

胰岛素类似物与人胰岛素治疗糖尿病的药物经济学评价

马爱霞*, 周丽丽, 李洪超(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0097-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.01

摘要 目的:对胰岛素类似物与人胰岛素的药物经济学评价进行综述,以期对相关决策提供依据。方法:通过中文及英文数据库检索胰岛素类似物与人胰岛素药物经济学评价相关文献,对各项经济学评价研究的基本情况、数据及结果进行综述。结果:共纳入16篇27项在加拿大、美国、欧洲各国、澳大利亚及中国开展的研究。各项研究的结果差异较大,主要原因可能是各项研究所采用的数据、模型、研究时限以及相关研究假设不同。加拿大、英国、德国和澳大利亚的公立机构对胰岛素类似物治疗糖尿病的经济性持谨慎怀疑态度,尤其不支持胰岛素类似物治疗2型糖尿病的经济性。结论:目前国际上还没有达成对胰岛素类似物治疗糖尿病经济性的统一认识。各发达国家在制订医保报销政策时对胰岛素类似物的推荐也采取了更加谨慎的态度。因此,我国也应根据国情、个人的疾病情况以及经济能力选择更加适合的药品。

关键词 胰岛素类似物;胰岛素;糖尿病;经济学评价

Pharmacoeconomics Evaluation of Insulin Analogs versus Human Insulin for Diabetes: A Systematic Review

MA Ai-xia, ZHOU Li-li, LI Hong-chao (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the pharmacoeconomics of insulin analogs versus human insulin [NPH] so as to provide evidence for relevant health decision-making and clinical treatment. METHODS: Literatures about the pharmacoeconomics evaluation of insulin analogs versus human insulin were retrieved from Chinese and English literature database. Basic information, data sources and results of included studies were analyzed and reviewed. RESULTS: 27 studies in 16 published papers carried out in Canada, USA, European, Australia and China were included in the review. The results of studies were significantly inconsistent, which was perhaps mainly due to the different data source, model selection, time horizon and hypothesis. However, the public health institutes in Canada, UK, Germany and Australia had reported highly suspiciousness on the economics of insulin analogs for diabetes patients, especially for type II diabetes. CONCLUSIONS: In lack of powerful evidence, it has not reached an agreement about the economics of insulin analogs for diabetes. It can not be decided that the economics of insulin analogs is better than human insulin based on present studies. In developed countries, insulin analogs are recommended with caution in reimbursement policies. As China is a developing country, diabetes patients should select appropriate regimes even more cautiously according to local healthcare system, personal disease characteristics and affordability. More high-quality studies about economic evaluation of insulin analogs and human insulin on the basis of national condition are required to provide evidence for the government to allocate medical resources.

KEYWORDS Insulin analogs; Insulin; Diabetes; Economic evaluation

近年来,糖尿病患者群逐年递增,根据世界糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的研究显示:2010年,全世界范围内共有2.85亿人患有糖尿病,这一数据到2030年有望增长到4.38亿^[1]。而我国的糖尿病患者,在2010年也已经超过9240万,据统计,我国糖尿病患者以每年150万人的速度递增,IDF宣布中国已经取代印度,成为全球糖尿病患者最多

的国家^[2]。

随之而来的是糖尿病疾病成本负担快速增加。根据IDF调查显示,仅2010年全世界范围内由于治疗糖尿病而造成的直接和间接成本损失至少在3760亿美元以上^[1],而从2004年到2007年我国由糖尿病造成的疾病成本就由124亿美元增加至205亿美元,占全部医疗费用比例从13.5%增长至14.2%^[3]。所以在临床选择糖尿病用药时,一方面要考虑安全性和有效性,另一方面还应该利用药物经济学评价结果选择更具有经济性的治疗药物,提高有限卫生资源的使用效率。

在糖尿病的用药选择中胰岛素治疗占有重要地位。目前

*教授,博士。研究方向:药物经济学。E-mail: ma86128@sina.com

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

在1型糖尿病治疗过程中,首推注射人胰岛素,例如中性鱼精蛋白锌胰岛素(Neutral protamine hagedorn, NPH);在2型糖尿病治疗过程中,在口服降糖药不能控制糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平时,也需要及时采用胰岛素注射治疗方案。目前糖尿病基础治疗方案为推注人胰岛素(主要是NPH)^[1],但是随着基因重组技术的发展,能模拟人体胰岛素自然释放过程的胰岛素类似物逐渐用于临床治疗中。目前已用于临床的胰岛素类似物包括长效胰岛素类似物,如地特胰岛素(Insulin detemir, IDet)和甘精胰岛素(Insulin glargine, IGLar);短效胰岛素类似物,如门冬胰岛素(Insulin aspart, IAsp)和赖脯胰岛素(Insulin lispro, ILis)。

胰岛素类似物与人胰岛素相比有其优势,也存在一些劣势。总体上来说,胰岛素类似物优势主要表现为能降低重症低血糖或夜间低血糖发生的风险。但是,胰岛素类似物的治疗成本,尤其是药品价格要比人胰岛素高出许多。因此,医师和患者在临床用药选择时不仅要考虑疗效,还要考虑经济性。本文的目的在于通过检索中外关于胰岛素类似物对比人胰岛素(主要是NPH)的经济学评价文献,分类整理汇总各研究的情况及结果,进行胰岛素类似物与人胰岛素的药物经济学评价综述,以期对相关决策提供依据。

1 方法

1.1 文献检索策略

由两名检索员各自查询英文数据库(PubMed、Embase、Cochrane Library)和中文数据库(中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库和万方医学数据库),中文检索词为“胰岛素/胰岛素类似物/地特胰岛素/门冬胰岛素/甘精胰岛素/赖脯胰岛素”及对应的药物商品名,“经济学评价/成本-效果分析/成本-效用分析/药物经济学”。英文检索词为“insulin/NPH/insulin analog/insulin glargine/insulin detemir/insulin aspart/insulin lispro”“economic evaluation/cost effectiveness analysis/cost utility analysis/pharmacoeconomics”。检索时间至2013年4月。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准。①研究类型:随机对照临床试验(Randomized controlled trial, RCT)或基于RCT的模型研究。②研究对象:患有1型或2型糖尿病且注射人胰岛素或胰岛素类似物的患者,性别、年龄不限。③干预措施:试验组患者注射胰岛素类似物,对照组患者注射人胰岛素。④结果指标:包括预期寿命(Life expectancy, LE)、生存质量调整年(Quality-adjusted life-year, QALY)、货币3个指标任意一项。

1.2.2 排除标准。①胰岛素类似物自身比较的经济学评价。②经济学评价效果指标选取不正确。③人胰岛素与胰岛素类似物的临床疗效比较。④综述类文章。⑤文章重复发表。

1.3 数据提取

将检索到的文献研究分类整理汇总,提取各文献中的各项信息,主要包括两个部分:其一是关于文献的基本情况,包括作者及发表年份、研究国家、经济学评价类型、用药种类、研究角度、研究方法、研究年限、贴现率以及研究赞助者。其二是研究数据及结果,成本-效果分析的研究结果包括增量成本、增量效果、增量成本-效果比(ICER)及阈值;成本-效益分析的研究结果包括增量成本、增量效益及净效益;最小成本分析的

研究结果包括胰岛素类似物与人胰岛素的治疗成本比较,数据均为原文献货币数量及种类。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照前述检索策略实施文献检索,检索到相关中文文献23篇、英文文献28篇,符合纳入标准中文文献3篇、英文文献9篇。排除的文献类型有胰岛素类似物自身经济学评价($n=11$)、胰岛素类似物与人胰岛素的临床疗效比较($n=11$)、综述类文章($n=6$)、糖尿病用药情况介绍($n=3$)、胰岛素不同给药方式经济学评价($n=3$)、经济学评价效果指标选取不正确($n=1$)、重复发表($n=1$)、非糖尿病研究($n=1$)、药动学研究($n=1$)、胰岛素注射设备改进经济学评价($n=1$)。后根据已有文献的参考文献找到相关英文文献4篇,最终纳入中文文献3篇、英文文献13篇。

这16篇文献都是基于RCT或者RCT模型方法进行的关于胰岛素类似物与人胰岛素的经济学评价。这16篇文献可以分解为27项研究,其中关于治疗1型糖尿病的胰岛素类似物与人胰岛素的经济学研究14项,治疗2型糖尿病的胰岛素类似物与人胰岛素的经济学研究13项。这27项研究内容包括作者及发表年份、研究国家、经济学评价类型、用药种类、研究角度、研究方法、研究年限、贴现率以及研究赞助者等。基本情况详见表1和表2(表1和表2中,CORE模型代表糖尿病模型;IMS-CORE模型代表基于网络的糖尿病模型;DES模型代表离散事件模拟模型;COMPUS指加拿大最佳处方及应用服务机构)。

2.2 胰岛素类似物与人胰岛素治疗1型糖尿病的经济性评价

14项关于1型糖尿病的经济性研究中^[4-14],有12项研究^[4-12]以成本-效果分析作为经济学评价类型,见表3(表3中,£:英镑;CAN\$:加元;€:欧元;SEK\$:瑞典克朗;US\$:美元)。有1项研究是关于ILis与NPH的成本-效益分析^[13],另1项研究是关于IGlar与NPH的最小成本分析^[14]。

Palmer AJ等^[4]、Tunis SL等^[6]和Valentine WJ等^[6-7]分别在7个国家(美国、英国、加拿大、瑞典、芬兰、荷兰以及丹麦)对长效胰岛素类似物IDet与NPH进行成本-效果分析;Grima DT等^[10]、McEwan P等^[11]和Pfohl M等^[12]的研究分别在加拿大、英国和德国比较了长效胰岛素类似物IGlar与NPH治疗1型糖尿病的经济性。这7项研究都认为长效胰岛素类似物更加经济。但值得注意的是,这些研究都接受了来自生产胰岛素类似物制药公司的赞助。另外,Davey P等^[13]在澳大利亚开展了对ILis与NPH成本-效益分析的研究,研究认为ILis相比于NPH更加经济。

然而,来自加拿大的Cameron CG等^[9]将4种胰岛素类似物分别与NPH进行了经济学评价,结论与上述研究相反,研究认为使用胰岛素类似物是不经济的,该项研究赞助者为COMPUS。在其IDet与NPH治疗1型糖尿病的成本-效果分析中,ICER均值高于阈值,从成本-效果可接受曲线(Cost-effectiveness acceptability curve, CEAC)中可以得到在阈值为CAN\$50 000的情况下,IDet对比于NPH更经济的概率仅为29.2%;在IGlar与NPH的成本-效果分析中得到的ICER均值高于阈值,IGlar更经济的概率仅为42.5%;在IAsp与NPH的成本-效果分析中,IAsp相比于NPH是优势方案,但从CEAC上得到IAsp更经

表1 1型糖尿病研究基本情况

Tab 1 General information of type I diabetes research

| 编号 | 作者、发表年份及参考文献 | 研究国家 | 评价类型 | 用药种类对比 | 研究角度 | 研究方法 | 研究年限 | 贴现率 | 研究赞助者 |
|----|------------------------------------|-------------|---------|---------------|------------|------------|------|-------|---------------|
| 1 | Palmer AJ等(2004) ^[6] | 英国 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | CORE模型 | 终身 | 3.50% | 诺和诺德制药有限公司 |
| 2 | Tunis SL等(2009) ^[5] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | IMS-CORE模型 | 60年 | 5% | 诺和诺德制药有限公司 |
| 3 | Valentine WJ等(2012) ^[9] | 丹麦、瑞典、芬兰及荷兰 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | 基于RCT的平行研究 | 1年 | 不适用 | 诺和诺德制药有限公司 |
| 4 | Valentine WJ等(2011) ^[7] | 瑞典 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者及全社会 | IMS-CORE模型 | 50年 | 3% | 诺和诺德制药有限公司 |
| 5 | Valentine WJ等(2006) ^[8] | 美国 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | CORE模型 | 35年 | 3% | 诺和诺德制药有限公司 |
| 6 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | CORE模型 | 60年 | 5% | COMPUS |
| 7 | Grima TD等(2007) ^[10] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者 | 状态转移模型 | 36年 | 5% | 赛诺菲-安万特制药有限公司 |
| 8 | McEwan P等(2007) ^[11] | 英国 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者 | DES模型 | 40年 | 3.50% | 赛诺菲-安万特制药有限公司 |
| 9 | Pfohl M等(2012) ^[12] | 德国 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者 | DES模型 | 40年 | 3% | 赛诺菲-安万特制药有限公司 |
| 10 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者 | CORE模型 | 60年 | 5% | COMPUS |
| 11 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IAsp | 第三方付费者 | CORE模型 | 60年 | 5% | COMPUS |
| 12 | Cameron CG(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. ILis | 第三方付费者 | CORE模型 | 60年 | 5% | COMPUS |
| 13 | Davey P等(1998) ^[13] | 澳大利亚 | 成本-效益分析 | NPH vs. ILis | 第三方付费者(推断) | 支付意愿法 | 1年 | 不适用 | 没有提及 |
| 14 | 穆攀伟等(2006) ^[14] | 中国 | 最小成本分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者(推断) | 基于RCT的平行研究 | 7 d | 不适用 | 没有提及 |

表2 2型糖尿病研究基本情况

Tab 2 General information of type II diabetes research

| 编号 | 作者、发表年份及参考文献 | 研究国家 | 评价类型 | 用药种类对比 | 研究角度 | 研究方法 | 研究年限 | 贴现率 | 研究赞助者 |
|----|-------------------------------------|------|---------|-----------------|------------|------------|---------|-------|---------------|
| 1 | Valentine WJ等(2007) ^[15] | 美国 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | CORE模型 | 35年 | 3% | 诺和诺德制药有限公司 |
| 2 | Tunis SL等(2009) ^[5] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | IMS-CORE模型 | 35年 | 5% | 诺和诺德制药有限公司 |
| 3 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IDet | 第三方付费者 | CORE模型 | 35年 | 5% | COMPUS |
| 4 | Grima DT等(2007) ^[10] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者 | 状态转移模型 | 36年 | 5% | 赛诺菲-安万特制药有限公司 |
| 5 | Brändle M等(2011) ^[16] | 瑞士 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者(推断) | CORE模型 | 40年 | 3.50% | 赛诺菲-安万特制药有限公司 |
| 6 | Brändle M等(2007) ^[17] | 瑞士 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者(推断) | CORE模型 | 10年 | 3% | 赛诺菲-安万特制药有限公司 |
| 7 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者 | CORE模型 | 35年 | 5% | COMPUS |
| 8 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. IAsp | 第三方付费者 | CORE模型 | 35年 | 5% | COMPUS |
| 9 | 吴晶等(2010) ^[18] | 中国 | 成本-效果分析 | 预混人胰岛素 vs. IAsp | 社会角度 | CORE模型 | 30年 | 3% | 没有提及 |
| 10 | 罗蓓等(2010) ^[9] | 中国 | 成本-效果分析 | 预混人胰岛素 vs. IAsp | 第三方付费者(推断) | 基于RCT的平行研究 | 10~15 d | 不适用 | 没有提及 |
| 11 | Cameron CG等(2009) ^[9] | 加拿大 | 成本-效果分析 | NPH vs. ILis | 第三方付费者 | CORE模型 | 35年 | 5% | COMPUS |
| 12 | Davey P等(1998) ^[13] | 澳大利亚 | 成本-效益分析 | NPH vs. ILis | 第三方付费者(推断) | 支付意愿法 | 1年 | 不适用 | 没有提及 |
| 13 | 穆攀伟等(2006) ^[14] | 中国 | 最小成本分析 | NPH vs. IGlar | 第三方付费者(推断) | 基于RCT的平行研究 | 11 d | 不适用 | 没有提及 |

济的概率仅为68.8%；在ILis与NPH的成本-效果分析中，ICER没有超过阈值，但ILis更经济的概率也仅为51.2%。由此可见，IDet和IGlar是不经济的，IAsp和ILis的ICER虽然没有超过阈值，但从CEAC得到的概率来看不确定性也很高。

对比Cameron CG等^[9]与其他研究可以发现，Cameron CG等^[9]研究得到的QALY相比于其他研究要小很多。产生这种差异的主要原因是Cameron CG等^[9]的研究没有将未来发生低血糖的担心对于患者现在生存质量的影响考虑进来，而其他研究在计算QALY时将这种影响计算在内。在其他研究的敏感性分析中，研究结果对于这个因素非常敏感，说明这一因素的变化会对结果造成非常大的影响，当包括此因素时会更加有利于得到胰岛素类似物具有经济性的结论。值得注意的是，这种未来发生低血糖的担心对于患者现在生存质量的影响程度文献中鲜有报道，因此，还不能确定其对患者生存质量影响程度，所以在计算QALY时将这种影响考虑进来并不十分恰当。

另外，有一项中国的研究^[14]对IGlar与NPH治疗1型糖尿病进行了最小成本分析，比较了两组患者7 d左右的住院期间的成本，认为IGlar的经济性更好。但是，该项研究的结果可能存在一些偏倚和较大的不确定性。首先，样本量很小，只

有16例(分为两组，每组8例)；其次，两组患者计算成本的实际住院天数NPH组显著高于IGlar组。值得注意的是，1型糖尿病是胰岛素依赖型糖尿病，即使患者提前出院，每天仍然会发生胰岛素药物的成本，但是这部分成本在本研究的IGlar组中没有计算进来，这可能是导致该组总成本更低的主要原因；而从平均每天的医疗成本看则正好相反，NPH组显著低于IGlar组。

2.3 胰岛素类似物与人胰岛素治疗2型糖尿病的经济学评价

共有13项研究比较了胰岛素类似物与人胰岛素治疗2型糖尿病的经济性^[6,9,13-19]，其中11项研究采用了成本-效果分析^[6,9,15-19]，10项研究以QALY或LE作为效果指标^[6,9,15-18]，结果见表4(表4中，US\$:美元；CAN\$:加元；CHF\$:瑞士法郎；¥:人民币)。1项研究以有效率作为效果指标^[19]，1项研究采用了成本-效益分析^[13]，还有1项研究采用了最小成本分析^[14]。

Valentine WJ等^[15]和Tunis SL等^[5]分别在美国和加拿大开展了IDet与NPH治疗2型糖尿病的成本-效果分析；Grima DT等^[10]和Brändle M等^[16-17]分别在加拿大和瑞士研究了IGlar治疗2型糖尿病的经济性；吴晶等^[18]在中国比较了IAsp与预混人胰岛素对于治疗2型糖尿病的经济性；罗蓓等^[9]以有效率为指标进行IAsp与预混人胰岛素的成本-效果分析；Davey P^[13]在澳大

利亚开展了对ILis与NPH成本-效益分析的研究,以上研究结论都认为胰岛素类似物更具有经济性。

但是,在Cameron CG等^[9]的研究中,无论是长效胰岛素类似物还是短效胰岛素类似物,治疗2型糖尿病都不具有经济性。该研究结论显示,IDet治疗2型糖尿病是劣势方案,从CEAC上看IDet对比于NPH更经济的概率仅为10.8%;IGlar与NPH比较得到的ICER大于阈值,且治疗2型糖尿病更经济的概率仅为25.1%;IAsp治疗的ICER均值虽然没有超过阈值,但其更经济的概率仅为52.3%;在关于ILis和NPH的成本-效果分析中,其得到的ICER超过阈值,其更经济的概率仅为46.3%。以上结果都表明胰岛素类似物在治疗2型糖尿病方面都不具有

经济性,导致其结论与其他研究不同的原因如上所述。

在一项来自中国的研究中,穆攀伟等^[14]对IGlar与NPH进行了最小成本分析,共分为2种情况:第1种情况比较了新患2型糖尿病的患者;第2种情况比较了口服降糖药无效的2型糖尿病患者。在这2种情况下,IGlar组的总成本都低于NPH组。这个结果同样存在偏倚,因为在2种情况下都发现IGlar组患者平均住院时间显著低于NPH组($P<0.01$);而日均治疗成本则正好相反,IGlar组显著高于NPH组($P<0.01$)。在本项研究中,IGlar组和NPH组研究时限的不同是导致研究期间总成本差异的重要原因,而在各国的药物经济学评价指南中均要求试验组和对照组的研究时限应当一致。

表3 胰岛素类似物与胰岛素治疗1型糖尿病的经济学评价

Tab 3 Economic evaluation of insulin analog vs. insulin for type I diabetes

| 编号 | 作者、发表年份及参考文献 | 试验组 | 增量成本 | 增量效果/LE | 增量效果/QALY | ICER/LE | ICER/QALY | 阈值 |
|----|------------------------------------|-------|---|---------|---|--|--|--|
| 1 | Palmer AJ等(2004) ^[4] | IDet | £ 1 707 | 0.08 | 0.09 | £ 22 474 | £ 19 285 | £ 35 000 |
| 2 | Tunis SL等(2009) ^[5] | IDet | CAN \$ 11 606 | 0.049 | 0.475 | | CAN \$ 24 389 | CAN \$ 50 000 |
| 3 | Valentine WJ等(2012) ^[6] | IDet | €238.72(丹麦) €238.72(瑞典) €308.51(芬兰) €223.01(荷兰) | | 0.019 | | €12 644(丹麦) €12 612(瑞典) €16 568(芬兰) €12 216(荷兰) | € 30 403(丹麦) € 27 444(瑞典) € 31 944(芬兰) € 34 623(荷兰) |
| 4 | Valentine WJ等(2011) ^[7] | IDet | SEK \$ 26 144(第三方付费) SEK \$ -80 133(全社会角度) | 0.14 | 0.53 | SEK \$ 190 208(第三方付费角度) 优势方案(全社会角度) | SEK \$ 49 757(第三方付费角度) 优势方案(全社会角度) | 原文未提及 |
| 5 | Valentine WJ等(2006) ^[8] | IDet | US \$ 10 451 | 0.168 | 0.698 | | US \$ 14 974 | US \$ 25 000 |
| 6 | Cameron CG等(2009) ^[9] | IDet | CAN \$ 4 344 | | 0.011 | | CAN \$ 387 729 | CAN \$ 50 000(推断) |
| 7 | Grima DT等(2007) ^[10] | IGlar | CAN \$ 1 938 | 0.075 | 0.067 | CAN \$ 18 661 | CAN \$ 20 799 | CAN \$ 50 000 |
| 8 | McEwan P等(2007) ^[11] | IGlar | £ 1 097.4(情况1) £ 1 080.1(情况2) £ 1 043.2(情况3) £ 1 371.2(情况4) £ 1 096.27(情况5) | | 0.12(情况1) 0.12(情况2) 0.14(情况3) 0.14(情况4) 0.34(情况5) | | £ 8 807.3(情况1) £ 8 667.9(情况2) £ 7 391.1(情况3) £ 9 767.46(情况4) £ 3 189.44(情况5) | £ 20 000 |
| 9 | Pfohl M等(2012) ^[12] | IGlar | €-5 246 | 0.196 | 0.396 | 优势方案 | 优势方案 | |
| 10 | Cameron CG等(2009) ^[9] | IGlar | CAN \$ 3 423 | | 0.039 | | CAN \$ 87 932 | CAN \$ 50 000(推断) |
| 11 | Cameron CG等(2009) ^[9] | IAsp | CAN \$ -620 | | 0.055 | | 优势方案 | CAN \$ 50 000(推断) |
| 12 | Cameron CG等(2009) ^[9] | ILis | CAN \$ 182 | | 0.006 | | CAN \$ 28 966 | CAN \$ 50 000(推断) |

表4 胰岛素类似物与胰岛素治疗2型糖尿病的经济学评价

Tab 4 Economic evaluation of insulin analog vs. insulin for type II diabetes

| 编号 | 作者、发表年份及参考文献 | 试验组 | 增量成本 | 增量效果/LE | 增量效果/QALY | ICER/LE | ICER/QALY | 阈值 |
|----|-------------------------------------|-------|--|---------|--|---------------|---|----------------------|
| 1 | Valentine WJ等(2007) ^[15] | IDet | US \$ 2 824 | 0.231 | 0.45 | | US \$ 6 269 | US \$ 50 000 |
| 2 | Tunis SL等(2009) ^[5] | IDet | CAN \$ 5 689 | 0.04 | 0.305 | | CAN \$ 18 677 | CAN \$ 50 000 |
| 3 | Cameron CG等(2009) ^[9] | IDet | CAN \$ 6 251 | | -0.034 | | 劣势方案 | CAN \$ 50 000(推断) |
| 4 | Grima DT等(2007) ^[10] | IGlar | CAN \$ 1 992 | 0.248 | 0.231 | CAN \$ 8 041 | CAN \$ 8 618 | CAN \$ 50 000 |
| 5 | Brändle M等(2011) ^[16] | IGlar | CHF \$ 2 578 | 0.05 | 0.098 | CHF \$ 51 100 | CHF \$ 26 271 | CHF \$ 60 000 |
| 6 | Brändle M等(2007) ^[17] | IGlar | 悲观情况: (1)10%基础血糖:CHF \$ 1 532 (2)9%基础血糖:CHF \$ 1 685 (3)8%基础血糖:CHF \$ 1 887 乐观情况: (1)10%基础血糖:CHF \$ -95 (2)9%基础血糖:CHF \$ 350 (3)8%基础血糖:CHF \$ 734 | | 悲观情况: (1)10%基础血糖:0.038 (2)9%基础血糖:0.037 (3)8%基础血糖:0.038 乐观情况: (1)10%基础血糖:0.123 (2)9%基础血糖:0.123 (3)8%基础血糖:0.128 | | 悲观情况: (1)10%基础血糖:CHF \$ 40 441 (2)9%基础血糖:CHF \$ 45 701 (3)8%基础血糖:CHF \$ 49 468 乐观情况: (1)10%基础血糖:优势方案 (2)9%基础血糖:CHF \$ 2 853 (3)8%基础血糖:CHF \$ 5 711 | CHF \$ 65 000~68 000 |
| 7 | Cameron CG等(2009) ^[9] | IGlar | CAN \$ 4 945 | | 0.008 | | CAN \$ 642 994 | CAN \$ 50 000(推断) |
| 8 | Cameron CG等(2009) ^[9] | IAsp | CAN \$ 333 | | 0.015 | | CAN \$ 22 488 | CAN \$ 50 000(推断) |
| 9 | 吴晶等(2010) ^[18] | IAsp | ¥ -4 485 | 0.374 | 0.654 | 优势方案 | 优势方案 | 原文未提及 |
| 10 | Cameron CG等(2009) ^[9] | ILis | CAN \$ 784 | | 0.006 | | CAN \$ 130 865 | CAN \$ 50 000 |

3 各国相关卫生技术评估机构和相关指南的意见

3.1 加拿大

加拿大药品与卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)在2007年组织发表的卫生技术评估(Health Technology Assessment, HTA)^[20]中,对长效胰岛素类似物和短效胰岛素类似物分别与NPH进行了经济学比较。在长效胰岛素类似物与人胰岛素经济学评价的HTA中,研究者纳入了3项已经公开发表的经济学评价文献(2项研究中的胰岛素类似物是IGlar,1项研究是IDet),这3项研究结果都认为长效胰岛素类似物更经济。但是,HTA报告指出纳入的研究都存在一定的局限性,所以不能根据已有研究判断胰岛素类似物更经济。HTA报告结论持保留态度,认为需要更多更高质量的、时间跨度更长(1年以上)的研究来比较长效胰岛素类似物与人胰岛素的经济性。

同样,在评估短效胰岛素类似物与人胰岛素的经济性时,HTA报告纳入了5项关于ILis或双相ILis与NPH比较的经济学研究^[21],这5项研究结果都更倾向于ILis或双相ILis。但是,HTA报告指出这5项研究的不足:1)5项研究都由生产胰岛素类似物的制药企业赞助,作者中至少有1人是其公司的员工;2)成本比较分析中所用方法不当,研究所用的倾向得分匹配法(propensity score method)存在缺点,不能控制被排除在倾向得分以外的协变量的影响;3)成本比较分析中研究时间过短(12个月),结果可能因为时间范围而改变;4)成本-效益分析中不同研究之间所用的临床成本资料来源差别很大;5)研究样本不同,有1项研究是基于一般人获得的人均支付意愿(WTP)值,另外2项研究是基于患者群获得的WTP值;6)缺少关于患者生命质量和死亡率的数据。因为纳入的研究存在上述的种种不足,所以HTA报告认为需要高质量的长期研究来证明短效胰岛素类似物与胰岛素的经济性。

CADTH下属机构之一的COMPUS,2009年发表了关于胰岛素类似物与人胰岛素在治疗糖尿病方面的用药指导报告^[22]。报告中应用糖尿病模型进行了药物经济学实证分析,比较了长效及短效胰岛素类似物与NPH的经济性,也就是Cameron CG^[9]的研究。最后报告认为,在治疗1型糖尿病方面,NPH优于长效胰岛素类似物,应该作为临床首选;NPH和短效胰岛素类似物在临床用药选择上两者都可以;在治疗2型糖尿病方面,NPH优于长效及短效胰岛素类似物,应该首先应用于临床。

3.2 英国

由英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)2002年所发布的关于IGlar临床用药的技术指南(Technology Assessment Guidance, TAG)^[23]中指出,在2型糖尿病治疗过程中不应该使用IGlar,除非存在特殊状况,比如专业的医师建议或者生活被反复出现的低血糖所困扰。指南中提到了由制药企业提供的3个关于IGlar的经济学评估报告中的ICER值被低估了至少10倍以上。其研究中所用的部分数据有偏差,与公开发表的其他临床资料不同。另外,研究的敏感性分析中低血糖发生的风险对结果是最敏感的,这些都更有利于得出IGlar经济性更好这

个结论。而评估组应用自己的模型重新进行了分析,得到的结果要远大于文献的结果,不支持IGlar更经济的结论。

NICE 2002年发表的临床指南(CG66^[24])中指出,NPH应该作为治疗2型糖尿病的一线药物,胰岛素类似物不具有明确的经济学优势。而后2009年在临床指南CG87^[25]中对长效胰岛素类似物(IGlar、IDet)与NPH在治疗2型糖尿病方面进行了经济学评价。评估组根据查阅已有的经济学评价发现,研究结论都认为长效胰岛素类似物更经济。但是,评估组自己根据英国前瞻糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)模型进行了实证经济学评价,数据来源于CG66,结果发现无论在男性还是女性患者中,ICER都远大于公认的阈值,长效胰岛素类似物不经济。综上所述,认为无论从经济性还是安全性角度来看NPH都应该成为治疗2型糖尿病的首选。NICE于2010年又发表了关于胰岛素类似物与胰岛素在治疗2型糖尿病中经济学评价的HTA报告^[26],报告结论与之前的报告结论相同,认为胰岛素类似物与胰岛素相比并不具有明显经济学优势,NPH应该成为治疗2型糖尿病的一线药物。

3.3 德国

德国治疗评价机构保健服务质量研究所(Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)2006年发表了关于短效胰岛素类似物(IAsp、ILis)与传统人胰岛素在治疗2型糖尿病方面效果评价的报告^[27]。报告纳入了公开发表或未发表的一手临床研究资料以及系统评价、Meta分析、HTA等二手研究报告资料,比较了在糖尿病并发症及死亡率、低血糖、血糖浓度、生命质量和治疗满意程度以及其他副作用等方面短效胰岛素类似物与传统人胰岛素的效果。最后报告认为在治疗2型糖尿病方面,还没有强有力的证据证明短效胰岛素类似物相比于传统人胰岛素更有效,其长期治疗效果还有待继续观察。

3.4 澳大利亚

澳大利亚药品报销咨询委员会(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)2006年批准IGlar作为无限制治疗药物(即作为治疗1型和2型糖尿病药物均可进入药品福利计划)进入药品福利计划(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)^[28],进入此药品福利计划后药品费用将由澳大利亚政府支付。之前由制药企业提交的4次申请计划均被驳回,在第5次申请中PBAC认为由制药企业提交的经济学评价报告中IGlar相比于NPH的ICER还是不能接受,之后制药企业降低了IGlar的价格此项申请才被批准。同年,PBAC批准了IDet作为治疗1型糖尿病的限制治疗药物进入PBS^[29],而后2007年批准IDet作为无限制治疗糖尿病药物进入PBS^[30]。

从以上各国公立卫生机构的报告中可以看出,加拿大卫生机构CADTH对于胰岛素类似物的经济性持谨慎怀疑态度,认为目前的研究不足以证明胰岛素类似物是否比人胰岛素更具有经济性,因此无论在1型还是2型糖尿病治疗中NPH都应该成为首选;同样英国卫生机构NICE对于胰岛素类似物的经济性也持怀疑态度,尤其明确指出了胰岛素类似物在治疗2型

糖尿病方面不经济,用药指南认为NPH应该成为治疗2型糖尿病的一线药物;德国卫生机构IQWiG的报告指出在治疗2型糖尿病方面短效胰岛素类似物并没有比传统人胰岛素的临床效果更好,因此不具有经济学优势;澳大利亚卫生机构PBAC认为由制药企业所提供的经济学评价报告中的ICER大于可接受的范围,在制药企业降低药品价格后才接受胰岛素类似物进入PBS。综上所述,各国公立卫生机构对胰岛素类似物的经济性都持谨慎怀疑态度,尤其在治疗2型糖尿病方面加拿大和英国公立卫生机构都持否定态度。

4 讨论

在上述各项实证研究^[4-19]中,大部分的研究结论都认为胰岛素类似物比人胰岛素治疗糖尿病更加经济,只有Cameron CG^[9]的研究认为使用胰岛素类似物是不经济的,尤其是使用长效胰岛素类似物治疗2型糖尿病,导致其结论与其他研究不同的原因如前所述。同时,我们也应该注意到以上的实证研究都存在着一定的限制性:(1)结果可能受到赞助商影响,大部分结果有利于胰岛素类似物的研究都是由生产相应胰岛素类似物的制药企业所赞助的;(2)模型本身假设条件的限制,大部分研究都是基于短期RCT资料而运用模型进行研究得到结果,所以结果可能会和真实治疗情况有所偏差;(3)部分基础临床试验资料来源不可靠,一部分研究所用临床资料是由制药企业所提供的,因此数据可能失真;(4)RCT研究时间范围短,所有的研究都是基于12个月以内的RCT数据得到的结果,但是糖尿病是一种慢性终身疾病,1型糖尿病和部分2型糖尿病患者需要终身注射胰岛素,RCT研究时间过短可能会造成结果偏差;(5)研究者更倾向于发表与自己先前研究相同的结论,从以上研究可以看到部分研究者分别在不同国家进行了研究,且最终结论都相同;(6)研究者和杂志社更倾向于发表阳性结果等,因此不能仅从以上研究就得出胰岛素类似物与人胰岛素谁更具有经济性的结论。综合以上各项实证研究^[4-19]和各国卫生机构发表的HTA和TAG等^[20-30]我们可以看出,虽然实证研究更倾向于发表对胰岛素类似物有利的结果,但公立卫生研究机构仍然对于胰岛素类似物持怀疑保留态度。

在上述发达国家中,均实现了统一的全民医疗保险计划,CADTH、NICE、IQWiG和PBAC都扮演着政府卫生决策专家智囊团的重要角色。他们为本国医疗保险计划应当优先支付哪些医疗服务和药物提供专业评估,提高了这些国家有限卫生资源的使用效率。我国是位居世界第二的糖尿病大国,糖尿病患者每年消费巨额的相关医疗服务和药物,对这些服务和药物的经济性进行科学评估尤其重要。然而,在医药卫生体制改革的目前阶段,我国的医疗保险主要由城镇职工基本医疗保险、城镇居民医疗保险和新型农村合作医疗三大保险制度构成,而且实行的是市(县)级统筹,没有全国统一。医保目录的遴选和更新过程中,也没有类似上述机构的强大的药物经济学专家智囊团的科学评估,这是下一步医改中急需改变的现状。在目前没有类似机构成立的情况下,决策者在进行相关决策时,在考虑相关药品各国价格差异的基础上,这些发达国家的权威卫生机构作出的结论应当成为最主要的参考

依据。

在检索文献中也发现,我国开展的胰岛素类似物与人胰岛素经济性评价的研究数量很少,而且还存在着一些偏倚。证据数量少和质量不高使得目前还很难对该问题下一个可靠的结论。因此,非常有必要组织国内权威专家科学系统地开展胰岛素类似物与人胰岛素在1型和2型糖尿病治疗中的经济性评价,为我国的医保、定价等相关卫生政策提供坚实的证据支持。

5 结语

目前国际上还没有达成对胰岛素类似物治疗糖尿病经济性的统一认识。基于现有的研究还无法确定胰岛素类似物比人胰岛素经济性更好,各发达国家在制订医保报销政策时对胰岛素类似物的推荐也采取了更加谨慎的态度。因此,在整体经济水平还不发达的中国,国人在面对糖尿病的疾病管理和治疗时也应根据国情、根据个人的疾病情况以及经济能力选择更加适合的药品。希望未来会开展更多、更高质量基于我国实际情况的关于胰岛素类似物与人胰岛素经济学评价研究,以进一步为政府进行医疗资源配置决策提供明确的证据。

参考文献

- [1] Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2011, 11(6):641.
- [2] 李洪超,徐菲,王藩.双时相门冬胰岛素联用二甲双胍治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(21):2163.
- [3] 牟岚,马敬东.基础胰岛素的临床效果及药物经济学评价综述[J]. *药品评价*, 2013, 10(3):16.
- [4] Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(11):1729.
- [5] Tunis SL, Minshall ME, Conner C, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(5):1273.
- [6] Valentine WJ, Jendle J, Saraheimo M, et al. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(3):303.
- [7] Valentine WJ, Aagren M, Haglund M, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden[J]. *Scand J Public Health*, 2011, 39(1):79.

- [8] Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM, *et al.* Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH[J]. *Adv Ther*, 2006, 23(2): 191.
- [9] Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus[J]. *CMAJ*, 2009, 180(4): 400.
- [10] Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost-effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada[J]. *Pharmacoeconomics*, 2007, 25(3):253.
- [11] McEwan P, Poole CD, Tetlow T, *et al.* Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(Suppl 1):7.
- [12] Pfohl M, Schädlich PK, Dippel FW, *et al.* Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(Suppl 2):14.
- [13] Davey P, Grainger D, MacMillan J, *et al.* Economic evaluation of insulin lispro versus neutral (regular) insulin therapy using a willingness-to-pay approach[J]. *Pharmacoeconomics*, 1998, 13(3):347.
- [14] 穆攀伟,张国超,翁滔华,等.住院糖尿病患者使用甘精胰岛素和NPH控制血糖达标的最小成本分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(4):315.
- [15] Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, *et al.* Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States[J]. *Adv Ther*, 2007, 24(2):273.
- [16] Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(3):217.
- [17] Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compared with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the diabetes mellitus model in patients with type 2 diabetes in Switzerland[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007, 45(4):203.
- [18] 吴晶,郑亚明.中国2型糖尿病患者应用双时相冬胰岛素30与预混人胰岛素的成本-效用分析[J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(14):1116.
- [19] 罗蓓,梁勇前.2种预混胰岛素治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J]. *今日药学*, 2010, 20(4):54.
- [20] Tran K, Banerjee S, Li H, *et al.* Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology report number 92] [R]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007.
- [21] Banerjee S, Tran K, Li H, *et al.* Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology report number 92] [R]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007.
- [22] Dolovich L, Evans M, Allen M, *et al.* Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of insulin analogues[R]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.
- [23] Adam J, Akehurst RL, Angris S, *et al.* Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine [Technology Appraisal Guidance No. 53] [R]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2002.
- [24] Mant J, Bakhshi L, Bannister M, *et al.* National collaborating centre for chronic conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update) [R]. London: Royal College of Physicians, 2008.
- [25] Waugh N, Cummins E, Royle P, *et al.* Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes [R]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
- [26] Waugh N, Cummins E, Royle P, *et al.* Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation[R]. London: National Institute for Health Research, 2010.
- [27] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Evaluation of the beneficial and harmful effects of rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2[R]. Cologne: Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2005.
- [28] Australian Government Department of Health and Ageing. Public Summary Document by product[EB/OL]. (2006-06-30)[2013-04-27]. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-insulinglargine-mar06>.
- [29] Australian Government Department of Health and Ageing. Public summary document by product[EB/OL]. (2006-06-30)[2013-04-27]. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-insulindetemir-mar06>.
- [30] Australian Government Department of Health and Ageing. Public summary document by product[EB/OL]. (2008-02-29)[2013-04-27]. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-insulin-detemir-nov07>.

(收稿日期:2013-09-16 修回日期:2013-10-03)