



卡迪夫模型及在糖尿病 干预评估中的应用

董恒进 教授



浙江大学医学院卫生政策学研究中心

框架

模型介绍

研究实例

成本效果分析模型

卡迪夫糖尿病模型 (Cardiff Diabetes Model)

- ❖ 评估糖尿病治疗方案的，经过良好验证的模型
- ❖ 基于单个病人定时增量、蒙特卡罗微观模拟的模型
- ❖ 用每增加一个单位质量调整生命年 (QALY) 的成本来评估成本-效果
- ❖ 提供对治疗方案的长期经济和健康影响的评估
- ❖ 提供单因素敏感性分析、概率敏感性分析

糖尿病模型驱动因素

Cost effectiveness drivers in T2DM models

糖化血红蛋白 HbA1c

- 血糖持久控制 **Durability – controls escalation**
- 心血管并发症风险 **Risk of vascular complications**

体重变化 Weight change

- 生命质量 **Quality of life**
- 成本 **Current and future costs**
- 并发症风险 **Risk of complications**

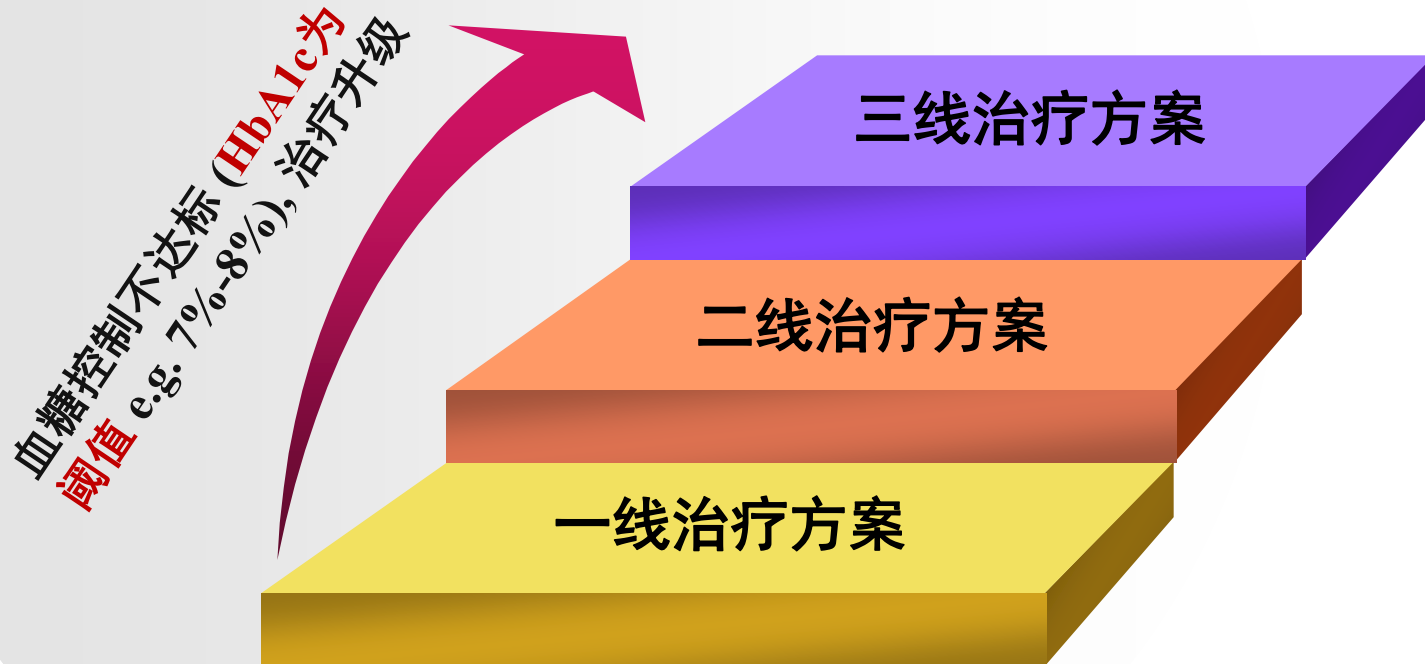
低血糖 Hypoglycaemia

- 生命质量 **Quality of life**
- 成本 **Costs (severe and non-severe)**



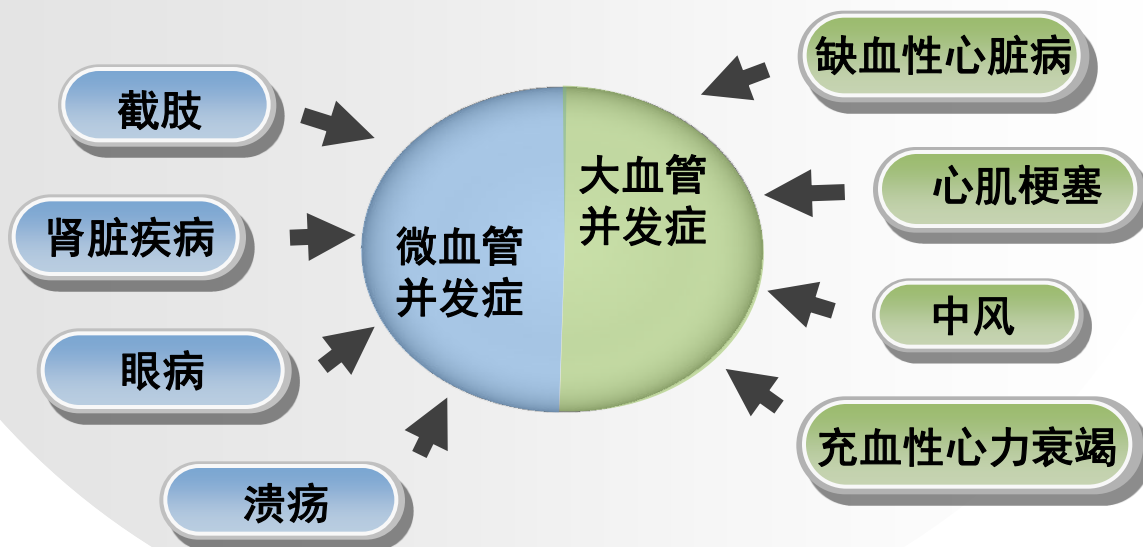
模型特性

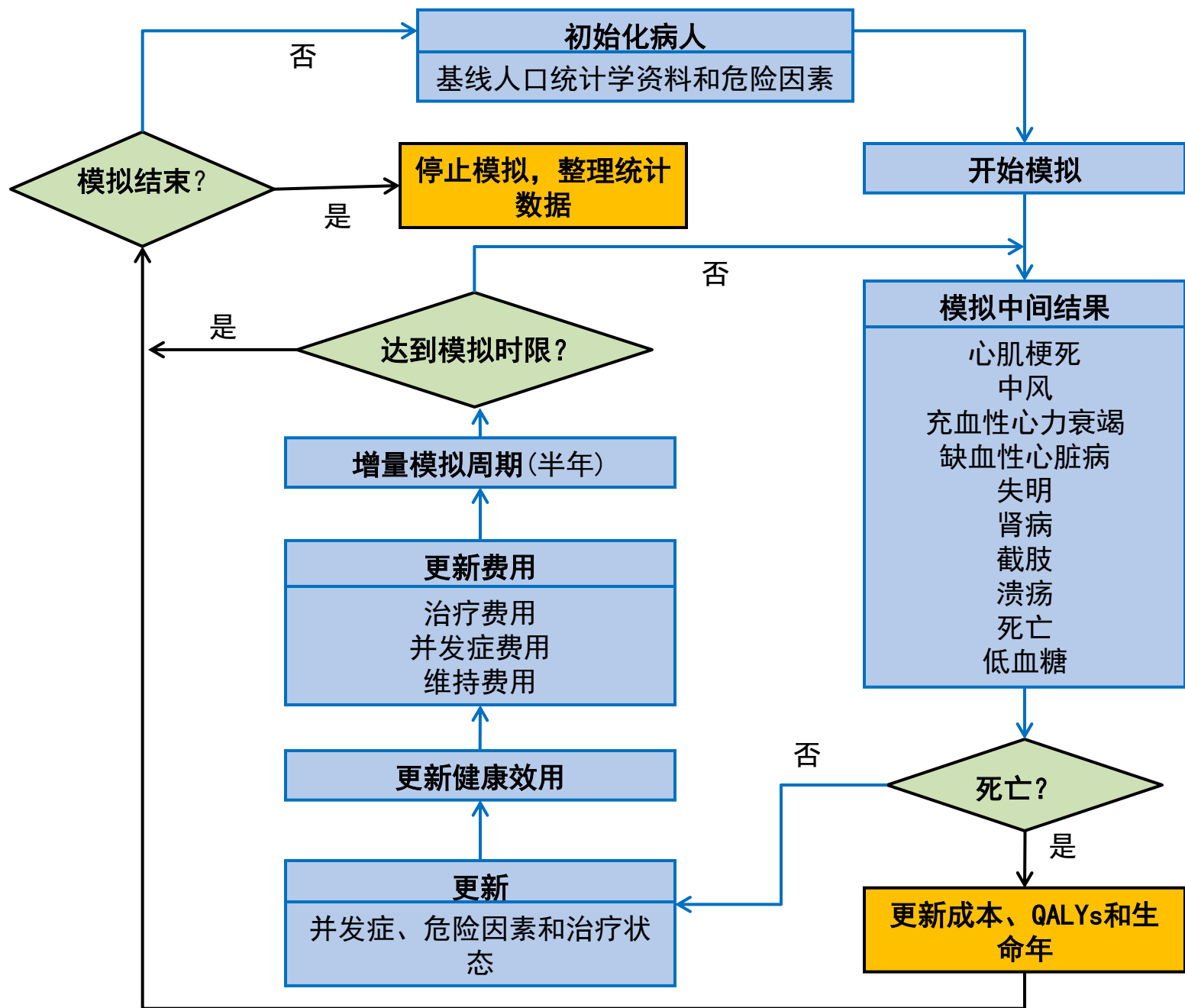
❖ 以临床指南为标准，分三线治疗路径



模型特性

- ❖ 并发症归类为大血管和微血管并发症
- ❖ 区分不同类型的**低血糖** (症状、夜间、严重)
- ❖ 考虑**体重变化**的影响
- ❖ 考虑**不良反应**的影响





模型输入数据

- ❖ 患者基线资料
- ❖ 治疗方案的临床疗效
- ❖ 成本
- ❖ 健康效用
- ❖ 低血糖事件发生情况
- ❖ 不良反应事件发生情况

- 治疗方案
- 糖尿病相关并发症
- 低血糖事件
- 不良反应事件
- BMI 相关

模型输出数据

❖ 综合结果

- HbA1c、体重随时间的进展曲线
- 并发症、低血糖及不良反应事件预测
- 死亡情况
- 质量调整生命年(QALY)
- 治疗成本
- 增量成本效果(ICER)

❖ ICER 散点图

❖ 成本-效果可接受曲线 (CEAC)

模拟设置与资料来源

❖ 模拟设置

- 研究队列包含1000位患者
- 模拟周期是40年
- 贴现率：3%（WHO标准）
- 只计算直接医疗费用

❖ 资料来源

- 文献研究
- 医院/医保数据库调查

框 架

模型介绍

研究实例

背景

中国糖尿病疾病负担严重

- ❖ 患病率高：2015年20-79岁中国糖尿病患者有10,960万 (10.6%) (**世界第一**)
- ❖ 治疗率低：25.8%患者得到治疗, 其中39.7%得到足够血糖控制
- ❖ 死亡率高：2015年有130万患者死于糖尿病
- ❖ 经济负担高：2015年糖尿病相关卫生费用是510亿美元 (**世界第二**)
- ❖ 2型糖尿病占90%

- International Diabetes Federation IDF DIABETES ATLAS - Seventh Edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed January 21, 2016.
- International Diabetes Federation. About diabetes: Types of diabetes. Available: <http://www.idf.org/about-diabetes>. Accessed 10 March 2014

背景

❖ 中国医疗市场上降糖药很多

- 二甲双胍、磺脲类药物、 α -糖苷酶抑制剂、DPP-4抑制剂、噻唑烷二酮类药物、GLP-1受体激动剂、胰岛素等

❖ 这些药物有确切的疗效，但伴随着不可忽略的副作用

- 低血糖、体重增加、胃肠道反应等

❖ 不同药物疗效与副作用不全相同，药品选择需综合考虑疗效、耐受性、安全性和费用的全方面优化

❖ 因而药物的经济学评估信息对药品的选择有参考价值

- Chinese Diabetes Society. (2014). Chinese guideline for Type 2 diabetes prevention (2013). Chinese Journal of Diabetes, 22, 2-42.
- Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care, 37 Suppl 1:S14-S80.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 35, 1364-1379.
- Freeman JS. (2010). Managing hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: rationale for the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with other oral antidiabetic drugs. J Am Osteopath Assoc, 110, 528-37.

实 例

研究一. 艾塞那肽 vs. 甘精胰岛素

研究二. 沙格列汀 vs. 格列美脲

1. Xiaoyong Wang, Shuyan Gu, Qing Qiao, Weiguo Gao, Susan Grandy, Hengjin Dong. Cost-Effectiveness of Exenatide Twice Daily vs. Insulin Glargine as Add-on Therapy to Oral Antidiabetic Agents in Type 2 Diabetes in China. Diabetes, 65 (Supplement 1) A564-A594.
2. Shuyan Gu, Jing Deng, Lizheng Shi, Yiming Mu, Hengjin Dong(*). Cost-effectiveness of saxagliptin vs glimepiride as a second-line therapy added to metformin in Type 2 diabetes in China. Journal of Medical Economics, 2015, 1-13.

目的

艾塞那肽BID+口服降糖药 vs. 甘精胰岛素+口服降糖药的成本-效果分析

艾塞那肽BID

- ✓ 三线治疗药物
- ✓ 降糖效果好
- ✓ 降低体重
- ✓ 不增加低血糖发生
- ✓ 潜在心血管保护作用
- × 胃肠道不良反应

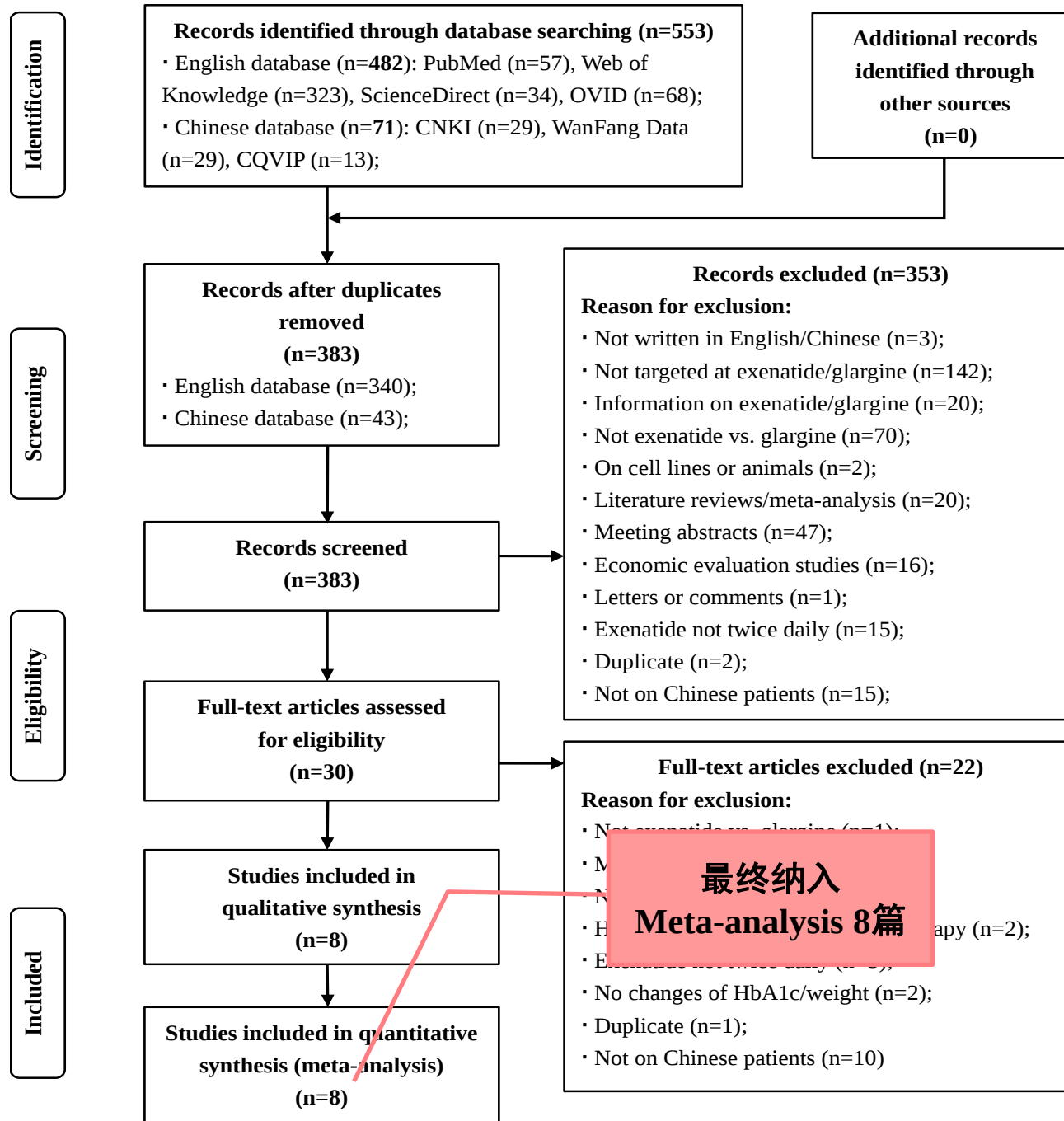
甘精胰岛素

- ✓ 三线治疗药物
- ✓ 降糖效果好
- × 增加体重
- × 增加低血糖发生
- × 可能增加心血管疾病风险

方 法

1. 文献研究

- ❖ 英文数据库 (PubMed, Web of Knowledge, ScienceDirect, OVID)
- ❖ 中文数据库 (中国知网, 万方数据, 维普)
- ❖ 年份: 2009 (CFDA approval time for exenatide) - 2016
- ❖ 纳入标准:
 - 随机对照试验;
 - 以HbA1c作为主要结局指标;
 - 研究期限 ≥ 12 周;
 - 患者试验前没有使用注射类药物;
 - 患者在服用口服降糖药基础上, 加用艾塞那肽或甘精胰岛素



方 法

2. 医保数据库调查

- ❖ 数据库：山东省立医院医保数据库
- ❖ 时间：2012/01/01 – 2014/12/31
- ❖ 样本量：313
- ❖ 纳入标准： $\geq$ 35岁的2型糖尿病
- ❖ 成本内容：直接医疗成本

模型输入

患者资料

变量 *	均值	标准误
基线人口统计学资料		
基线年龄, y	50.59	1.81
女性比例, 值: 0–1	0.46	0.03
病程, y	4.78	0.46
身高, m	1.69	0
吸烟者比例, 值: 0–1	0.183	0.0046
可变的危险因素		
糖化血红蛋白, %	8.77	0.11
总胆固醇, mmol/L	5.5	0.22
高密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	1.09	0.04
收缩压, mmHg	133.23	1.33
体重, kg	81.58	1.75

*大多数变量值从头对头文献获得，没有的变量从公开发表的观察性研究获得。

模型输入

临床资料

变量 *	艾塞那肽+口服降糖药	甘精胰岛素+口服降糖药
糖化血红蛋白改变量, %	-1.77 (0.24)	-1.59 (0.26)
总胆固醇改变量, mmol/l	-0.76 (0.32)	0.02 (0.08)
高密度脂蛋白胆固醇改变量, mmol/l	0.12 (0.08)	0.15 (0.1)
体重改变量, kg	-7.69 (1.92)	1.82 (0.25)
症状性低血糖发生率	0.068 (0.017)	0.149 (0.024)
严重低血糖发生率	0.001 (0.003)	0.003(0.004)
胃肠道不良反应发生率	0.31 (0.03)	0.04 (0.01)

*变量值表示为均值(标准误), 所有变量值由头对头文献得到。

模型输入

事件与药物成本

事件	致死的		非致死的		维持	
	均值	标准误	均值	标准误	均值	标准误
缺血性心脏病	--	0	18962	2640	13447	2988
心肌梗死	46,547	0	41059	8121	9393	2359
充血性心脏衰竭	15,480	0	15,480	0	9409	0
中风	14,059	0	22449	3548	13599	4900
失明	--	--	11029	702	9258	4287
终末期肾脏病	--	--	12659	0	336	0
截肢	18,233	0	20183	0	3209	0
溃疡	0	0	35136	24505	10102	7356
严重低血糖			3,830			
艾塞那肽+OAD			23,472			
甘精胰岛素+OAD			8,944			

OAD: 口服降糖药

模型输入

BMI 相关成本

*来源:

郭慧,李骏,江钟立 (2007).
体力活动的增加对2型糖尿病
病患者糖脂代谢和医药费
用影响的随访观察.中国康
复医学杂志,22,395-8.

BMI	年成本 (2014 ¥)
≤23	0
24	1,520
25	3,743
26	5,966
27	8,189
28	10,412
29	12,635
30	14,859
31	17,082
32	19,305
33	21,528
34	23,751
35	25,974
36	28,198
37	30,421
38	32,644
39	34,867
40+	37,090

结果

基本案例分析

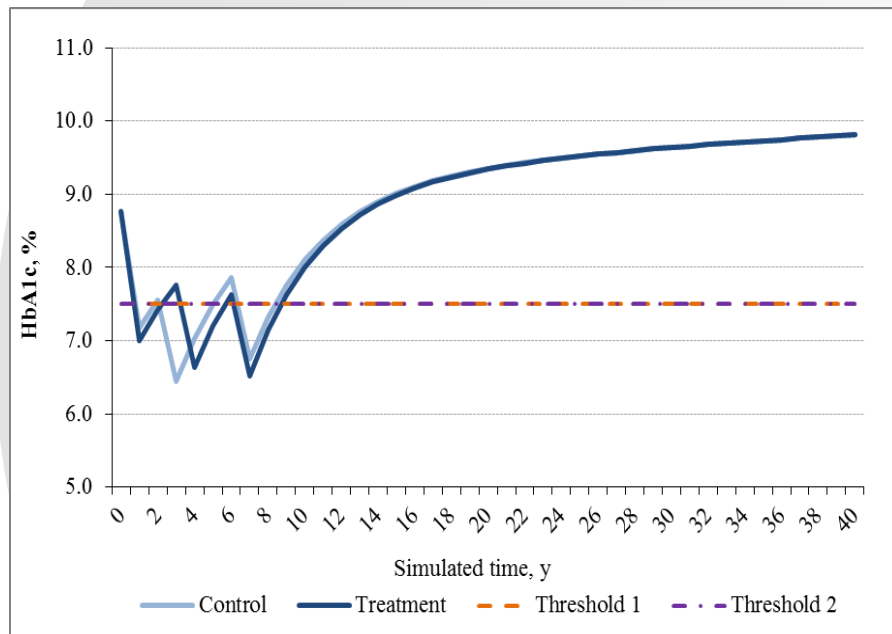


图1. 糖化血红蛋白在治疗组 (EBID+OAD) 和对照组 (IGQD+OAD) 中随着时间的进展

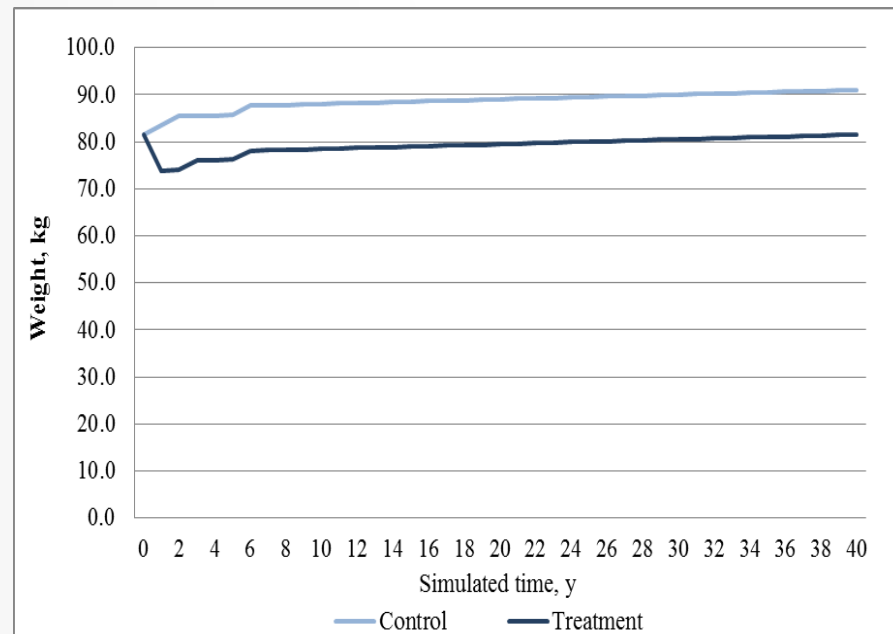


图2. 体重在治疗组 (EBID+OAD) 和对照组 (IGQD+OAD) 中随着时间的进展



结果

Total Events Predicted						Total Costs, ¥	IGQD+OAD	EBID+OAD	
		IGQD+OAD		EBID+OAD		Difference			
大血管事件		Non-Fatal	Fatal	Non-Fatal	Fatal		大血管事件		
缺血性心脏病		128.19	0	126.80	0	-1.39	缺血性心脏病	12,803,413	12,510,471
心肌梗死		128.48	148.12	126.80	146.74	-3.07	心肌梗死	15,533,205	15,245,177
充血性心脏衰竭		58.27	5.65	58.45	5.76	0.29	充血性心脏衰竭	3,239,057	3,259,535
中风		57.42	14.68	56.95	14.66	-0.49	中风	5,415,628	5,376,725
微血管事件							微血管事件		
失明		51.47	0	51.56	0	0.09	失明	3,339,996	3,355,873
肾病		27.90	2.68	28.09	2.66	0.17	肾病	257,183	259,324
截肢		44.05	4.37	43.54	4.36	-0.52	截肢	1,167,913	1,148,709
致死的							低血糖		
大血管			168.45		167.16	-1.29	药物治疗	1,219,394	1,131,339
微血管			7.06		7.02	-0.04	BMI相关成本	79,862,595	120,118,283
							总计	237,040,744	118,074,198
								359,879,125	280,479,635
Cost-Effectiveness (Per Patient)						Hypoglycemia †	IGQD+OAD	EBID+OAD	
Discounted Cost, ¥		359,879.13		280,479.64		-79,399	Symptomatic	12963	12286
Discounted QALYs		12.42		14.28		1.86	Severe	458	434
Discounted Life Years		16.18		16.21		0.03			
Cost per QALY, ¥				Dominates		-42,608			
Cost per Life Year, ¥				Dominates		-2,960,112			

结果

单变量敏感性分析

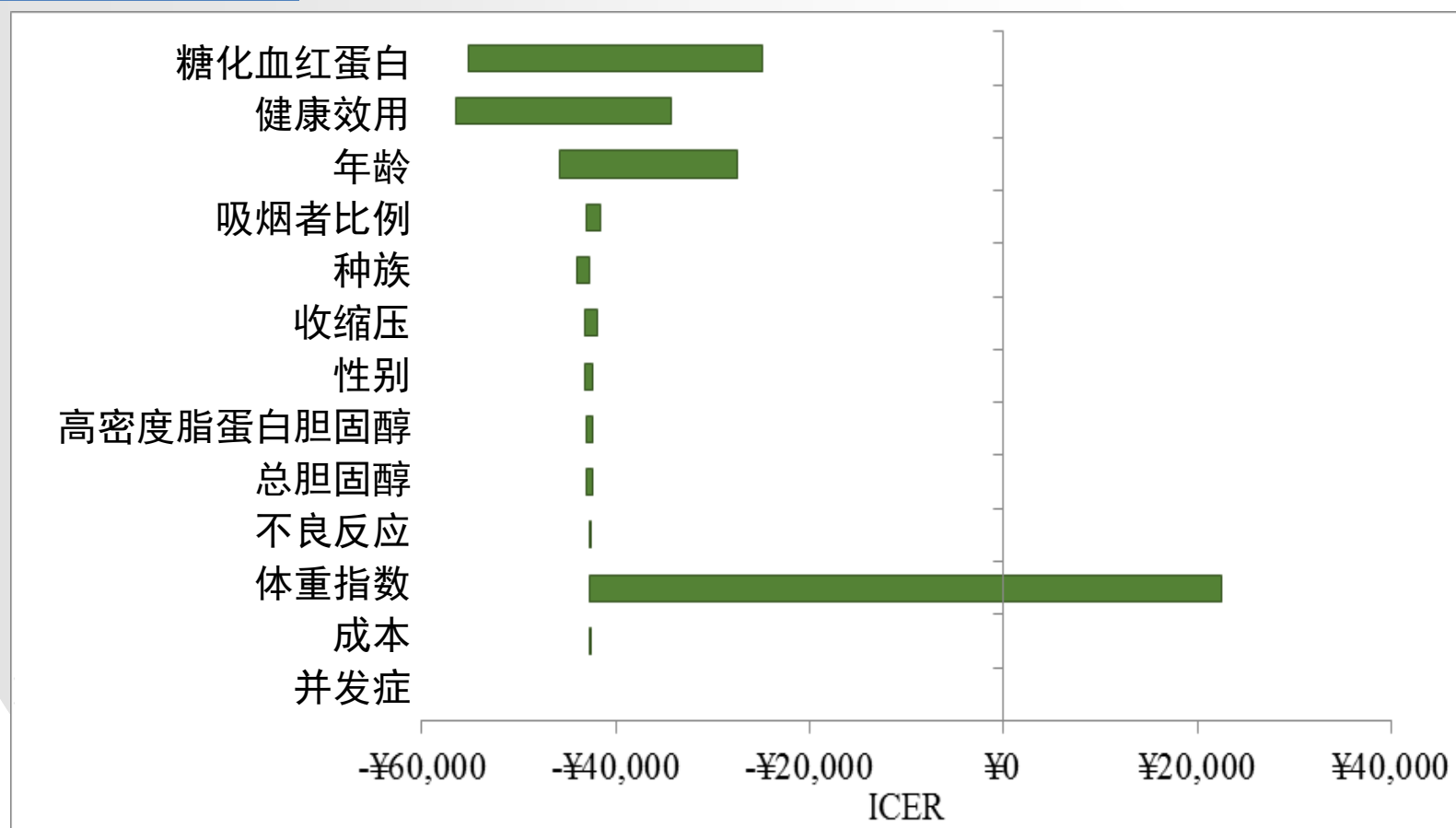
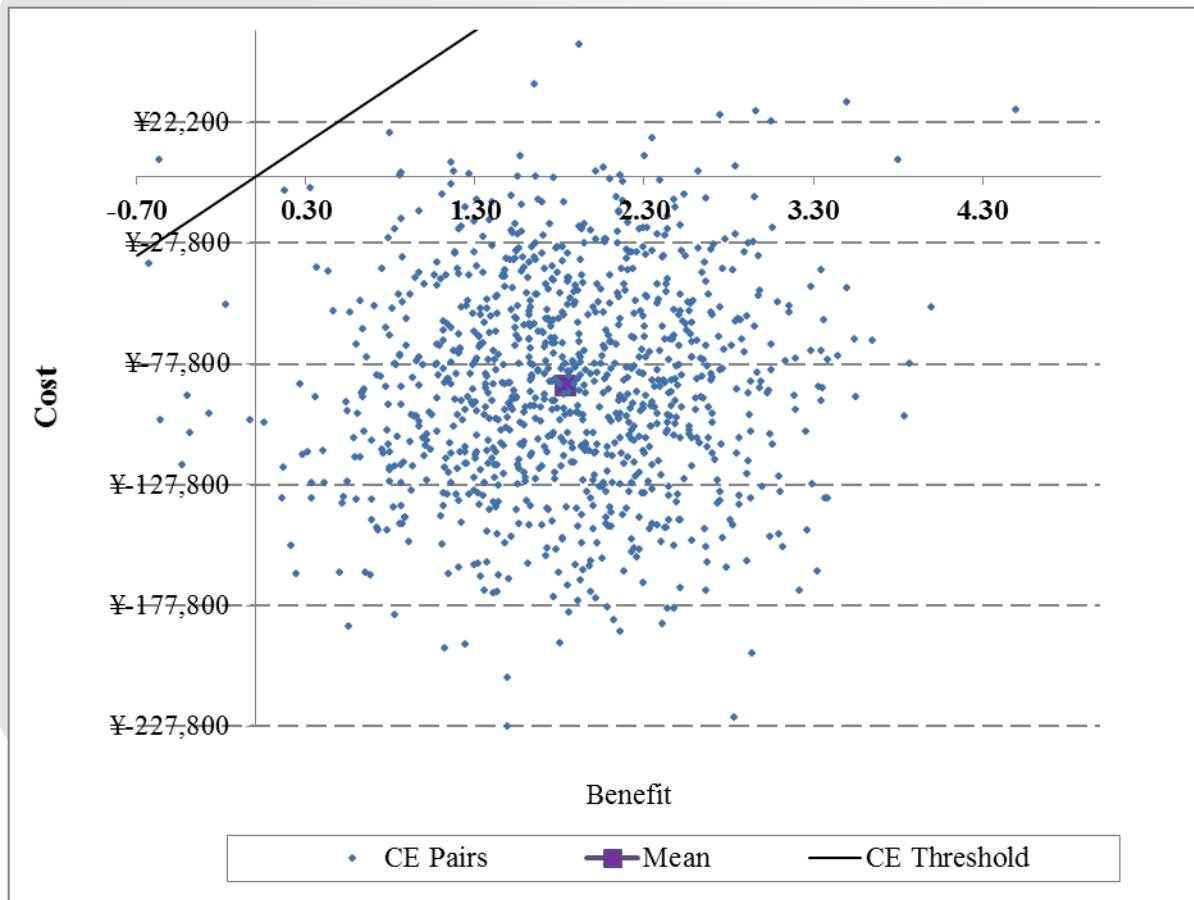


图3. 单变量敏感性分析的暴风图

结果

概率敏感性分析



CE threshold value:	¥46,629
% cost effective:	99.9%

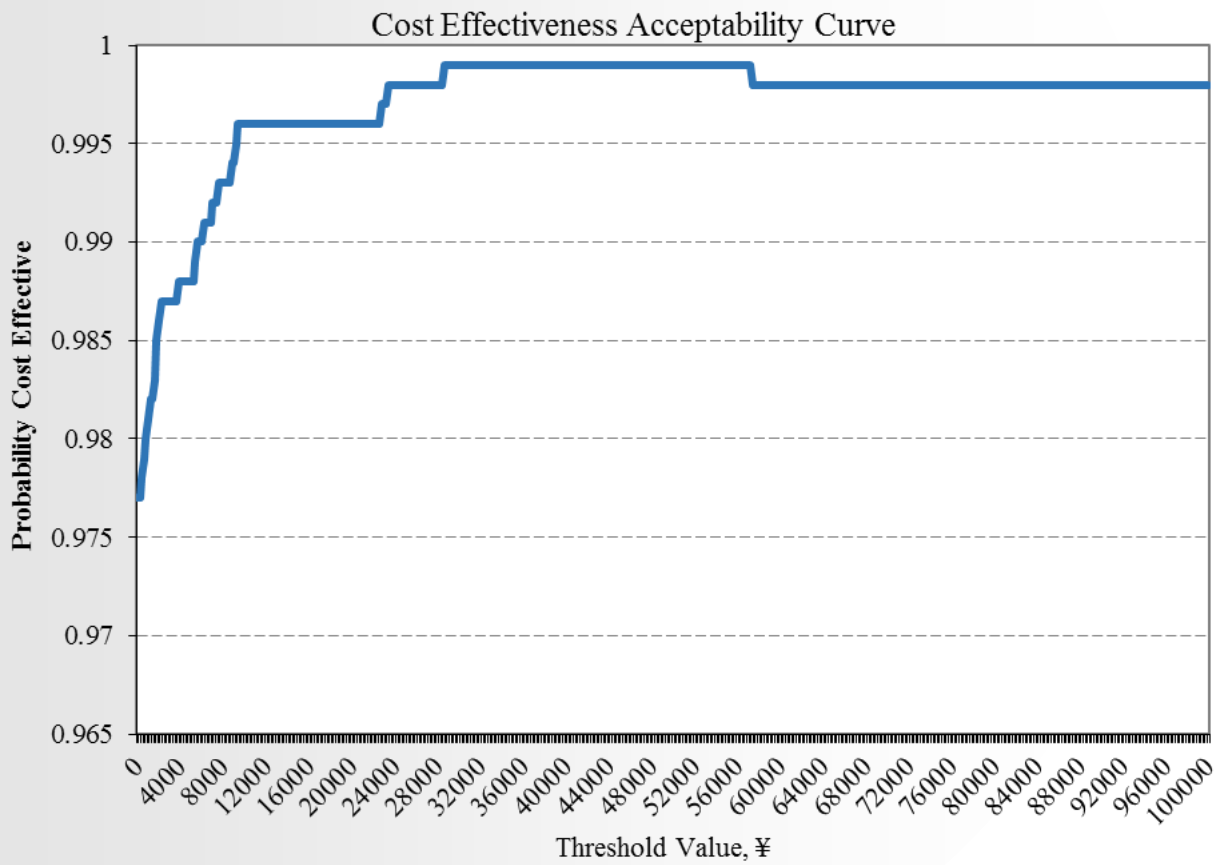
相比甘精胰岛素，艾塞那肽不仅能够提供附加的效益，还能降低成本。

Scatter plot of incremental cost-effectiveness ratios for the treatment (EBID+OAD) arm versus control (IGQD+OAD) arm with a CE threshold value of ¥46,629 (GDP per capita in China in 2014).



结果

概率敏感性分析



Cost effectiveness acceptability curve for the treatment (EBID+OAD) arm versus control (IGQD+OAD) arm.



结论与讨论

- ❖ 相比甘精胰岛素+口服降糖药，艾塞那肽+口服降糖药能获得更多的QALY和生命年，还能降低成本
- ❖ 在调整一些关键因素后，成本-效果分析结果是稳健的
- ❖ 研究结果部分支持来自德国、瑞士、英国、葡萄牙、土耳其和西班牙等国家的同类研究的结果

实 例

研究一. 艾塞那肽 vs. 甘精胰岛素

研究二. 沙格列汀 vs. 格列美脲

1. Xiaoyong Wang, Shuyan Gu, Qing Qiao, Weiguo Gao, Susan Grandy, Hengjin Dong. Cost-Effectiveness of Exenatide Twice Daily vs. Insulin Glargine as Add-on Therapy to Oral Antidiabetic Agents in Type 2 Diabetes in China. Diabetes, 65 (Supplement 1) A564-A594.
2. Shuyan Gu, Jing Deng, Lizheng Shi, Yiming Mu, Hengjin Dong(*). Cost-effectiveness of saxagliptin vs glimepiride as a second-line therapy added to metformin in Type 2 diabetes in China. Journal of Medical Economics, 2015, 1-13.

目的

沙格列汀+二甲双胍 vs. 格列美脲+二甲双胍在单独使用二甲双胍疗效不佳时的成本-效果分析

沙格列汀

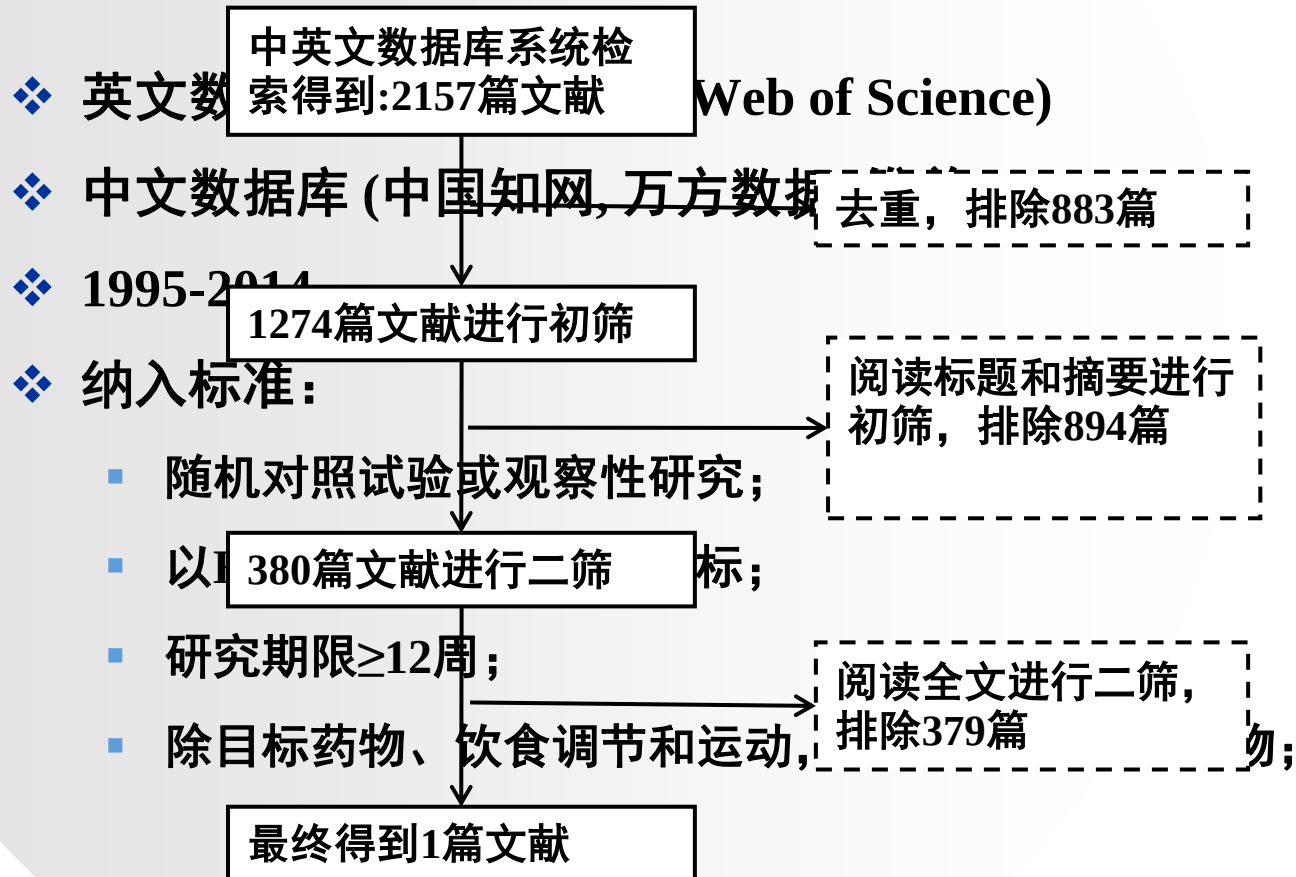
- ★ 降糖效果好
- ★ 良好安全性和耐受性
- ★ 不增加体重
- ★ 不增加低血糖发生率

格列美脲

- ★ 在中国广泛使用
- ★ 降糖效果好
- ☆ 增加体重
- ☆ 增加低血糖的发生率

方法

文献研究



模型输入

患者资料

变量 *	均值	标准误
基线人口统计学资料		
基线年龄, y	48.51	1.21
女性比例, 值: 0–1	0.48	0.06
病程, y	6.7	0.07
身高, m	1.63	0
吸烟者比例, 值: 0–1	0.183	0.0046
可变的危险因素		
糖化血红蛋白, %	8.70	0.09
总胆固醇, mmol/L	5.13	0.14
高密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	1.11	0.0013
收缩压, mmHg	130.99	2.26
体重, kg	71.34	2.15

*大多数变量值从头对头文献获得，没有的变量从公开发表的观察性研究获得。

【头对头文献】朱凤, 宋晓燕 (2014). 沙格列汀治疗2型糖尿病的疗效及其对胰岛β细胞功能影响的研究. 中国糖尿病杂志, 22, 494-6.

Ji LN, Hu DY, Pan CY, et al. (2013). Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. Am J Med, 126, 911-25.

General Administration of Sport of China. National Physique Monitoring Bulletin (2010). <http://www.sport.gov.cn/n16/n1077/n297454/2052709.html>. Accessed in December 2014.

Xu Y, Wang LM, He J, et al. (2013). Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. JAMA, 310, 948-58.

模型输入

临床资料

变量 *	沙格列汀+二甲双胍	格列美脲+二甲双胍
糖化血红蛋白降低量, %	-1.40 (0.15)	-1.20 (0.13)
体重改变量, kg	-2.39 (3.06)	0.53 (3.33)
症状性低血糖发生率	0.0264 (0.0264)	0.1544 (0.0586)
严重低血糖发生率	0.0006 (0.0040)	0.0034 (0.0095)

*变量值表示为均值(标准误), 所有变量值由头对头文献得到。

【头对头文献】朱凤, 宋晓燕 (2014). 沙格列汀治疗2型糖尿病的疗效及其对胰岛β细胞功能影响的研究. 中国糖尿病杂志, 22, 494-6.
郑亚明, 吴晶, 谢琨 (2012). 2型糖尿病患者低血糖事件发生率及费用研究. 中国农村卫生事业管理, 32, 1195-8.

模型输入

年药物成本

药品	规格	最高零售价, ¥	日剂量, mg/d	年治疗成本, ¥	二甲双胍年治疗成本, ¥	总成本, ¥
沙格列汀	5 mg* 7 片	69.65	5	3,632*	1,577 [‡]	5,209
格列美脲	2 mg* 15 片	77.90	2.8	2,654 [†]	1,577 [‡]	4,231

*Official drug price list of Price Bureau for saxagliptin in eastern China.

[†]Official drug price list of Price Bureau for glimepiride in eastern China.

[‡]Obtained from Hou et al. The cost for metformin is ¥366.9 per 12 weeks, and thus the cost of metformin = $366.9 \times 4 = 1467.6$.
Convert to 2014 using CPI from 2013 to 2014, annual cost of metformin = $1467.6 \times 102.6 / 100 \times 104.75 / 100 = ¥1577.28$.

Price Bureau. Official drug price list for saxagliptin. <http://www.zjpi.gov.cn/main/html/2014/CT10046/eec3f13a8b2d46258a93966273078df7.html>. Accessed in December 2014.

Price Bureau. Official drug price list for glimepiride. <http://www.zjpi.gov.cn/main/html/2014/CT10046/dd72e4240a7e4c1da820a849642f7b37.html>. Accessed in December 2014.

Hou XY, Zen Z, Tao X, et al. (2014). Cost-effectiveness analysis of 2 dosage forms of metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes. China Pharmacy, 25, 1844-7.



模型输入

并发症和低血糖成本

事件	致死的		非致死的		维持	
	均值	标准误	均值	标准误	均值	标准误
缺血性心脏病	--	0	39,041	0	6,970	0
心肌梗死	46,547	0	46,547	0	10,692	0
充血性心脏衰竭	15,480	0	15,480	0	9,409	0
中风	14,059	0	18,141	0	8,169	0
失明	--	--	12,048	0	9,298	0
终末期肾脏病	--	--	114,640	0	91,982	0
截肢	18,233	0	18,233	0	14,534	0
溃疡 *	0	0	13,989	443.2	4,924	0
严重低血糖			3,830			

注: 并发症成本和严重低血糖成本主要从文献获得, 仅溃疡的成本从文献+医院调查获得;

Gao L, Zhao FL, Li SC. (2012). Cost-utility analysis of liraglutide versus glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes patients in China. Int J Technol Assess Health Care, 28, 436-44.
Li HC, Xu F, Wang F. (2011). Cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 combined with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. Chinese Journal of New Drugs, 20, 2163-70.
Palmer JL, Gibbs M, Scheijbeler H, et al. (2008). Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart in poorly-controlled type 2 diabetes patients in China. Adv Ther, 25, 752-74.
郑亚明, 吴晶, 谢琨 (2012). 2型糖尿病患者低血糖事件发生率及费用研究. 中国农村卫生事业管理, 32, 1195-8

模型输入

BMI 相关成本

*来源:

郭慧,李骏,江钟立 (2007).
体力活动的增加对2型糖尿病
病患者糖脂代谢和医药费
用影响的随访观察.中国康
复医学杂志,22,395-8.

BMI	年成本 (2014 ¥)
≤23	0
24	1,520
25	3,743
26	5,966
27	8,189
28	10,412
29	12,635
30	14,859
31	17,082
32	19,305
33	21,528
34	23,751
35	25,974
36	28,198
37	30,421
38	32,644
39	34,867
40+	37,090

结果

基本案例分析

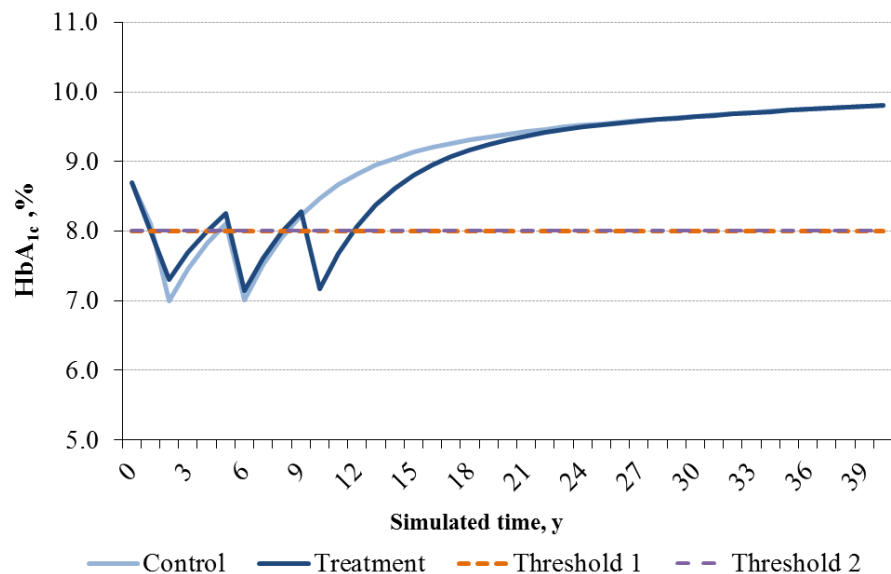


图1.糖化血红蛋白在治疗组（沙格列汀+二甲双胍）和对照组（格列美脲+二甲双胍）中随着模拟时间的进展

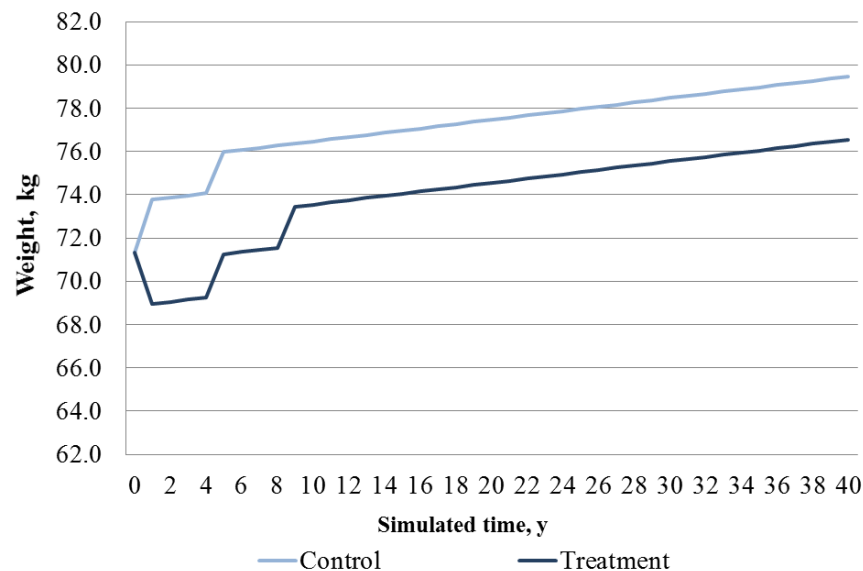


图2. 体重在治疗组（沙格列汀+二甲双胍）和对照组（格列美脲+二甲双胍）中随着模拟时间的进展



结果

总事件预测	格列美脲+二甲双胍		沙格列汀+二甲双胍		差异	总成本,* ¥	格列美脲+二甲双胍	沙格列汀+二甲双胍
	非致死	致死	非致死	致死				
大血管事件						大血管事件		
缺血性心脏病	117.4	0.0	116.3	0.0	-1.0	缺血性心脏病	8,705,008	8,678,793
心肌梗死	108.7	119.1	108.8	116.2	-2.8	心肌梗死	14,630,033	14,596,760
充血性心脏衰竭	42.8	3.9	42.2	3.8	-0.7	充血性心脏衰竭	2,542,758	2,517,399
中风	43.6	10.6	43.2	10.2	-0.8	中风	2,743,846	2,742,735
微血管事件						微血管事件		
失明	43.7	0.0	42.5	0.0	-1.2	失明	2,983,962	2,939,578
肾病	30.3	2.8	30.5	2.7	0.1	肾病	13,824,176	14,013,694
截肢	49.3	4.6	46.6	4.3	-3.0	截肢	3,847,717	3,608,470
致死的						低血糖	1,333,739	1,021,374
大血管	--	133.6	--	130.2	-3.4	药物治疗	63,754,426	68,357,021
微血管	--	7.4	--	7.0	-0.3	BMI相关成本	171,089,513	122,596,983
其他	--	857.1	--	860.8	3.7	总计	285,455,177	241,072,807
成本-效果 (单个患者)						低血糖*		
Discounted Cost	285,455.18		241,072.81		-44,382	症状性	13,981	11,557
Discounted QALYs	13.00		14.01		1.01	严重	498	411
Discounted LY	16.64		16.67		0.03			
Cost per QALY					-43,883			
Cost per LY					-1,710,926			

结 果

单变量敏感性分析

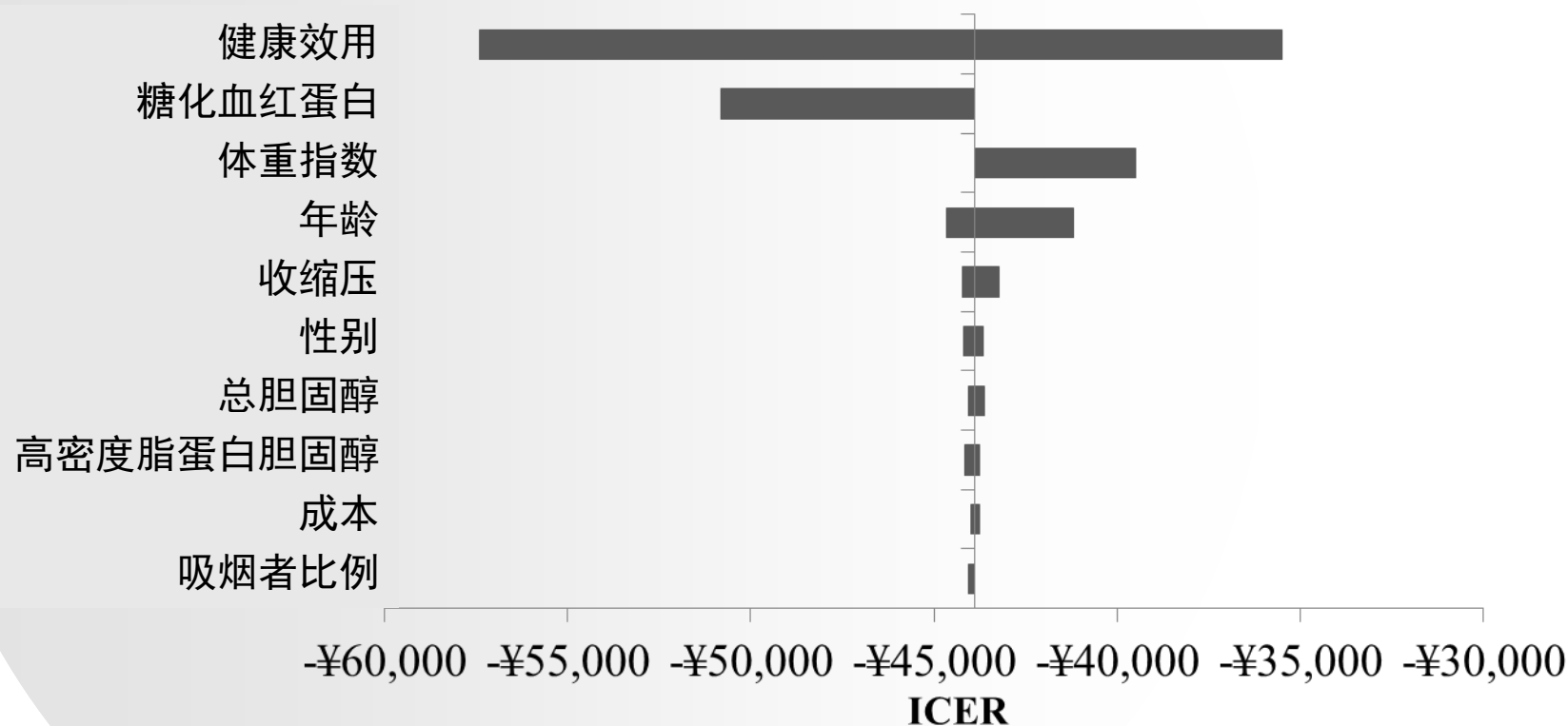
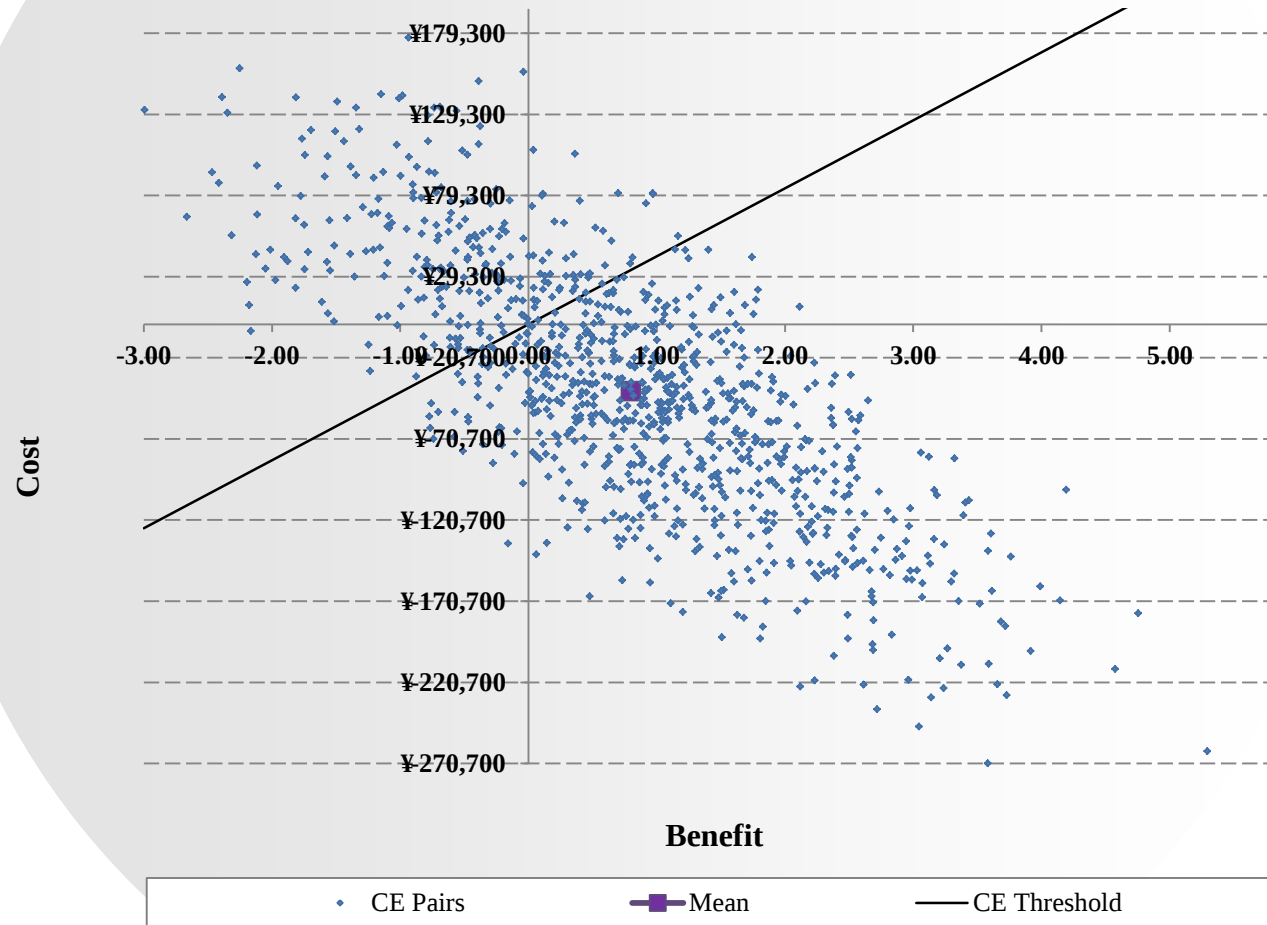


图3. 单变量敏感性分析的暴风图

结果

概率敏感性分析



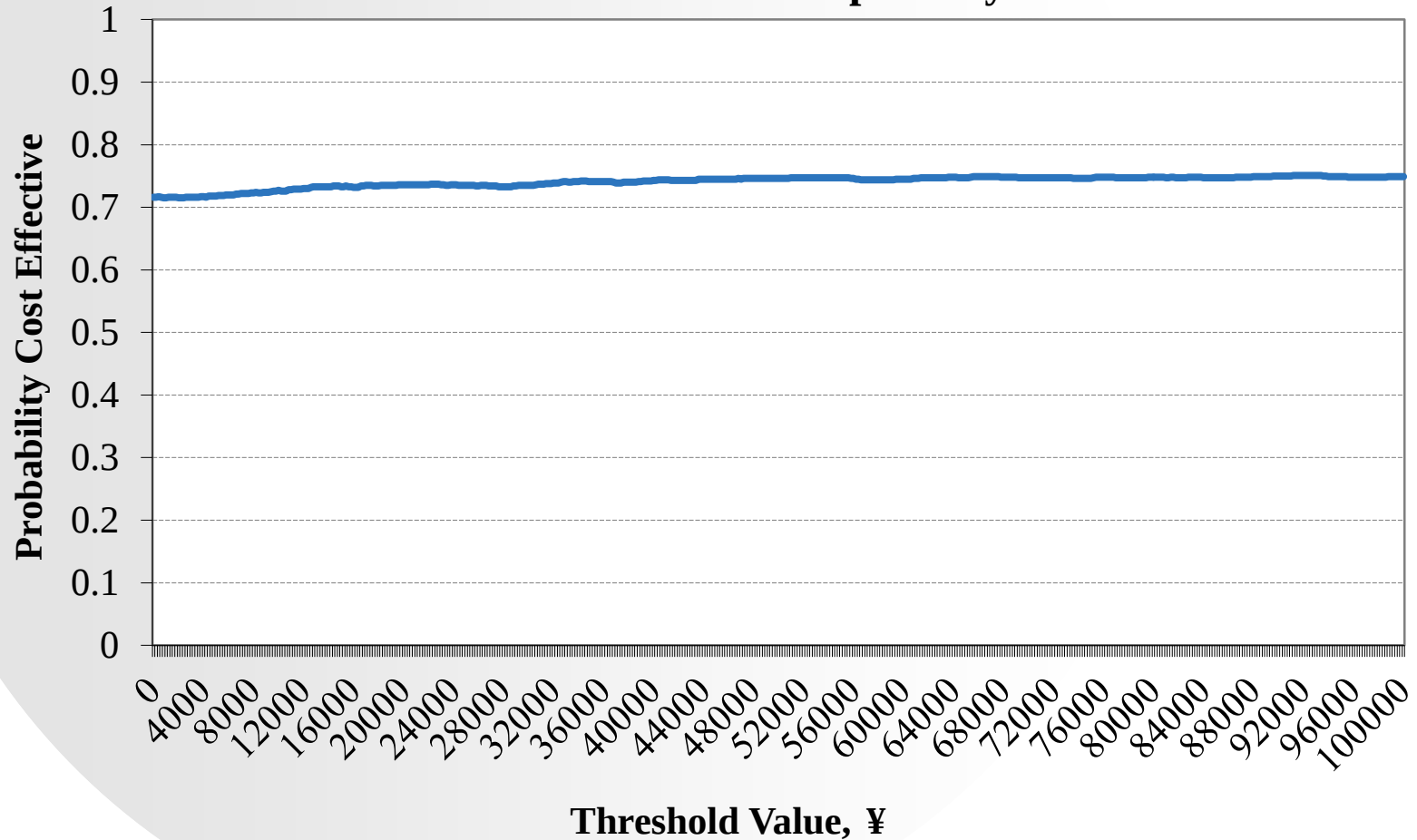
CE threshold value:	¥43,320
% cost effective:	74.3%

相比格列美脲，沙格列汀不仅能够提供附加的效益，还能降低成本。

结果

概率敏感性分析

Cost Effectiveness Acceptability Curve



Cost effectiveness acceptability curve for saxagliptin+metformin vs glimepiride+metformin



结论与讨论

- ❖ 相比格列美脲+二甲双胍，沙格列汀+二甲双胍能获得更多QALY和生命年，还能降低成本
- ❖ 在调整一些关键因素后，成本-效果分析结果是稳健的
- ❖ 研究结果部分支持来自瑞典、德国和阿根廷等国家的同类研究的结果



政策建议

- ❖ 相比甘精胰岛素+口服降糖药，艾塞那肽+口服降糖药能获得更多QALY和生命年，还能降低成本
- ❖ 相比格列美脲+二甲双胍，沙格列汀+二甲双胍能获得更多QALY和生命年，还能降低成本
- ❖ 医保决策
- ❖ 临床合理用药
- ❖ 临床路径设计



谢谢!