

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂临床综合评价方法研究[△]

张 蓓*, 薛青霞, 陈娇娇, 张会苑, 慕升君, 李惠香, 唐冰颖, 吕国光^{#1}, 赵 泉^{#2} (烟台毓璜顶医院药学部, 山东烟台 264000)

中图分类号 R954 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0502-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.025



摘要 目的:构建钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂的临床综合评价体系,为全面评估口服降糖药提供方法学参考。方法:从主题遴选、评价内容与维度、指标的选择与构建、评价方法以及药品综合价值判断等方面,探讨医疗机构 SGLT-2 抑制剂临床综合评价的方法。结果:构建了一套科学、客观、量化的 SGLT-2 抑制剂的临床综合评价方法,通过文献研究、真实世界研究及经济学研究等方法,从有效性、安全性、经济性、适宜性、创新性和可及性方面开展药品实际应用综合分析。结论:今后在开展 SGLT-2 抑制剂等口服降糖药临床综合评价时,应按照国家相关指南要求,围绕糖尿病患者临床用药实践及决策需求,对待评药品进行定性及定量数据整合分析,实现多维度药品综合评价。

关键词 口服降糖药; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 临床综合评价

Comprehensive Clinical Evaluation Methods of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors[△]

ZHANG Bei, XUE Qingxia, CHEN Jiaojiao, ZHANG Huiyuan, MU Shengjun, LI Huixiang, TANG Bingying, LYU Guoguang, ZHAO Quan (Dept. of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To construct the comprehensive clinical evaluation system for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors, so as to provide methodological reference for comprehensive evaluation of oral hypoglycemic drugs. **METHODS:** The clinical comprehensive evaluation methods of SGLT-2 inhibitors in medical institutions was discussed from the aspects of theme selection, evaluation content and dimensions, index selection and construction, evaluation method and comprehensive value judgment of drugs. **RESULTS:** The method of scientific, objective and quantifiable clinical comprehensive evaluation method for SGLT-2 inhibitors was constructed. The investigator could through literature studies, real-world studies and economic studies conduct a comprehensive analysis of the practical application of the drug in terms of efficacy, safety, economy, appropriateness, innovation, and accessibility. **CONCLUSIONS:** In the future, when carrying out clinical comprehensive evaluation of SGLT-2 inhibitors and other oral hypoglycemic drugs, it is necessary to follow the requirements of relevant national guidelines, focus on the clinical medication practice and decision-making needs of diabetic patients, and conduct integrated analysis of qualitative and quantitative data on the evaluated drugs to achieve multi-dimensional comprehensive evaluation of drugs.

KEYWORDS Oral hypoglycemic drugs; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Clinical comprehensive evaluation

糖尿病作为威胁人类健康的三大慢性非传染性疾病之一,给全球医疗卫生体系和社会带来了巨大的疾病负担。

[△]基金项目:山东省第二批药品临床综合评价项目(No. 2022YZ006)

* 主管药师。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail: zhangbeijiangshan@163.com

通信作者 1:主管药师。研究方向:医院药学。Email: pjxmyhd@163.com

通信作者 2:主任药师。研究方向:临床药学与医院药学。Email: zhaquan_1419@163.com

2021 年国际糖尿病联盟的官方数据显示,我国糖尿病患者人数居世界第 1 位,成为糖尿病负担突出的国家之一^[1]。随着经济的发展和生活方式的改变,糖尿病患病率逐年升高且发病年龄日趋年轻化,发展趋势不容乐观。目前,口服降糖药是临床治疗 2 型糖尿病的主要方式,然而其种类繁多,作用机制不尽相同,在有效性、安全性和经济性等方面也略有不同^[2]。药品临床综合评价是以药品临床价值为导向,利用真实世界数据和药品供应保障各环节信息,从多维度开展科学规范的药品实际应用综合分析^[3]。开展口服降糖药临床综合评价可

为 2 型糖尿病的治疗提供科学合理的依据,加强糖尿病患者基本用药保障,为医疗机构药物目录遴选和优化提供参考。近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 抑制剂作为新型口服降糖药受到高度重视,因其良好的降糖效果及明确的心肾保护作用,上市后迅速被国内外指南推荐为治疗 2 型糖尿病的一线用药^[4-5]。本研究以 SGLT-2 抑制剂为例,在参考国内外相关指南的基础上,结合药物特点,对口服降糖药临床综合评价展开方法学研究,为后续医疗机构开展口服降糖药临床综合评价提供借鉴。

1 主题遴选

口服降糖药临床综合评价的主题遴选是以临床用药需求为导向,围绕口服降糖药临床需求量大、品种繁多、个体化用药复杂等问题,通过文献综述、专家咨询和重点药物调研等方法,收集拟评价主题。对潜在的主题进行详细论证,确定拟评价的药品,拟解决的用药问题和通过评价拟达到的目的,形成备选主题。围绕“重要性、相关性、可评估性”构建主题遴选原则,对备选主题进行综合判断,并根据优先性进行排序,最终确定评价主题^[6]。

SGLT-2 抑制剂作为一类新型口服降糖药,通过降低肾糖阈、促进尿葡萄糖排泄,发挥降糖作用,同时能为患者带来心肾获益^[4]。虽然该类药物的作用机制类似,但在临床实践诊疗过程中仍存在差异。本研究通过前期调研统计,经过临床专家咨询和推荐,最终确定评价主题为“SGLT-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床综合评价”。

2 评价维度与内容

SGLT-2 抑制剂临床综合评价是基于多维度、多层次证据的综合评价,其中评价维度是药品临床综合评价的基石^[3]。根据《药品临床综合评价管理指南(2021 年版 试行)》(以下简称《评价指南》)的要求,从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性 6 个评价维度出发,通过证据整合及分析,形成 SGLT-2 抑制剂价值判断的综合评价依据^[3]。对于评价内容及维度,应根据 SGLT-2 抑制剂的特点进行实际分析,从而确定各维度评价指标。糖尿病是一种病程长、难治愈、通常需要终身服药的疾病,严重困扰患者的生活,加重患者的经济负担。因此,在 SGLT-2 抑制剂临床综合评价中,有效性、安全性和经济性显得尤为重要。另外,糖尿病患者中老年人占比大,因此,适宜性、可及性的评价也是不可或缺的。

2.1 有效性评价

有效性评价应结合疾病特点和药品特性选择评价指标。对于 SGLT-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的有效性,围绕药理学特性和临床疗效 2 个角度展开,收集药品说明书、随机对照试验和真实世界研究等证据,对 SGLT-2 抑制剂的降糖效果、靶器官保护作用等疗效进行评价。通过药理作用机制、药动学与药效学特点比较其药理学特性,以终点结局指标(如全因死亡率、并发症死亡率等)评价其临床疗效。难以获得终点结局指标时,可考虑采用中间替代指标(如糖化血红蛋白、血糖等)。此外,也可采用生活质量评定量表、糖尿病特异性生活质量量表

和糖尿病控制状况量表等作为有效性评价指标。

2.2 安全性评价

安全性评价包括药品说明书中的安全性信息和上市后安全性评价。药品说明书中的安全性评价主要包括不良反应、禁忌证、药物相互作用、药物过量、特殊人群和黑框警告等信息。上市后安全性评价主要包括世界卫生组织和各国(美国、英国、欧盟、中国)发布的药品不良事件报告和安全性信息公告、药品安全性系统评价、个案报道以及安全性真实世界研究。鉴于糖尿病患者多为老年人群,合并症多,用药复杂,因此,本研究重点关注 SGLT-2 抑制剂在老年患者特殊人群中的安全性信息,如禁忌证和药物相互作用等。同时,关注该类药物引起的严重不良反应,如酮症酸中毒、会阴部坏死性筋膜炎和急性胰腺炎等。

2.3 经济性评价

经济性评价要结合疾病特点和用药实际情况,构建契合临床实践的模型,基于研究目的,从卫生体系角度进行评价。成本数据中仅纳入直接医疗成本,其中药品价格可通过官方药品采购平台(如山东省药械采购平台)获得。根据《中国药物经济学评价指南 2020》的推荐,优先选用成本-效用分析^[7]。加之 2 型糖尿病属于长期慢性疾病,因此,可采用结果研究中心(centre for outcomes research, CORE)糖尿病模型,通过成本-效用分析对 SGLT-2 抑制剂的长期经济性进行比较。

2.4 适宜性评价

适宜性是衡量口服降糖药临床使用情况的重要维度之一。用药适宜性是指药品在医务人员的指导下,能通过适宜的方式,快速、便捷、精确地作用于目标人群^[8]。因糖尿病患者需要长期使用抗糖尿病药,因此,SGLT-2 抑制剂的药品适宜性对于提高糖尿病患者的长期用药依从性具有重要影响。SGLT-2 抑制剂适宜性评价的重点包括药品技术适宜性和药品使用适宜性。

2.5 创新性评价

创新性评价是通过分析判断药物与参比药品满足临床需求程度、鼓励国产原研创新等情况,进行药品的创新性评价^[3]。关于 SGLT-2 抑制剂的创新性评价,基于《评价指南》,结合药物特点,主要涉及临床创新性、服务创新性和产业特殊性 3 个角度。可重点关注是否填补临床空白、是否具有新型药物机制以及制剂等。

2.6 可及性评价

可及性评价是指运用药物流行病学及药物经济学方法对药品供应能力、患者负担情况进行综合科学评估的过程^[8]。《评价指南》推荐使用可获得性和可负担性两类指标进行可及性评价。可获得性由医疗机构药品可获得率、药品短缺情况及政策推荐等指标反映。可负担性可由人均年用药治疗费用占城乡居民家庭年可支配收入的比重体现^[3]。

3 指标选择与构建

对于 SGLT-2 抑制剂临床综合评价指标体系的选择与构

建,可以通过文献调查、头脑风暴和专家调研等方法初步确定各维度指标。再采用德尔菲专家咨询法和层次分析法,发放调查问卷进行2轮专家咨询,邀请临床专家、药学专家、经济学专家对临床综合评价指标体系的核心内容进行筛选和评价。指标的剔除采用界值法,当满分频率、重要性评分均值及变异系数3个筛选标准均不符合要求时则剔除^[9];指标的重要性赋值采用Likert 5级评分法,最终建立SGLT-2抑制剂的临床综合评价指标体系。SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病的临床综合评价的指标选择与构建流程见图1。

4 评价方法

目前,药品临床综合评价的方法较多,主要包括文献研究、真实世界研究和药物经济学研究等。应用多种评价方法开展多维度、多层次的综合评价,可以使评价结果更严谨、科学。本研究以SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病的临床综合评价为例,其各维度评价方法及数据来源的选择见表1。

表1 SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病的临床综合评价维度、方法与数据来源

Tab 1 Clinical comprehensive evaluation dimensions, methods and data sources for SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

维度	二级指标	评价方法	数据来源
有效性	药理特性、临床疗效	文献研究、临床随机对照试验和真实世界研究	文献数据、临床研究和专家/患者咨询
安全性	药品说明书中安全性信息、上市后安全性评价	文献研究、临床随机对照试验和真实世界研究	药品说明书、文献数据、专家/患者咨询、国内外药品监督管理部门网站、药品不良反应/药品不良事件监测数据和临床研究
经济性	药品单价、治疗所需药品费用和成本、效用分析	文献研究、真实世界研究和药物经济学研究	文献数据、临床研究、官方平台数据、医疗机构数据、专家/患者咨询和企业资料
适宜性	药品技术适宜性、药品使用适宜性	药品说明书、文献研究和调查	药品说明书、文献数据、专家咨询、企业资料和相关人员(医师、药师、患者及患者家属)
创新性	临床创新性、服务创新性和产业创新性	文献研究、访谈	药品说明书、文献数据、专家咨询和专利信息数据
可及性	可负担性、可获得性	文献研究、调查	官方平台数据、企业资料和医疗机构数据

4.1 文献综述

文献研究法是根据一定的研究目的或课题,系统调查文献来获得资料,采用严格的质量标准及原则,全面、正确地了解、掌握所要研究问题的方法。文献研究法主要通过系统性文献综述开展。系统性文献综述可以采用系统评价/Meta分析的方法,对于双臂研究,优先考虑直接比较的方式,在原始研究数量不足时,可以参考间接比较的结果来评估两种干预措施的价值;对于多臂研究,则建议采用网状Meta分析方法。对于已有多个系统评价/Meta分析的主题,建议通过系统评价再评价或者GRADE质量评价,获得最佳质量证据。例如,在开展口服降糖药SGLT-2抑制剂综合评价时,考虑到目前直接比较两种药物的研究较少,可采用间接Meta分析进行比较。

4.2 真实世界研究

《评价指南》中明确指出,药品临床综合评价应充分利用真实世界研究数据。真实世界研究是一种在医疗机构等真实世界环境下收集患者数据,通过分析获得患者所用药品的疗效及不良反应等临床表现的研究方法^[10]。目前,我国真实世界数据主要分为医院信息系统数据、死亡登记数据、医保数据和药品安全性主动监测数据等^[11]。针对不同评价维度,充分考虑数据的可获得性和适用性,选择不同来源的真实世界数据,开展相应的真实世界研究。SGLT-2抑制剂的有效性和安全性评价可基于本区域各级医疗机构的电子病历系统开展回顾性研究,条件允许时可考虑开展前瞻性研究,对获得的真实世界

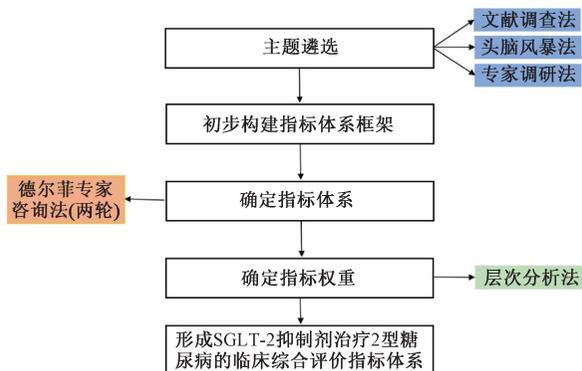


图1 SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病的临床综合评价指标体系构建流程

Fig 1 Construction process of clinical comprehensive evaluation index system for SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

研究数据进行清洗、整合及转化,确保研究真实、可靠。此外,对于安全性评价,还可调研药品不良反应中心监测平台(如国家级、省级和市级)、药品监管部门安全性信息公告、药物警戒快讯以及药品说明书中的真实世界数据进行统计分析。经济性评价则需要通过电子病历系统提取患者治疗费用等信息,或者通过开展调查问卷的方式收集相关信息。

4.3 药物经济学评价

药物经济学评价方法主要包括最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析和成本-效益分析等,研究者应当根据研究中疾病和干预措施的特点、数据的可获得性,以及评价的目的与要求,来选择适当的评价方法^[7]。当开展研究所需数据获得不充足或需要模拟更长周期的结果时,应当考虑构建药物经济学模型开展口服降糖药的经济性评估。现有证据下,较理想的2型糖尿病治疗药物经济学评价模型选择为CORE模型和Cardiff模型^[12]。其中,CORE模型应用频次较多。因此,本研究可采用CORE模型对SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病进行成本-效用分析,模型参数来源于已发表的文献数据,当难以获得文献数据时,可考虑开展原始研究。

5 综合价值判断

SGLT-2抑制剂的综合价值判断是基于指标体系构建及权重,通过不同评价方法收集、梳理各维度相关证据,最终采用多准则决策分析、层次分析法或德尔菲法,形成SGLT-2抑制剂临床综合评价结果。SGLT-2抑制剂的综合价值判断由5名研究

者根据预先确定好的评价标准对各维度进行评分,结果取均值;基于各维度的权重计算总得分,以雷达图直观呈现药品在各维度的评分情况。

本研究以口服降糖药中的SGLT-2抑制剂为例,从主题遴选、评价内容与维度、指标的选择与构建、评价方法以及药品综合评价判断等方面探讨了医疗机构口服降糖药临床综合评价的方法。SGLT-2抑制剂临床综合评价是结合了该类药物的临床应用特点,建立的一套科学、客观、量化的评价方法,为医疗机构药物目录遴选和临床医师药物选择提供参考。今后在开展口服降糖药临床综合评价时,可参考本研究中关于SGLT-2抑制剂的临床综合评价方法研究,按照国家相关指南要求,围绕糖尿病患者临床用药实践及决策需求,对待评药品进行定性及定量数据整合分析,实现多维度药品综合评价。为医院决策者提供全面的药品信息与评价结果,为医院合理用药监管、用药目录动态调整等方面提供最新依据,以便做出科学的用药决策。

参考文献

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.

[2] 胡静. 我院门诊2型糖尿病患者口服降糖用药的应用分析[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(14): 144-146.

[3] 国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司. 关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告[EB/OL]. (2020-

11-04) [2021-09-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yaos/s7656/202011/d11d32fae84121a0dfca36b015a31d.shtml>.

[4] 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)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548.

[5] National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management[EB/OL]. (2022-06-29) [2022-11-20]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.

[6] 邱英鹏, 赵琨, 王晓玲, 等. 儿童药品临床综合评价主题的遴选方法初探[J]. *中国药物评价*, 2021, 38(3): 177-182.

[7] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020:4.

[8] 国家药物和卫生技术综合评估中心, 国家心血管病中心, 首都医科大学附属北京安贞医院, 等. 心血管病药品临床综合评价技术指南(2021年版)[EB/OL]. (2021-12-31) [2022-03-22]. <http://www.nhei.cn/nhei/zfnb/202112/9e350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0/files/Oac56e4cd1e848da859d623212dd0171.pdf>.

[9] 王春枝, 斯琴. 德尔菲法中的数据统计处理方法及其应用研究[J]. *内蒙古财经学院学报(综合版)*, 2011, 9(4): 92-96.

[10] 张建楠, 周越菡, 罗俊. 真实世界研究对原研药与仿制药药效评价的研究进展[J]. *科技视界*, 2021(26): 125-127.

[11] 印冠锦, 张梦阳, 吴惠庶, 等. 真实世界数据相关标准体系研究与应用进展[J]. *医学信息学杂志*, 2022, 43(6): 30-35.

[12] 刘海娇, 王雅洁, 吴玉霞, 等. 2型糖尿病治疗药物经济学评价模型的分析研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(19): 2392-2398.

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2022-12-09)

(上接第501页)

[8] LAUSEKER M, GERLACH R, WORSEG W, et al. Differences in treatment and monitoring of chronic myeloid leukemia with regard to age, but not sex: results from a population-based study[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(4): 362-369.

[9] BELOHLAVKOVA P, STEINEROVA K, KARAS M, et al. First-line imatinib in elderly patients with chronic myeloid leukaemia from the CAMELIA registry: age and dose still matter[J]. *Leuk Res*, 2019, 81: 67-74.

[10] 谈议炯, 席宇飞, 范国荣, 等. 唑来膦酸注射液不良反应信号的挖掘与评价[J]. *中南药学*, 2022, 20(2): 441-447.

[11] DRUKER B J, TALPAZ M, RESTA D J, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1031-1037.

[12] STEEGMANN J L, BACCARANI M, BRECCIA M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1648-1671.

[13] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5): 353-364.

[14] 于露, 秦亚漆, 江倩. 真实世界中单中心慢性髓性白血病患者停药状况分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9): 754-760.

[15] FRANCISCO A R G, ALVES D, DAVID C, et al. Cardiotoxicity in hematological diseases: are the tyrosine kinase inhibitors imatinib and nilotinib safe? [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(5): 431-

435.

[16] JABBOUR E, DEININGER M, HOCHHAUS A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2011, 25(2): 201-210.

[17] TANAKA C, YIN O Q P, SETHURAMAN V, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(2): 197-203.

[18] CORTES J E, BACCARANI M, GUILHOT F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 424-430.

[19] REA D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 Suppl 2: S149-S158.

[20] PHAN C, JUTANT E M, TU L, et al. Dasatinib increases endothelial permeability leading to pleural effusion[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(1): 1701096.

[21] HUGHES T P, LANEUVILLE P, ROUSSELOT P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1): 93-101.

(收稿日期:2022-10-11 修回日期:2022-11-03)