

[文章编号] 1007-7669(2025)04-0307-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.11

两种基础胰岛素与 GLP-1RA 复方制剂治疗中国 2 型糖尿病患者的成本 - 效果分析

高宁¹, 冯冰¹, 高胜男², 张羽曦¹, 张冉冉¹, 刘国强¹

(1. 河北医科大学第三医院 临床药学部, 河北 石家庄 050051; 2. 河北省药物与卫生技术综合评估学会, 河北 石家庄 050051)

[关键词] 德谷胰岛素利拉鲁肽; 甘精胰岛素利司那肽; 2 型糖尿病; Markov 模型; 成本 - 效果分析

[摘要] 目的 评价德谷胰岛素利拉鲁肽 (iDegLira) 和甘精胰岛素利司那肽 (iGlarLixi) 治疗中国成年 2 型糖尿病患者 (T2DM) 患者的经济性。方法 从我国卫生体系角度出发, 建立 Markov 模型, 以质量调整生命年 (QALY) 为健康产出指标, 以 3 倍我国 2023 年人均国内生产总值作为意愿支付 (WTP) 阈值, 模拟患者使用 iDegLira 和 iGlarLixi 治疗 30 年的健康产出和医疗成本, 以增量成本 - 效果比 (ICER) 作为评价指标评价两种治疗方案的经济性, 并进行敏感性分析和情境分析以检验结果的不确定性。结果 与 iGlarLixi 方案相比, iDegLira 方案的增量成本为 46 142.61 元, 增量效用为 0.014 QALY, ICER 为 3 258 162.70 元 · QALY⁻¹, 远远大于 WTP 阈值 (268 074 元 · QALY⁻¹), 表明 iDegLira 方案不具有经济性。敏感性分析结果显示, 基础分析结果较为稳健; 情境分析结果显示, 在当前 WTP 阈值下, iDegLira 降价 31% 时, 两种方案的经济性相当。结论 对于接受基础胰岛素联合口服降糖药治疗血糖仍控制不佳的中国成年 T2DM 患者, 与 iGlarLixi 方案相比, iDegLira 方案在当前价格下具有经济性优势的概率较低。

[中图分类号] R956

[文献标志码] A

Cost-effectiveness analysis of two kinds of fixed-ratio combination of basal insulin and GLP-1RA for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in China

GAO Ning¹, FENG Bing¹, GAO Sheng-nan², ZHANG Yu-xi¹, ZHANG Ran-ran¹, LIU Guo-qiang¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang HEBEI 050051, China; 2. Hebei Society for Integrated Drug and Health Technology Assessment, Shijiazhuang HEBEI 050051, China)

[KEY WORDS] insulin degludec-liraglutide; insulin glargine-lixisenatide; type 2 diabetes mellitus; Markov model; cost-effectiveness analysis

[ABSTRACT] AIM To evaluate the cost-effectiveness of insulin degludec-liraglutide (iDegLira) versus insulin glargine-lixisenatide (iGlarLixi) in Chinese adult type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. METHODS From the perspective of China's health system, a Markov model was developed. Quality-adjusted life years (QALY) were used as the health output indicator, and three times 2023 gross domestic product (GDP) per capita of China was used as the willingness-to-pay (WTP) threshold. The model simulates the health output and medical costs over 30 years, evaluates the economics

[收稿日期] 2024-06-20 [接受日期] 2024-12-14

[基金项目] 河北省自然科学基金项目 (H2021206407)

[作者简介] 高宁, 女, 硕士在读, 主要从事药物经济学方面的研究, E-mail: gaoning_2410@163.com。刘国强, 男, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事药物经济学、卫生技术评估、合理用药方面的研究, E-mail: 36700774@hebmu.edu.cn

[通讯作者] 刘国强

of the two treatment options using the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) as an evaluation metric, and performs sensitivity and contextual analyses to test the uncertainty of the results. RESULTS Compared with the iGlarLixi scheme, iDegLira scheme had an incremental cost of 46 142.61 yuan, an incremental utility of 0.014 QALY. The ICER was 3 258 162.70 yuan · QALY⁻¹, which was much larger than the WTP threshold (268 074 yuan · QALY⁻¹) and was not cost-effectiveness. The results of the sensitivity analysis show that the underlying analysis was relatively robust. The results of the contextual analysis showed that the cost-effectiveness of the two schemes was comparable when the price was reduced by 31% at the current WTP threshold. CONCLUSION For Chinese adult T2DM patients with poor glycemic control despite receiving basal insulin in combination with oral hypoglycemic agents, iDegLira scheme has a lower probability of being economical at current prices compared with the iGlarLixi scheme.

糖尿病根据发病机制分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 我国糖尿病主要以 T2DM 为主^[1]。T2DM 会随着疾病进程的发展, 引发多种并发症, 如心脑血管并发症、微血管和神经系统病变、肾病、糖尿病足等, 严重降低患者的生命质量。一项预测 2020—2030 年糖尿病疾病负担的研究表明, 预计到 2030 年, 我国 20~79 岁成年人的糖尿病患病率将从 8.2% 上升到 9.7%, 糖尿病的治疗总成本将从 2 502 亿美元增加到 4 604 亿美元, 人均治疗成本将从 231 美元增加到 414 美元^[2]。因此, 选择安全、经济、有效的药物来控制患者血糖水平、减少并发症的发生非常重要。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 和基础胰岛素作用于不同靶器官, 能针对 T2DM 的病理生理缺陷发挥机制互补的作用, 在增强疗效的同时还可以减少单独使用基础胰岛素或 GLP-1RA 相关的不良反应^[3]。我国《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识 (2021 年版)》^[4]指出, 基础胰岛素联合 GLP-1RA 治疗是短期胰岛素强化治疗的后续转换方案之一, 两者联合可以更好地控制血糖, 还可以减少胰岛素的剂量; 2024 年美国糖尿病协会在发布的《糖尿病护理标准》^[5]中强调, 成人 T2DM 患者考虑早期使用联合方案治疗时, 如已使用胰岛素, 推荐其联合 GLP-1RA 进行治疗, 以尽快达到个体化治疗目标。但患者在使用胰岛素与 GLP-1RA 的联合方案时, 需分别在睡前注射基础胰岛素和早餐前注射 GLP-1RA^[6], 给患者操作带来了一定的不便, 同时临床医生在调整剂量时也需格外谨慎。为解决这一临床困扰, 近年来有多个基础胰岛素与 GLP-1RA 的固定比例复方制剂陆续上市, 成为临床治疗的新选择。例如, 德谷胰岛素利拉鲁肽 (insulin degludec-liraglutide, iDegLira) 和甘精胰岛素利司那肽 (insulin glargine-lixisenatide, iGlarLixi) 先后在我国上市, 两者都适用于血糖控制不佳的成人

T2DM 患者。DUAL 系列研究和 LixiLan 系列研究分别证实了 iDegLira 和 iGlarLixi 在不同 T2DM 人群中的疗效和安全性, 即在胰岛素使用剂量相同或更低的情况下, 与使用基础胰岛素或 GLP-1RA 单药治疗的患者相比, iDegLira 和 iGlarLixi 组患者的糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 降幅更大、达标率更高, 且能减少低血糖的发生风险, 避免胰岛素治疗带来的体重增加等不良反应^[7,8]。

目前, iDegLira 和 iGlarLixi 均已通过医保谈判被纳入我国国家医保目录。除这两种药物外, 医保目录中还有预混胰岛素和德谷门冬双胰岛素两类胰岛素类复方制剂, 但这两类复方制剂在组成成分、作用机制与适用人群等方面均与基础胰岛素-GLP-1RA 复方制剂存在差异; 加之迄今针对 iDegLira 和 iGlarLixi 直接对比的药物经济学研究较少, 且都来源于国外视角, 尚无基于中国人群开展的相关药物经济学评价。基于此, 本研究以基础胰岛素联合口服降糖药控制不佳的中国 T2DM 患者为目标人群, 对 iDegLira 和 iGlarLixi 开展药物经济学评价, 以期完善我国 T2DM 治疗策略提供参考。

资料与方法

资料来源 本研究中 iDegLira 的临床数据来源于 DUAL II 中国研究^[9], 该研究是一项为期 26 周的随机、双盲、多中心、平行组、治疗达标 III 期临床试验, 研究对象为接受基础胰岛素联合口服降糖药治疗后血糖仍控制不佳的中国成年 T2DM 患者。研究共纳入患者 453 例, 并将患者按照 2:1 的比例随机分配为 iDegLira 和德谷胰岛素两个治疗组。

由于缺少 iDegLira 和 iGlarLixi 头对头比较的临床试验, 因此本研究利用 EVANS 等^[10]的一项间接治疗比较 (indirect treatment comparison, ITC) 研究获取 iGlarLixi 的相关临床数据。该 ITC 研究通过德谷胰岛素的 SWITCH 2 研究、iDegLira 的 DUAL II 和 DUAL V

研究与 iGlarLixi 的 LixiLan-L 研究的临床试验数据将两者相关联, 建立了一个间接比较网络 (图 1), 评估了经基础胰岛素治疗血糖仍控制不佳的 T2DM 患者使用 iDegLira 与 iGlarLixi 治疗的相对治疗效果。

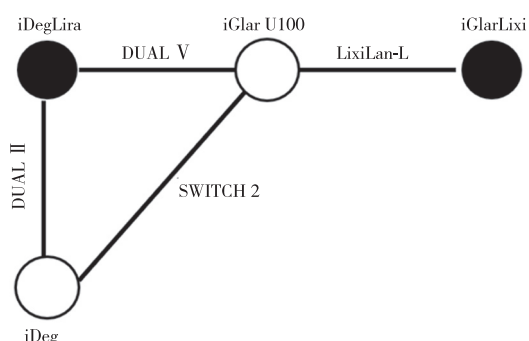


图1 iDegLira和iGlarLixi的间接比较网络 iDegLira: 德谷胰岛素利拉鲁肽, iGlar U100: 甘精胰岛素U100, iGlarLixi: 甘精胰岛素利司那肽, iDeg: 德谷胰岛素

模型建立 本研究基于已公开发表的文献^[11,12], 结合疾病发展特点和各状态间转移概率的可获得性, 采用 TreeAge Pro 2022 软件建立 Markov 模型。根据 T2DM 患者的疾病发展过程, 现有研究通常采用三状态的 Markov 模型, 即 T2DM 无并发症、T2DM 有并发症、死亡; 本研究还考虑了 T2DM 心血管并发症的发生情况, 最终设立的模型状态为 5 种, 分别为 T2DM 无并发症、心肌梗死、心力衰竭、卒中、死亡, 其中死亡状态为吸收态, 并假设在患者死亡状态下不产生额外成本。状态间的相互转移关系见图 2。

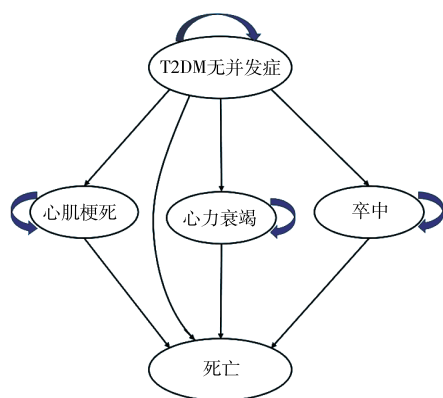


图2 Markov模型图 T2DM: 2型糖尿病

T2DM 为长期进展性疾病, 较长的研究时限能更好地反映治疗方案对患者健康支出与健康产出的综合影响。DUAL II 中国研究中, 患者人群的平均年龄为 54.5 岁。国家卫健委公布的最新数据显示, 2023 年我国居民人均预期寿命为 78.6 岁^[13], 随着医疗卫生服务水平与生活质量的提升, 人们的寿命会不断延长, 因此本研究将模拟时限设定为 30 年, 模型循环周期设定为 1 年。根据 TreeAge Pro 2022 软件自带的半周期

校正公式对两种治疗方案的模拟成本和健康产出进行半周期循环校正。贴现率采用《中国药物经济学评价指南 2020》^[14] 的推荐值, 设为 5%。

模型参数

1 状态转移概率 本研究中两组治疗方案的心血管并发症发生率来源于一项真实世界队列研究^[15], 该研究比较了使用 iDegLira 与 iGlarLixi 的 9 130 例患者在治疗 4 年间的心血管和微血管事件的发生风险。由于未收集到 iDegLira 组相关并发症的死亡率, 本研究通过 HbA1c 的降低值和 iGlarLixi 组相关并发症死亡率计算得出。iGlarLixi 组 T2DM 心血管并发症死亡率来自一项模拟研究^[16], 患者使用 iGlarLixi 5 年后 T2DM 心血管并发症死亡率为 5.70%。一项来自英国的前瞻性糖尿病研究结果显示, HbA1c 下降 1%, 糖尿病相关死亡风险下降 21%^[17]。由 ITC 研究可知, iDegLira 组和 iGlarLixi 组 HbA1c 差异为 -0.44% [95% 置信区间 (CI) 为 -0.71%~-0.17%], 因此 iDegLira 组相对于 iGlarLixi 组的糖尿病相关死亡风险下降 9.24%, 由此算得 iDegLira 组 T2DM 心血管并发症死亡率。限于数据的可获得性, 本研究假设心肌梗死、心力衰竭、卒中 3 种心血管并发症死亡率相同。

各状态间的转移概率按下述方法计算: 先将以上各时间段内的事件发生率通过公式 $r=1-\ln(1-P_1)/t_1$ 转化为年发生率, 式中 r 为瞬时发生率, P_1 为一段时限下发生某事件的概率, t_1 为观察的时间长度; 再通过公式 $P_2=1-\exp(-rt_2)$ 计算事件的转移概率, 式中 P_2 为一个循环周期下的转移概率, t_2 为单个循环周期的时间^[18]。使用两种治疗方案的患者各状态间的转移概率见表 1。

2 成本参数 本研究基于我国卫生体系角度, 仅测算直接医疗成本, 包括药物治疗成本、检查化验等背景成本和并发症治疗成本。两种药品均采用 2023 年国家医保谈判价格。由 ITC 研究可知, iDegLira 和 iGlarLixi 的日均注射剂量差异为 -3.60 (95%CI 为 -10.30~3.30) U^[10], 结合 DUAL II 中国研究中 iDegLira 的剂量^[9] 计算得到 iGlarLixi 的日均注射剂量为 37.90 U。我国目前上市的 iGlarLixi 有两种规格, 甘精胰岛素利司那肽注射液 (I) (3 mL: 300 U 甘精胰岛素 + 300 μg 利司那肽) 说明书中规定的日注射剂量范围为 5~20 U, 甘精胰岛素利司那肽注射液 (II) (3 mL: 300 U 甘精胰岛素 + 150 μg 利司那肽) 为 10~40 U。本研究根据文献计算得出 iGlarLixi 的日均注射剂量为 37.90 U, 位于 10~40 U, 因此本研究选择甘精胰岛素利司那肽注射液 (II) 的价格来计算药品成本。iDegLira 规格为

3 mL (德谷胰岛素 300 U:利拉鲁肽 10.8 mg), iGlarLixi 规格为 3 mL (甘精胰岛素 300 U:利司那肽 150 μg)。

为避免成本的重复计算,发生心血管并发症的患者抗高血压药物、调脂药物以及抗血栓药物等心血管疾病管理成本、相关检查费用以及住院费用已包括在相关心血管事件治疗成本中。所有成本均已通过中国医疗消费价格指数调整到 2023 年水平。相关成本参数见表 2。

3 健康产出 本研究采用质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALY) 作为健康产出。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,最终加权得到患者总的 QALY。本研究采用的健康效用值来源于一项使用胰岛素治疗的中国 T2DM 患者的健康效用值研究^[21],该研究纳入了 78 家医疗卫生中心的 12 583 例中国患者,采用欧洲多维健康量表三水平版本 (EuroQol 5 dimensions 3 levels, EQ-5D-3L) 对不同并发症 (包括心肌梗死、心力衰竭、卒中等) 的 T2DM 患者进行评分,并使用中国积分体系进行效用值的测算。各健康状态的效用值见表 2。

表 1 使用两种治疗方案的患者各状态间的转移概率

事件	iDegLira 组			iGlarLixi 组			来源
	发生风险 (P ₁)	年发生率 (r)	转移概率及取值范围* (P ₂)	发生风险 (P ₁)	年发生率 (r)	转移概率及取值范围* (P ₂)	
心肌梗死	0.034 00	0.008 65	0.008 61 (0.007 75~0.009 47)	0.027 00	0.006 84	0.006 82 (0.006 14~0.007 50)	文献 [15]
心力衰竭	0.107 00	0.028 29	0.027 90 (0.025 11~0.030 69)	0.084 00	0.021 93	0.021 70 (0.019 53~0.023 87)	文献 [15]
卒中	0.039 00	0.009 95	0.009 90 (0.008 91~0.010 89)	0.036 00	0.009 17	0.009 12 (0.008 21~0.010 04)	文献 [15]
T2DM 无并发症死亡率	0.045 38	0.009 29	0.009 25 (0.008 32~0.010 17)	0.050 00	0.010 26	0.010 21 (0.009 19~0.011 23)	文献 [16,17]
心肌梗死死亡率	0.051 73	0.010 62	0.010 57 (0.009 51~0.011 62)	0.057 00	0.011 74	0.011 67 (0.010 50~0.012 84)	文献 [16,17]
心力衰竭死亡率	0.051 73	0.010 62	0.010 57 (0.009 51~0.011 62)	0.057 00	0.011 74	0.011 67 (0.010 50~0.012 84)	文献 [16,17]
卒中死亡率	0.051 73	0.010 62	0.010 57 (0.009 51~0.011 62)	0.057 00	0.011 74	0.011 67 (0.010 50~0.012 84)	文献 [16,17]

*: 以基础值 ± 10% 为状态间转移概率参数的取值范围, T2DM: 2 型糖尿病, iDegLira: 德谷胰岛素利拉鲁肽, iGlarLixi: 甘精胰岛素利司那肽

表 2 成本及效用值参数

项目	基础值	下限	上限	分布类型	来源
药物治疗成本					
日均注射剂量 / U · d ⁻¹					
iDegLira	34.30	10.00	50.00	Gamma	文献 [9]
iGlarLixi	37.90	10.00	40.00	Gamma	文献 [9, 10]
平均注射次数 / 次 · d ⁻¹					
iDegLira	1				文献 [9]
iGlarLixi	1				文献 [10]
药品单价 / 元					
iDegLira	217.60	174.08	261.12	Gamma	药智网
iGlarLixi	160.00	128.00	192.00	Gamma	
年药品成本 / 元					
iDegLira	9 080.81				由用法用量及药品价格计算
iGlarLixi	7 377.87				
检查化验年成本 / 元	1 535.19	1 228.16	1 842.23		文献 [19]
心肌梗死年治疗成本 / 元	42 274.98	33 819.98	50 729.98	Gamma	文献 [20]
心力衰竭年治疗成本 / 元	24 189.51	19 351.61	29 027.41	Gamma	文献 [20]
卒中年治疗成本 / 元	24 615.71	19 692.57	29 538.85	Gamma	文献 [20]
效用值					
T2DM 无并发症	0.936	0.934	0.938	Beta	文献 [21]
心肌梗死	0.886	0.883	0.889	Beta	文献 [21]
心力衰竭	0.750	0.746	0.754	Beta	文献 [21]
卒中	0.830	0.827	0.833	Beta	文献 [21]
死亡	0				文献 [21]

T2DM: 2 型糖尿病, iDegLira: 德谷胰岛素利拉鲁肽, iGlarLixi: 甘精胰岛素利司那肽

成本 - 效果分析 将上述参数输入所构建的 Markov 模型中, 对两种治疗方案进行为期 30 年的模拟。采用 QALY 作为产出指标, 计算 iDegLira 方案相对于 iGlarLixi 方案的增量成本 - 效果比 (incremental cost-effective ratio, ICER)。药物经济学评价通常采用人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 作为意愿支付 (willingness-to-pay, WTP) 阈值标准。根据世界卫生组织的推荐: ICER 低于 1 倍人均 GDP, 表明方案增加的成本为完全值得; ICER 在 1~3 倍人均 GDP 之间, 表明方案增加的成本可以接受; ICER 高于 3 倍人均 GDP, 表明方案增加的成本不值得接受。本研究将 WTP 阈值确定为 2023 年全国人均 GDP 的 3 倍。国家统计局网站显示, 2023 年我国人均 GDP 为 89 358 元, 即本研究的 WTP 阈值为 268 074 元 · QALY⁻¹。

不确定性分析

1 敏感性分析 为验证研究结果的稳健性, 本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。参考《中国药物经济学评价指南 2020》^[14] 以及多数同类文献, 本研究设置单因素敏感性分析范围: iDegLira 和 iGlarLixi 胰岛素用量采用说明书中规定的最大和最小日注射剂量为取值范围, 成本范围设定为基础值的 ± 20%, 健康效用值范围设定为基础值的 95%CI, 转移概率范围设定为基础值 ± 10%, 贴现率取 0~8%, 详见表 2。单因素敏感性分析结果以龙卷风图展示。概率敏感性分析中的参数分布类型设置为: 胰岛素用量及成本

参数服从 Gamma 分布, 健康效用值及转移概率参数服从 Beta 分布, 贴现率服从 Normal 分布。根据各参数的分布情况进行蒙特卡罗模拟 1 000 次, 分析结果通过绘制成本 - 效果散点图和成本 - 效果可接受曲线展示。

2 情境分析 采用情境分析考虑 iDegLira 降价对研究结果的影响, 以 5% 作为 iDegLira 单价变化幅度, 以每次变化后的价格进行蒙特卡罗模拟, 根据模拟结果绘制对应价格下两种治疗方案具有经济性优势的概率曲线图, 分析 iDegLira 降价一定比例后与 iGlarLixi 相比治疗 T2DM 患者具有经济性优势的概率。

结 果

基础分析结果 经 Markov 模型模拟 30 年后, iGlarLixi 方案的累计成本为 237 239.29 元, 累计健康效用值为 12.496 QALY; iDegLira 方案的累计成本为 283 381.90 元, 累计健康效用值为 12.510 QALY。iDegLira 方案相对于 iGlarLixi 方案的 ICER 为 3 258 162.70 元 · QALY⁻¹, 远远大于本研究设定的 WTP 阈值 (268 074 元 · QALY⁻¹), 表明与 iGlarLixi 方案相比, iDegLira 方案治疗我国经基础胰岛素联合口服降糖药治疗血糖仍控制不佳的 T2DM 患者不具有经济性。见表 3。

不确定性分析结果

1 单因素敏感性分析 单因素敏感性分析结果见图 3。

龙卷风图显示, 对 ICER 影响较大的因素为 iDegLira 和 iGlarLixi 的日均注射剂量、iGlarLixi 组

表 3 两种治疗方案的成本 - 效果分析结果

治疗方案	成本 / 元	增量成本 / 元	效果 /QALY	增量效果 /QALY	ICER/ 元 · QALY ⁻¹
德谷胰岛素利拉鲁肽	283 381.90	46 142.61	12.510	0.014	3 258 162.70
甘精胰岛素司那肽	237 239.29		12.496		

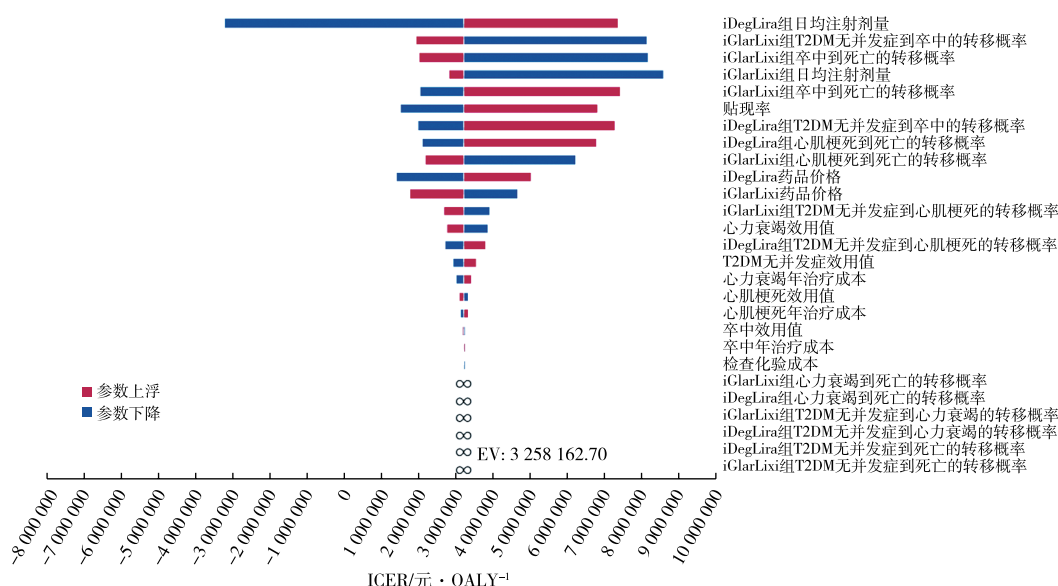


图 3 单因素敏感性分析龙卷风图 iDegLira: 德谷胰岛素利拉鲁肽, iGlarLixi: 甘精胰岛素司那肽, ICER: 增量成本 - 效果比

T2DM 无并发症到卒中的转移概率及卒中到死亡的转移概率等。

2 概率敏感性分析 成本 - 效果散点图显示, 当 WTP 阈值为 268 074 元 · QALY⁻¹ 时, iDegLira 与 iGlarLixi 相比具有经济性的概率为 27.4%, 见图 4。成本 - 效果可接受曲线显示, 当 WTP 阈值在 0~1 000 000 元 · QALY⁻¹ 之间变化时, iDegLira 方案具有经济性优势的概率低于 iGlarLixi 方案, 但随着 WTP 阈值的升高, iDegLira 方案具有经济性优势的概率也在逐渐增大, 见图 5。

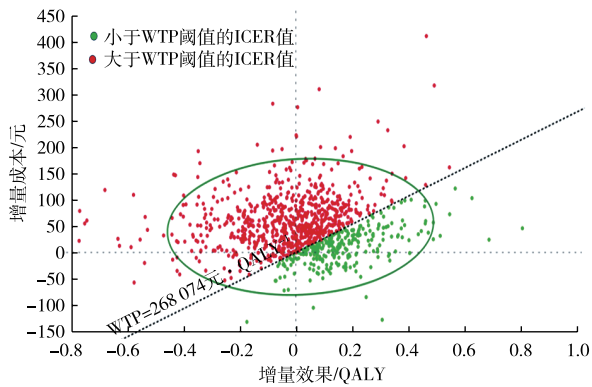


图 4 成本 - 效果散点图 WTP: 意愿支付, ICER: 增量成本 - 效果比

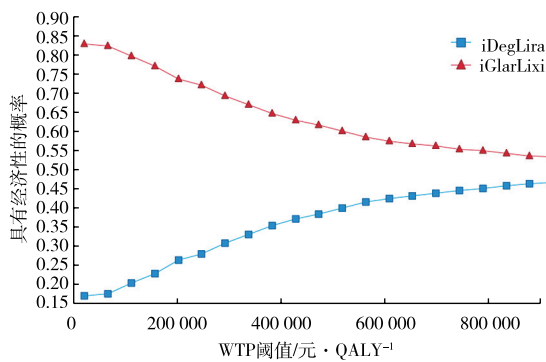


图 5 成本 - 效果可接受曲线 WTP: 意愿支付, iDegLira: 德谷胰岛素利拉鲁肽, iGlarLixi: 甘精胰岛素利司那肽

3 情境分析 当 iDegLira 降价 31%, 即药品单价为每支 150.14 元时, iDegLira 具有经济性优势的概率为 50.5%, 两种方案在 268 074 元 · QALY⁻¹ 的 WTP 阈值下具有经济性的概率相近, 见图 6。

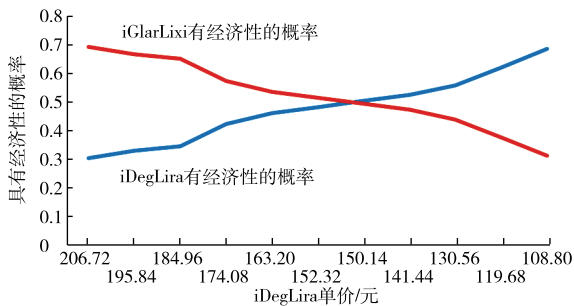


图 6 iDegLira 降价情境下两种方案具有经济性的概率 iDegLira: 德谷胰岛素利拉鲁肽, iGlarLixi: 甘精胰岛素利司那肽

讨论

本研究从我国卫生体系角度出发, 以基础胰岛素联合口服降糖药治疗血糖仍控制不佳的中国成年 T2DM 患者为目标人群, 建立 Markov 模型, 对 iDegLira 和 iGlarLixi 方案进行成本 - 效果分析。研究结果显示, 两种方案的长期健康产出相近但 iDegLira 方案成本较高, iDegLira 方案相对于 iGlarLixi 方案的 ICER 为 3 258 162.70 元 · QALY⁻¹, 远远大于本研究设定的 WTP 阈值, 表明在当前价格下 iDegLira 方案不具有经济性。敏感性分析结果与基础分析结果一致, 表明基础分析结果较稳健。情境分析结果显示, 当 iDegLira 降价 31%, 即药品单价为每支 150.14 元时, 两者具有经济性的概率相当。

一项真实世界研究回顾了 186 例使用二甲双胍和基础胰岛素治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者改为 iDegLira 和 iGlarLixi 治疗后对血糖及其他疗效参数的影响。结果表明, iDegLira 和 iGlarLixi 平均 HbA1c 下降幅度相似 (-1.2% vs. -1.1%), 但 iDegLira 组患者 6 个月后 HbA1c < 7% 的比例显著更高 (22.0% vs. 18.2%, $P < 0.05$) [22]。BILIC-CURCIC 等 [23] 开展的一项多中心观察性研究纳入了 376 例使用胰岛素控制不佳的 T2DM 患者, 评价 iDegLira 和 iGlarLixi 的疗效与安全性。结果显示, 与 iDegLira 组相比, iGlarLixi 组患者需要明显更高的平均胰岛素剂量才能达到血糖目标。这与本研究结果相似。本研究结果显示, 较低剂量的 iDegLira 即可使患者获得更低的 HbA1c, 降低 T2DM 相关并发症的死亡风险, 增加患者的健康获益; 但使用 iDegLira 方案的患者心血管并发症发生风险略高, 需要花费更多的成本来治疗并发症, 从而使得该方案最终总成本较高。其次, 由本研究结果可知, 药物剂量是对 ICER 影响较大的一个因素。基础胰岛素和 GLP-1RA 在临床治疗中最常见的不良反应分别为低血糖和剂量依赖性的胃肠道反应, 会降低患者依从性, 影响药物疗效 [24], 因此在临床应用中应该重点关注不同患者对于两种复方制剂的剂量调整与转换。《基础胰岛素 / 胰升糖素样肽 -1 受体激动剂复方制剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家建议》 [3] 对于 iDegLira 和 iGlarLixi 的起始剂量及剂量调整在不同人群中均有明确的推荐, 临床医生和药师应该遵循个体化治疗原则, 根据患者临床情况及时调整最优剂量, 使患者获得最佳的治疗效果, 避免给患者造成不必要的经济负担。

目前将 iDegLira 与 iGlarLixi 进行经济学比较的

研究还较少,且由于不同国家的人群、医疗政策、药品成本及评价模型等均有所差异,评价结果也不尽相同。POHLMANN 等^[25,26]采用 IQVIA CORE 模型分别从捷克医保支付者角度和意大利卫生体系角度评价了 iDegLira 对比 iGlarLixi 在基础胰岛素控制不佳的患者中的经济性,研究结果均显示 iDegLira 方案能获得较高的生存获益且成本也较高,但 ICER 小于其设定的 WTP 阈值(1 200 000 捷克克朗·QALY⁻¹和 30 000 欧元·QALY⁻¹),具有经济性。这与本研究得到的成本和效果值结果类似,可能是因为本研究与这两项研究所评价的目标人群相似,且利用同一 ITC 研究结果数据有关。但由于我国 WTP 阈值通常低于西方国家,因此最终得到的经济性评价结果相反。而 MCCRIMMON 等^[27,28]采用 CORE 模型从英国卫生体系角度对 GLP-1RA 控制不佳的 T2DM 患者开展的经济学评价结果显示,与 iDegLira 相比,iGlarLixi 方案获得的 QALY 更多且成本更低,为绝对优势方案,这与本研究结果有所不同。可见,药物经济学评价结果受多种因素的影响,有必要利用更丰富的临床循证证据基于决策环境从不同研究角度针对不同目标人群对 iDegLira 和 iGlarLixi 开展更全面的经济学研究,促进临床合理安全用药,为患者减少经济负担。

本研究也具有一定的局限性:(1) 本研究采用的某些临床数据来源于 ITC 研究,可能会与头对头比较的研究结果存在差异,导致评价结果出现偏倚;(2) T2DM 并发症较多,常见的微血管及大血管并发症有十余种,本研究所构建的 Markov 模型仅考虑了 3 种心血管并发症状态,无法完全模拟 T2DM 及其并发症之间的复杂转移及疾病进展过程,也未考虑 Markov 模型状态转移概率随时间的变化情况,可能对研究结果的精确性造成一定程度的影响;(3) 本研究模型中的状态间转移概率基于事件发生率计算而来,由于缺乏中国或亚洲人群的研究,采用的事件发生率主要是来自于欧美人群的研究结果,这会给研究结果带来一定的偏倚;(4) 本研究的成本数据仅纳入了直接医疗成本,未考虑间接成本和隐性成本,使其不能全面体现方案的经济性。

综上所述,对于接受基础胰岛素联合口服降糖药治疗血糖仍控制不佳的中国成年 T2DM 患者,与 iGlarLixi 方案相比,iDegLira 方案在当前价格下具有经济性优势的概率较低。随着未来我国医保谈判工作对药品价格的调整,iDegLira 适当降价后,可能会提高其具有经济性优势的概率。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2020 年版(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (part 1) [J]. Chin J Pract Intern Med, 2021, 41(8): 668-695.
- [2] LIU J, LIU M, CHAI Z, *et al.* Projected rapid growth in diabetes disease burden and economic burden in China: a spatio-temporal study from 2020 to 2030 [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 33: 100700.
- [3] 《基础胰岛素/胰升糖素样肽-1 受体激动剂复方制剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家建议》编写委员会. 基础胰岛素/胰升糖素样肽-1 受体激动剂复方制剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家建议 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(8): 645-650. Committee of Expert Opinion on Fixed-ratio Combination of Basal Insulin and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist in the Management of Type 2 Diabetes. Expert opinion on fixed-ratio combination of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in the management of type 2 diabetes [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2023, 39(8): 645-650.
- [4] 《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会. 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识: 2021 年版 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(1): 21-31. Expert Consensus on Short-term Insulin Intensive Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus Writing Group. Expert consensus on short-term insulin intensive therapy for type 2 diabetes mellitus: 2021 edition [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2022, 14(1): 21-31.
- [5] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes 2024 [J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1): S158-S178.
- [6] 杨文英. 基于基础胰岛素的降糖方案在中国 2 型糖尿病人群治疗策略的创新探索 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(9): 715-720.
- [7] HARRIS S, ABRAHAMSON MJ, CERIELLO A, *et al.* Clinical considerations when initiating and titrating insulin degludec/liraglutide (iDegLira) in people with type 2 diabetes [J]. Drugs, 2020, 80(2): 147-165.
- [8] ROSENSTOCK J, ARONSON R, GRUNBERGER G, *et al.* Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial [J]. Diabetes Care, 2016, 39(11): 2026-2035.
- [9] PEI Y, AGNER BR, LUO B, *et al.* DUAL II China: superior HbA1c reductions and weight loss with insulin degludec/liraglutide (iDegLira) versus insulin degludec in a randomized trial of Chinese people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin

- [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (12): 2687–2696.
- [10] EVANS M, BILLINGS LK, HÅKAN-BLOCH J, *et al*. An indirect treatment comparison of the efficacy of insulin degludec/liraglutide (iDegLira) and insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin [J]. *J Med Econ*, 2018, 21 (4): 340–347.
- [11] HUANG KY, WANG Y, SUN SJ, *et al*. Cost-Effectiveness analysis of dapagliflozin plus standard treatment for patients with type 2 diabetes and high risk of cardiovascular disease in China [J]. *Front Public Health*, 2022, 13, 10: 936703.
- [12] ABUSHANAB D, LIEW D, MARQUINA C, *et al*. Cost-effectiveness of empagliflozin and metformin combination versus standard care as first-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28 (1): 16–24.
- [13] 国家卫生健康委员会. 2023 年我国卫生健康事业发展统计公报 [EB/OL]. (2024-08-29) [2024-11-04]. https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202408/content_6971241.htm.
- [14] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020 [M]. 北京: 中国医药出版社, 2020: 27–28, 45–47. LIU GE. Chinese pharmacoeconomic evaluation guidelines 2020 [M]. Beijing: China Market Publishing House, 2020: 27–28, 45–47.
- [15] COWART K, GONZALEZ R, CARRIS NW. Cardiovascular and microvascular outcomes with iGlarLixi versus iDegLira: a real-world, population-based cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24 (2): 348–353.
- [16] SHAO H, KIANMEHR H, GUO JC, *et al*. Efficacy of iGlarLixi on 5-year risk of diabetes-related complications: a simulation study [J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36 (3): 108132.
- [17] STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HA, *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [J]. *BMJ*, 2000, 321 (7258): 405–412.
- [18] 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. ZHOU T, MA AX, FU LY. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation [J]. *Chin Health Econ*, 2017, 36 (12): 40–42.
- [19] 宋安民. 两种方案治疗 2 型糖尿病的效价比分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19 (6): 67–68. SONG AM. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes N World*, 2016, 19 (6): 67–68.
- [20] MEN P, LIU TB, ZHAI SD. Empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with high cardiovascular risk: a model-based cost-utility analysis in China [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 2823–2831.
- [21] LI CY, ZHOU HJ, WANG P. Health utility of type 2 diabetes patients using basal insulin in China: results from the BEYOND II study [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58 (3): 329–339.
- [22] RISOVIC I, DUMANOVIC MS, BOJIC M, *et al*. Direct comparison two fixed-ratio combination glucagon-like peptide receptor agonist and basal insulin on glycemic and non glycemic parameters in type 2 diabetes [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23 (1): 28.
- [23] BILIC-CURCIC I, CIGROVSKI BERKOVIC M, BOZEK T, *et al*. Comparative efficacy and safety of two fixed ratio combinations in type 2 diabetes mellitus patients previously poorly controlled on different insulin regimens: a multi-centric observational study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26 (8): 2782–2793.
- [24] 郑彩云, 林妹妹, 戴亨纷. GLP-1 受体激动剂致 2 型糖尿病患者胃肠道不良反应的网状 Meta 分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2024, 43 (6): 460–468. ZHENG CY, LIN MM, DAI HF. GLP-1 receptor agonists cause gastrointestinal adverse reaction in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2024, 43 (6): 460–468.
- [25] POHLMANN J, RUSSEL-SZYMCZYK M, HOLIK P, *et al*. Treating patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on basal insulin in the czech republic: cost-effectiveness of iDegLira versus iGlarLixi [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10 (2): 493–508.
- [26] POHLMANN J, MONTAGNOLI R, LASTORIA G, *et al*. Value for money in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: assessing the long-term cost-effectiveness of iDegLira versus iGlarLixi in Italy [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2019, 11: 605–614.
- [27] MCCRIMMON RJ, LAMOTTE M, RAMOS M, *et al*. Cost-Effectiveness of iGlarLixi versus iDegLira in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by GLP-1 receptor agonists and oral antihyperglycemic therapy [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (12): 3231–3241.
- [28] MCCRIMMON RJ, FALLA E, SHA JZ, *et al*. Cost-effectiveness of iGlarLixi in people with type 2 diabetes mellitus suboptimally controlled on basal insulin plus metformin in the UK [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (12): 3217–3230.