

· 药物评价 · 论著 ·

## 德谷胰岛素在中国 2 型糖尿病起始胰岛素治疗中的短期成本-效用分析

倪冰玉<sup>1</sup>, 魏国旭<sup>1</sup>, 朱贺<sup>2</sup>, 韩晟<sup>1,2\*</sup>

(1. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2. 北京大学 医药管理国际研究中心, 北京 100191)

**【摘要】目的:** 评价德谷胰岛素和甘精胰岛素 ( $100 \text{ u} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 在接受基础胰岛素起始治疗的中国 2 型糖尿病患者中的短期成本-效用。**方法:** 应用短期成本-效用 DOSE 模型, 基于中国基础胰岛素临床观察性登记研究中患者低血糖发生率以及公开发表的数据, 对比德谷胰岛素和甘精胰岛素短期 (1 年) 的健康结果和经济成本差异。**结果:** 与甘精胰岛素相比, 德谷胰岛素治疗使每人每年增加 0.02 质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY), 直接医疗成本总费用每人每年节省 984.36 元、治疗药费节省 812.12 元、严重低血糖治疗费用降低 87.52 元、自我血糖监测费用降低 84.64 元。敏感性分析进一步验证了结果的稳健性。**结论:** 在中国 2 型糖尿病起始胰岛素治疗中, 与甘精胰岛素相比, 德谷胰岛素是成本更低、效用更高的优势方案。

**【关键词】** 德谷胰岛素; 糖尿病; 成本-效用分析; 质量调整生命年

**【中图分类号】** R977.15; R956

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0008-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.003

### A short-term cost-utility analysis of insulin degludec in type 2 diabetes mellitus patients with initiation insulin therapy in China

NI Bing-yu<sup>1</sup>, WEI Guo-xu<sup>1</sup>, ZHU He<sup>2</sup>, HAN Sheng<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

**【Abstract】 Objective:** To estimate the short-term cost-utility of insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar  $100 \text{ u} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) in patients with type 2 diabetes mellitus receiving initiation insulin in China. **Methods:** Based on the incidence of hypoglycemia and published data in the Chinese basic insulin clinical observational registration researchs, the short-term cost-utility DOSE model was used to compare short-term (1-year) health outcomes and economic costs between IDeg and IGlar. **Results:** Compared with IGlar, IDeg treatment increased the quality adjusted life year (QALY) by 0.02 per person per year, saved 984.36 yuan per person per year in total direct medical cost, 812.12 yuan in treatment cost, 87.52 yuan in severe hypoglycemia treatment cost and 84.64 yuan in self-monitoring cost. Sensitivity analysis further verifies the robustness of the results. **Conclusion:** Compared with IGlar, IDeg is cheaper and more effective for the type 2 diabetes mellitus patients with initial insulin therapy in China.

**【Key words】** insulin degludec; diabetes; cost-utility analysis; quality adjusted life year

糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 其患病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。中国是世界上糖尿病患者最多的国家, 据估计, 我国成年人糖尿病患病率为 10.9%<sup>[2]</sup>, 患者数占全球总患者数的 1/3<sup>[3]</sup>。糖尿病会引发多种并发症, 造成患者神经、眼、肾脏、心脏等组织器官的病变, 极大危害患者健康, 并

为患者家庭带来沉重的经济负担。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 估计, 2005—2015 年中国由糖尿病及相关心血管疾病导致的经济损失达 5577 亿美元<sup>[4]</sup>。目前, 2 型糖尿病患者是我国最主要的患病人群, 占总患病人数 的 90.0% 以上。口服降糖药以及胰岛素治疗是临

[收稿日期] 2019-04-04

[作者简介] 倪冰玉, 女, 硕士在读; 研究方向: 药物政策和药物经济学; Tel: 18811761266; E-mail: 18811761266@163.com

[通信作者] \*韩晟, 男, 博士, 研究员; 研究方向: 药物经济学和药品费用分析; Tel: (010)82805019; E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

床针对 2 型糖尿病的主要药物治疗手段, 而随着患者病情进展, 后者是降低血糖更有效的治疗方案<sup>[5]</sup>。甘精胰岛素是目前临床常用的长效胰岛素类似物, 德谷胰岛素是一种新型超长效胰岛素类似物, 其作用时间长达 42 h<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在评价德谷胰岛素和甘精胰岛素 ( $100 \text{ u} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 在中国 2 型糖尿病患者基础胰岛素起始治疗的短期成本-效用, 以期为患者临床用药和决策者配置卫生资源提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究的研究对象为接受基础胰岛素起始治疗的中国 2 型糖尿病患者, 按照基础胰岛素的不同分为德谷胰岛素组和甘精胰岛素 ( $100 \text{ u} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 组。

### 1.2 方法

**1.2.1 模型介绍** 研究利用已经公开发表的基于 excel 的短期成本效用 DOSE 模型, 对比德谷胰岛素和甘精胰岛素在健康结果和经济成本之间的差异。DOSE 模型依据美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 与欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 发布的目标治疗药效试验 (treat-to-target efficacy trials) 进行短期建模。该试验要求患者达到相似的糖化血红蛋白 ( $\text{HbA}_{1c}$ ) 水平, 因此本模型在患者的血糖控制方面没有明显差异。因此, 本研究收集直接医疗成本, 以质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY) 作为效用指标, 基于成本和健康产出等数据, 模拟不同治疗方案的短期临床和经济结果<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 数据来源** 患者低血糖事件年发生率数据来自 Ji 等<sup>[9]</sup>开展的一项中国基础胰岛素临床观察性登记研究 (NCT01859598), 甘精胰岛素日间非严重低血糖每 100 人年发生率为 118.16 次, 夜间非严重低血糖每 100 人年发生率为 38.67 次, 严重低血糖每 100 人年发生率为 2.93 次。德谷胰岛素和甘精胰岛素低血糖发生率的率比 (rate ratio) 来自 Vora 等<sup>[10]</sup>发表的一篇有关德谷胰岛素和甘精胰岛素在 1 型与 2 型糖尿病患者中 III 期临床试验效果比较的 Meta 分析, 德谷胰岛素日间非严重低

血糖发生率、夜间非严重低血糖发生率和严重低血糖发生率, 与对照组甘精胰岛素的率比分别为 1、0.64 和 0.14。胰岛素平均剂量来自 Onishi 等<sup>[11]</sup>开展的一项亚洲 2 型糖尿病患者德谷胰岛素和甘精胰岛素效果比较的随机对照临床试验 (NCT01059799), 甘精胰岛素剂量为每天 24 u, 德谷胰岛素与甘精胰岛素的剂量比值为 0.8。患者自我血糖监测 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) 频率以及低血糖负效用来自 Evans 等公开发表的文献<sup>[12-13]</sup>。甘精胰岛素与德谷胰岛素患者自我血糖监测频率分别为每周 7 次和 2 次。2 种胰岛素的低血糖负效用相同, 日间非严重低血糖负效用为  $-0.0041$ , 夜间非严重低血糖负效用为  $-0.0067$ , 严重低血糖负效用  $-0.0565$ 。研究仅考虑直接医疗成本, 主要包括基础胰岛素成本、针头费用、自我血糖监测成本以及严重低血糖成本。成本均来自于中国本地公开数据, 采用中国省级招标平均价格 (截至 2019 年第一季度)。

**1.2.3 贴现率与研究时限** 本研究模拟德谷胰岛素和甘精胰岛素的短期成本和治疗效果, 将研究时限设为 1 年, 成本和效用的贴现率设为 0。

**1.2.4 敏感度分析** 研究采用了敏感度分析考察结果的稳健性。在单因素敏感性分析中, 考察当 SMBG 和胰岛素针头费用不纳入计算, 以及德谷胰岛素比甘精胰岛素剂量从节省 20% 下调至节省 10% 时等情况下的影响。在概率敏感性分析中, 采用蒙特卡洛模拟进行 1000 次迭代, 考察所有参数在各自分布中变动时, 基础分析结果的变化情况。

## 2 结果

### 2.1 德谷胰岛素和甘精胰岛素的增量成本-效果比

与甘精胰岛素治疗效果 (每人每年 0.81 QALY) 相比, 德谷胰岛素 (每人每年 0.83 QALY) 使 QALY 每人每年增加 0.02。德谷胰岛素组的直接医疗成本总费用 (每人每年 4717.88 元) 比甘精胰岛素 (每人每年 5702.23 元) 低 984.35 元。

### 2.2 德谷胰岛素和甘精胰岛素的直接医疗成本比较

研究对 2 种胰岛素的直接医疗成本进行进一步的分析比较。数据显示, 德谷胰岛素的基础胰岛素成本 (每人每年 4581.59 元) 比甘精胰岛素 (每人

每年 5393.71 元) 低 812.12 元 (节省 15.06%)。同时, 德谷胰岛素组严重低血糖治疗费用 (每人每年 14.25 元) 比甘精胰岛素 (每人每年 101.77 元) 低 87.52 元 (节省 86.00%)。德谷胰岛素组患者自我血糖监测费用 (每人每年 33.86 元) 比甘精胰岛素 (每人每年 118.50 元) 低 84.64 元 (节省 71.43%), 详见表 1。

表 1 甘精胰岛素与德谷胰岛素的直接医疗成本比较(元)

项目	德谷胰岛素	甘精胰岛素	差值
基础胰岛素成本	4581.59	5393.71	-812.12
针头费用	87.29	87.28	0.01
自我血糖监测	33.86	118.50	-84.64

德谷胰岛素 (笔芯) 与不同注射装置甘精胰岛素和重组甘精胰岛素 (笔芯) 费用做比较, 结果均为成本节约, 详见表 2。

表 2 德谷胰岛素与不同注射装置甘精胰岛素(笔芯)和重组甘精胰岛素(笔芯)ICER 比较

项目	药品年费用(元)	QALY	直接医疗总成本(元)	ICER
与甘精胰岛素比较				
德谷胰岛素	4289.40	0.8349	4425.68	
甘精胰岛素	4908.15	0.8116	5216.68	
差值	-618.75	0.0233	-791.00	成本节约
与第一种重组甘精胰岛素对比				
德谷胰岛素	4289.40	0.8349	4425.68	
重组甘精胰岛素	4285.87	0.8116	4594.39	
差值	3.53	0.0233	-168.71	成本节约
与第二种重组甘精胰岛素对比				
德谷胰岛素	4289.40	0.8349	4425.68	
重组甘精胰岛素	4250.81	0.8116	4559.33	
差值	38.59	0.0233	-133.65	成本节约

注: ICER: 增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER); QALY: 质量调整生命年

表 3 德谷胰岛素与甘精胰岛素单因素敏感度分析

项目	与甘精胰岛素相比的 QALY 差值	与甘精胰岛素直接医疗总成本差值(元)	德谷胰岛素药费(元)	甘精胰岛素药费(元)	药费差值(元)	ICER
2 种胰岛素价格相同时	0.0232	-1250.37	4315.58	5393.71	-1078.13	成本节约
SMBG 和胰岛素针头费用不纳入计算	0.0232	-899.63	4581.59	5393.71	-812.12	成本节约
德谷胰岛素剂量比甘精胰岛素剂量节省 10%	0.0232	-411.66	5154.29	5393.71	-239.42	成本节约
低血糖医疗成本按每次 5561 元计	0.0232	-1036.95	4581.59	5393.71	-812.12	成本节约

注: ICER: 增量成本效果比; QALY: 质量调整生命年; SMBG: 自我血糖监测

### 2.3 单因素敏感度分析

单因素敏感度分析与成本-效用分析结果一致, 即德谷胰岛素是具有成本优势的治疗方案。即便德谷胰岛素与甘精胰岛素价格一致, SMBG 和胰岛素针头费用不纳入计算, 德谷胰岛素比甘精胰岛素剂量从节省 20% 下调至节省 10%, 或者发生 1 次严重低血糖医疗成本按 5561 元计<sup>[14]</sup>, 德谷胰岛素仍然比甘精胰岛素节约医疗成本, 4 种情况下直接医疗成本总费用每人每年分别节省 1250.37、899.63、411.66 和 1036.95 元, 详见表 3。

### 2.4 概率敏感度分析

概率敏感度分析结果同样显示, 德谷胰岛素治疗使 QALY 增加的同时可以降低治疗成本。与甘精胰岛素相比, 德谷胰岛素始终为成本更低、效果更好的绝对优势方案。增量成本-效用散点图见图 1。

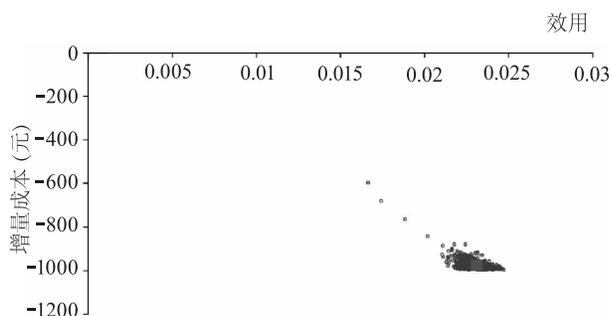


图1 德谷胰岛素与甘精胰岛素概率敏感性分析结果:增量成本-效用散点图

### 3 讨论

研究通过模拟短期 DOSE 模型,评估德谷胰岛素和甘精胰岛素在接受基础胰岛素起始治疗的中国 2 型糖尿病患者中的经济性。结果显示,相比于甘精胰岛素,德谷胰岛素是成本更低、效用更高的绝对优势方案。本研究结果与国际上的一些相关研究结果一致。Evans 等<sup>[15]</sup>基于英国卫生系统角度进行分析,发现在接受基础胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中,德谷胰岛素比甘精胰岛素每人每年节省 32 英镑,效果增加每人每年 0.0074 QALY,是具备成本优势的方案。Pollock 等<sup>[16]</sup>基于丹麦卫生支付者的角度,发现与甘精胰岛素相比,德谷胰岛素可以使接受基础胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者的成本节省 139 丹麦克朗,效果增加了 0.0085 QALY,是节约成本且效果更好的优势方案。

德谷胰岛素的直接医疗成本较低,主要原因是其药品成本较低。与甘精胰岛素相比,德谷胰岛素的日剂量相对节省,从而使采用德谷胰岛素进行基础治疗的 2 型糖尿病患者的治疗药费以及直接医疗成本发生下降。此外,与甘精胰岛素相比,使用德谷胰岛素进行治疗可以显著减少发生严重低血糖事件的次数<sup>[15]</sup>,从而降低严重低血糖治疗费用,进而降低使用德谷胰岛素进行治疗的总体直接医疗成本。

单因素敏感性分析和概率敏感性分析的结果均验证了结果的稳健性,即德谷胰岛素的成本更低、效用更高。目前,临床上胰岛素治疗方案日益增加,突显了基于治疗效果和经济成本进行决策的重要性。卫生决策者需要选择成本效果较好的治疗方案,从而有效控制患者血糖水平,降低患者医疗费用,在卫生资源有限的情况下实现健康结果的

最大化。

本研究是在中国背景下,首次采用 DOSE 模型评估德谷胰岛素和甘精胰岛素在接受基础胰岛素起始治疗的中国 2 型糖尿病患者中的短期成本效用,对临床用药具有一定指导意义。但是,研究也存在一些不足之处。首先,本研究只考虑了糖尿病的部分直接医疗成本,还有一部分费用没有纳入分析,如口服降糖药、其他并发症的治疗费用以及患者的间接医疗成本等。其次,研究所采用模型时限为 1 年,时间跨度短,对于德谷胰岛素的长期经济与健康效果无法提供证据支持。今后可以开展相关随机临床试验,进一步对本研究结果进行验证。

综上,在中国 2 型糖尿病起始胰岛素治疗患者中,相比于甘精胰岛素,德谷胰岛素是成本更低、效用更高的优势方案。

### 【参考文献】

- [1] 侯清涛,李芸,李舍予,等.全球糖尿病疾病负担现状[J].中国糖尿病杂志,2016,24(1):92-96.
- [2] Wang L,Gao P,Zhang M,et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA,2017,317(24):2515-2523.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2014.
- [4] 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].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.
- [5] 梁峰,胡大一,沈珠军.2014 美国糖尿病指南:糖尿病诊疗标准[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(6):1182-1190.
- [6] Heller S,Buse J,Fisher M,et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial [J]. Lancet, 2012, 379 (9825): 1489-1497.
- [7] 官海静,岳晓萌,吴久鸿.德谷胰岛素治疗 1 型和 2 型糖尿病的药物治疗经济学评价[J].中国药房,2016,27(29):4041-4046.
- [8] Ericsson Å,Pollock R F,Hunt B,et al. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden[J]. J Med Econ,2013,16(12):1442-1452.
- [9] Ji L,Zhang P,Weng J,et al. Observational registry of basal insulin treatment (ORBIT) in patients with type 2 diabetes uncontrolled by oral hypoglycemic agents in China: study design and baseline characteristics [J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17(10):735-744.

(下转第 22 页)

- [19] Zhang Y W. Antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis isolated from community-acquired respiratory tract infections in China; results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2016, 5: 36-41.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (4): 253-279.
- [21] Cecchini J, Tuffet S, Sonnevile R, et al. Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72 (5): 1502-1509.
- [22] Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with  $\beta$ -lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46 (3): 242-248.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41 (4): 255-280.
- [24] Ye F, He L X, Cai B Q, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126 (12): 2207-2214.
- [25] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗论坛专家组. “慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗指南”中急性加重抗菌治疗的地位 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (9): 712-714.
- [26] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37 (14): 1041-1057.
- [27] Velayutham B V, Allaudeen I S, Sivaramakrishnan G N, et al. Sputum culture conversion with moxifloxacin-containing regimens in the treatment of patients with newly diagnosed sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59 (10): 142-149.
- [28] 刘宇红, 杜建, 高微微, 等. 含链霉素或左氧氟沙星方案治疗复治肺结核患者的近期疗效及安全性 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37 (5): 487-493.
- [29] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南 (2015) [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37 (5): 421-469.
- [30] Falzon D, Schünemann H J, Harausz E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [J]. Eur Respir J, 2017, 49 (3). DOI: 10.1183/13993003.02308-2016.
- [31] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [M]. Geneva: WHO, 2014.
- [32] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编 [G]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 15-18.
- [33] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (8): 572-580.
- [34] 美国 FDA 网站. 美国警示氟喹诺酮类抗生素的主动脉瘤破裂或夹层风险 [J]. 中国医药导刊, 2019, 21 (21): 80-83.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第 11 页)

- [10] Vora J, Christensen T, Rana A, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials [J]. Diabetes Ther, 2014, 5 (2): 435-446.
- [11] Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo S J, et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial [J]. J Diabetes Investig, 2013, 4 (6): 605-612.
- [12] Evans M, Wolden M, Gundgaard J, et al. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin-from the UK health care cost perspective [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16 (4): 366-375.
- [13] Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries [J]. Health Qual Life Outcomes, 2013, 11 (1): 90-92.
- [14] 郑亚明, 吴晶, 谢琨. 2 型糖尿病患者低血糖事件发生率及费用研究 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2012, 32 (11): 1195-1198.
- [15] 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]. Diabetes Ther, 2017, 8 (2): 275-291.
- [16] Pollock R F, Tikkanen C K. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark [J]. J Med Econ, 2017, 20 (3): 213-220.

(本文编辑: 杨昕)