死亡率作为整个模型的背景死亡率^[14]。本研究采用公式 $p = 1 - e^{-rt}$ (r 为发生率, p 为转移概率, t 为时间)将各事件的发生率转换为4个月(1周期)的转移概率应用于本模型。两种治疗方案各疾病状态间的转移概率见表1。

表1 两种治疗方案各疾病状态转移概率

疾病状态	DN1/2		DN3		DN4		DN5		透析	
	标准治疗方案	非奈利酮联合标准治疗方案	标准治疗方案	非奈利酮联合标准治疗方案	标准治疗方案	非奈利酮联合标准治疗方案	标准治疗方案	非奈利酮联合标准治疗方案	标准治疗方案	非奈利酮联合标准治疗方案
DN1/2	0.593 8	0.529 6	0.403 8	0.466 9	0.002 4	0.003 5	0	0	0	0
DN3	0.028 5	0.019 4	0.873 5	0.882 7	0.095 1	0.096 7	0.000 9	0.000 7	0.002 0	0.000 5
DN4	0	0.001 2	0.109 2	0.138 7	0.812 4	0.811 2	0.052 2	0.041 9	0.026 2	0.007 0
DN5	0	0	0.003 9	0	0.042 5	0.079 0	0.437 0	0.781 7	0.516 6	0.139 3
透析	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

1.3.2 成本参数

本研究角度为医疗服务提供者角度,医疗成本包括直接医疗成本(标准治疗费和非奈利酮治疗费)和间接医疗成本(健康管理费、误工费和劳力损失等)。由于两种方案各药品不良事件发生率较低且组间比较差异无统计学意义,故本研究不计算不良事件处理成本。非奈利酮价格来源于《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023年)》公布的价格,该药(10 mg, qd)的日均费用为7.03元,4个月共计843.60元。DN各疾病状态的直接医疗成本和间接成本源自文献报道^[13],并根据中国居民消费指数校正为患者在2023年使用1周期的成本。结果见表2。

表2 Markov模型中各疾病状态的总成本

疾病状态	方案	总成本(元/周期)
DN1/2	标准治疗	1 941.8
	非奈利酮联合标准治疗	2 785.4
DN3	标准治疗	1 941.8
	非奈利酮联合标准治疗	2 785.4
DN4	标准治疗	1 941.8
	非奈利酮联合标准治疗	2 785.4
DN5	标准治疗	3 472.8
	非奈利酮联合标准治疗	4 316.4
透析	标准治疗	58 262.8
	非奈利酮联合标准治疗	59 106.4

1.3.3 效用参数

本研究采用QALY作为效用指标,由于目前国内尚缺乏DN各状态的权威效用值数据,因此各疾病状态下的效用值来源于国外一项DN相关研究^[15],其中DN1/2状态的效用值为0.850 0[95%置信区间(confidence interval, CI)为0.700 0~1.000 0],DN3状态的效用值为0.800 0(95%CI为0.680 0~1.000 0),DN4状态的效用值为0.740 0(95%CI为0.620 0~0.850 0),DN5状态的效用值为0.730 0(95%CI为0.620 0~1.000 0),透析状态的效用值为0.680 0(95%CI为0.625 0~0.938 0)。

1.4 不确定性分析

本研究采用TreeAge Pro 2022软件进行单因素敏感性分析,以评价模型的不确定性。DN各状态的效用值和转移概率采用各自95%CI作为上下限;贴现率的波动范围设定为3.0%~8.0%,对应周期贴现率为1.0%~

2.7%,成本的上下限设定为均值的±10%^[13]。单因素敏感性分析结果以旋风图展示。通过运行1 000次二阶蒙特卡罗迭代进行概率敏感性分析,评估各参数对模型分析结果的影响,结果以概率敏感性分析散点图和成本-效果可接受曲线展示。概率和效用值采用Beta分布,成本采用Gamma分布。

2 结果

2.1 成本-效用分析

对两种方案治疗DN的长期效果进行成本-效用分析发现,标准治疗方案的累计成本为579 329.54元,累计效用为8.052 4 QALYs;非奈利酮联合标准治疗方案的累计成本为332 520.61元,累计效用为8.187 4 QALYs。可见,与标准治疗方案相比,非奈利酮联合标准治疗方案的成本更低且效果更好,为绝对优势方案。结果见表3。

表3 两种治疗方案的成本-效用分析结果

方案	成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	结果
非奈利酮联合标准治疗	332 520.61	-246 808.93	8.187 4	0.135 0	绝对优势方案
标准治疗	579 329.54		8.052 4		

2.2 不确定性分析

2.2.1 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果显示,透析、DN3及DN4状态的效用值对ICER的影响较大,其中透析状态的效用值是ICER变化的主要影响因素。当各参数在本研究设定的上下范围内变化时,非奈利酮联合标准治疗方案的成本均更低且效果更好,且模型对其他参数在取值范围内的变化不敏感,表明模型分析结果相对稳健。结果见图2。

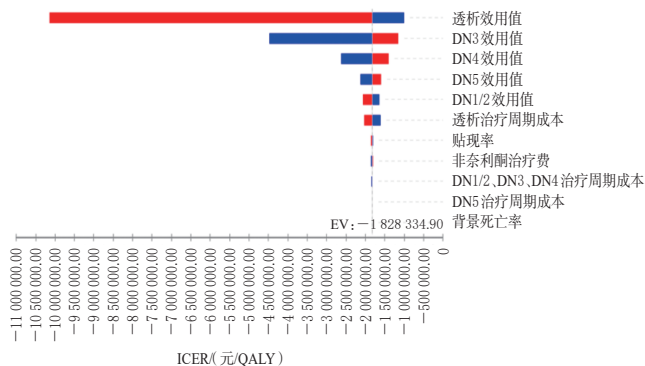


图2 单因素敏感性分析旋风图

2.2.2 概率敏感性分析

非奈利酮联合标准治疗方案对比标准治疗方案的概率敏感性分析散点图和成本-效果可接受曲线分别见图3、图4。概率敏感性分析散点图显示,散点均落于WTP线下方,表明当WTP阈值为1倍2023年我国人均GDP时,非奈利酮联合标准治疗方案更有效且成本更低。成本-效果可接受曲线可用于展示每种方案在不同WTP阈值下具有经济性的可能性,该曲线显示,在当前WTP阈值下,非奈利酮联合标准治疗方案显示出显著的经济性,其具有经济性的概率为100%。

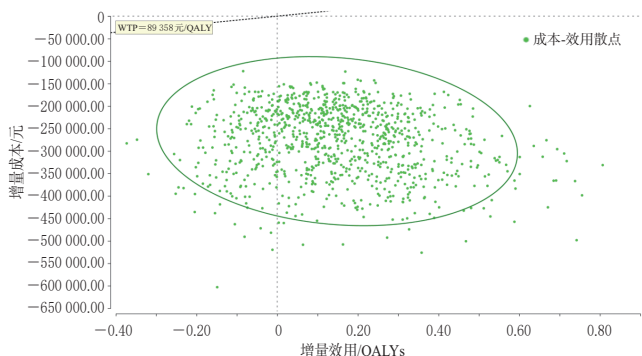


图3 概率敏感性分析散点图

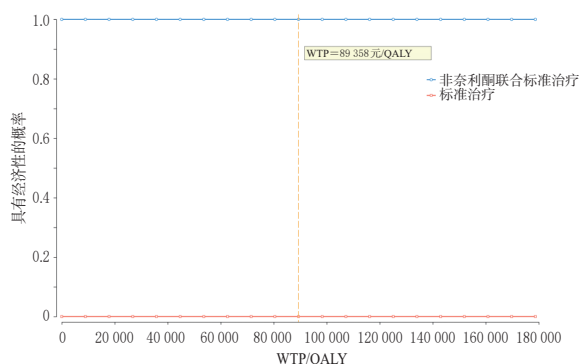


图4 概率敏感性分析成本-效果可接受曲线

3 讨论

在DN的临床治疗中,非奈利酮表现出了良好的有效性和安全性,然而昂贵的治疗费用使得该药的临床应用受限。DN治疗方案的可负担性和可获得性是医患普遍关注的问题。为评估非奈利酮治疗DN的经济性,本研究基于一项非奈利酮Ⅲ期临床试验结果,并结合国内外相关临床研究及成本数据,从我国医疗服务提供者角度出发,构建了Markov模型,评估了非奈利酮联合标准治疗方案在DN患者中的经济性。结果显示,相对于单纯标准治疗方案,非奈利酮联合标准治疗方案的成本更低且效果更好,为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果表明,透析、DN3、DN4状态的效用值对ICER的影响较大,其中透析状态的效用值最为敏感,但模型各参数在本研究设定的范围内无论如何变化,非奈利酮联合标

准治疗方案的成本均更低且效果更好,表明模型分析结果相对稳健。概率敏感性分析同样支持当前结果。对比美国^[15]、荷兰^[16]两项DN患者使用非奈利酮联合标准治疗方案的药物经济学评价,本研究结论与其一致。

研究显示, DN患者疾病进展是导致其死亡率升高的主要原因,而非奈利酮联合标准治疗方案不仅可以延缓患者肾脏疾病的进展,而且可以降低我国eGFR \geq 57% (风险比为0.57, 95%CI为0.38~0.86, $P=0.0066$)和eGFR \geq 40% (风险比为0.54, 95%CI为0.40~0.74, $P<0.0001$)人群的肾脏不良事件发生风险,且可显著降低上述人群肾衰竭不良事件的发生风险(风险比为0.53, 95%CI为0.33~0.86, $P=0.0094$)^[17]。除了肾脏保护优势,非奈利酮联合标准治疗方案还可以显著降低DN患者心血管相关不良事件的发生风险(风险比为0.86, 95%CI为0.78~0.95, $P=0.0018$),且其改善效果显著优于肾脏不良事件发生风险(风险比为0.77, 95%CI为0.67~0.88, $P=0.0002$)的改善效果^[18]。因此,非奈利酮联合标准治疗方案在DN患者肾脏和心脏保护方面的获益可能是其具有经济性的主要原因,即该方案可以增加DN患者的QALYs,节约治疗和不良事件处置成本。

综上所述,与标准治疗方案相比,非奈利酮联合标准治疗方案在DN患者中具有一定的经济性优势,建议临床结合相关权威指南合理使用。当然,本研究还存在一定的局限性:(1)FIDELIO-DN研究中亚洲及我国人群占比较低,不同种族的差异可能会使本研究结果发生一定的偏倚,有待开展更多针对我国人群的临床研究以明确各治疗方案的有效性和经济性。(2)由于临床试验是在严格筛选样本和相对较短随访时间的背景下进行的,故无法反映治疗方案长期应用的结果,因此本研究模型的稳定性及参数设置的完整性仍有待进一步完善。(3)该临床试验中每个亚组的样本量较小,且未按亚组进行随机化,因此将亚组经济性探索结果外推到所有个体时需要进一步验证。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会,国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南:2023[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(12): 1394-1405.
Diabetes Society of Chinese Medical Association, Grass-roots Diabetes Prevention and Management Office of National Basic Public Health Service Project. National technical guidelines for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in primary care: 2023[J]. Chin J Intern Med, 2023, 62(12): 1394-1405.

- [2] PAN X W, LIN X L, HUANG X, et al. The burden of diabetes-related chronic kidney disease in China from 1990 to 2019[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:892860.
- [3] ZHANG X X, KONG J, YUN K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:2315607.
- [4] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12):2032-2045.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255-304.
Expert Group of Nephrology Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. *Chin J Nephrol*, 2021, 37(3):255-304.
- [6] 中华医学会儿科学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南:2021年[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8):762-784.
Microvascular Complications Group of Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Clinical guideline for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in China: 2021 edition[J]. *Chin J Diabetes Mellit*, 2021, 13(8):762-784.
- [7] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2219-2229.
- [8] PITT B, FILIPPATOS G, AGARWAL R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263.
- [9] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. 11. chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes: 2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl. 1):S191-S202.
- [10] 《非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023版)》专家组. 非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识:2023版[J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39(10):800-808.
Committee of *Chinese Expert Consensus on the Use of Finerenone in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease*. Chinese expert consensus on the use of finerenone in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: 2023 edition[J]. *Chin J Nephrol*, 2023, 39(10):800-808.
- [11] 《中华内科杂志》编辑委员会. 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用共识专家组. 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识:2022[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9):981-999.
Editorial Committee of *Chinese Journal of Internal Medicine*, Expert Group of Multidisciplinary Expert Consensus for Clinical Application of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in China. Multidisciplinary expert consensus for clinical application of mineralocorticoid receptor antagonists in China[J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(9):981-999.
- [12] 林莹,唐丽丹. 新型盐皮质激素受体拮抗剂:非奈利酮[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(12):729-732.
LIN Y, TANG L D. A novel mineralocorticoid receptor antagonists: finerenone[J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2022, 41(12):729-732.
- [13] MING J, HONG G Q, XU Y R, et al. Cost-effectiveness of finerenone in addition to standard of care for patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in China[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(8):3138-3158.
- [14] 唐璇璇,董邓波,邹圣强,等. 1990—2019年中国糖尿病肾病疾病负担分析及发病预测研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(13):2336-2341, 2392.
TANG X X, DONG D B, ZOU S Q, et al. Disease burden analysis and incidence prediction of diabetic nephropathy in China from 1990 to 2019[J]. *Mod Prev Med*, 2024, 51(13):2336-2341, 2392.
- [15] ZHENG C L, WU J N, LI N, et al. Cost-effectiveness of finerenone added to standard of care for patients with type 2 diabetes-related chronic kidney disease in the United States[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(1):165-173.
- [16] QUIST S W, VAN SCHOONHOVEN A V, BAKKER S J L, et al. Cost-effectiveness of finerenone in chronic kidney disease associated with type 2 diabetes in the Netherlands[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):328.
- [17] HUMLE K, KLANGER B, KOLKHOF P, et al. Summary of research: cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(9):1861-1864.
- [18] AGARWAL R, FILIPPATOS G, PITT B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6):474-484.

(收稿日期:2024-05-17 修回日期:2024-12-16)

(编辑:孙冰)