

芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松症的成本效果分析

戈颖莹, 陈永法*, 薛小鑫, 石伟峰

中国药科大学 国际医药商学院, 江苏 南京 211198

摘要: **目的** 比较芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松症的经济性, 为临床决策提供参考与建议。**方法** 从全社会角度出发, 通过建立决策树模型对芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗方案进行成本效果分析, 并针对参数的不确定性进行敏感性分析。**结果** 芪骨胶囊治疗骨质疏松症的总成本为1 998.93元人民币, 仙灵骨葆胶囊方案的总成本为1 428.44元; 芪骨胶囊方案的有效率为99.72%, 仙灵骨葆胶囊方案的有效率为98.32%; 与仙灵骨葆胶囊相比, 芪骨胶囊治疗骨质疏松症的增量成本效果比为40 779.00, 即每多避免1例骨折发生, 多花费的成本为40 779.00元。单因素敏感性分析结果与基础分析结果一致。概率敏感性分析结果显示, 当意愿支付值小于60 000元人民币时, 仙灵骨葆胶囊为较优方案, 当意愿支付值达到60 000元时, 芪骨胶囊更具有显著的成本效果优势。**结论** 综合考虑骨折后治疗费用及患者生存质量的降低, 两方案皆可作为临床推荐用药, 患者可根据自身的经济条件选择适合的治疗方案。

关键词: 骨质疏松; 芪骨胶囊; 仙灵骨葆胶囊; 成本效果分析

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2356-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.044

Cost-effectiveness analysis of Qigu Capsules and Xianlinggubao Capsules in treatment of primary osteoporosis in China

GE Yingying, CHEN Yongfa, XUE Xiaoluan, SHI Weifeng

School of International Pharmaceutical Business of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: **Objective** The objective of this study was to evaluate and compare the cost effectiveness of Qigu Capsules and Xianlinggubao Capsules for Chinese primary osteoporosis patients, and to provide some advice to clinicians. **Methods** A decision tree model was used to perform the cost-effectiveness analysis of Qigu Capsules and Xianlinggubao Capsules from the societal perspective. The uncertainty of parameters was estimated by sensitivity analysis. **Results** The total cost for Qigu Capsules group was ¥1 998.93, while the total cost for Xianlinggubao Capsules was ¥1 428.44. The effective rate of Qigu Capsules group was 99.72%, and the effective rate of Xianlinggubao was 98.32%. The ICER was 40 779.00 which means Qigu Capsules group cost more ¥40 779.00 to avoid one case of fractures. Result of one-way sensitivity analysis was the same with fundamental analysis. Probabilistic sensitivity analyses indicated that when the threshold value of willingness to pay (WTP) is less than ¥60 000, Xianlinggubao Capsules is the most cost-effective, and when the threshold value is over ¥60 000, Qigu Capsules has significant cost-effective advantage. **Conclusions** Considering the current economic burden of fractures in China and the reduction of the quality of life of patients, both treatments are recommended for clinical use, and patients should choose the most appropriate treatments according to their WTP.

Key words: osteoporosis; Qigu Capsules; Xianlinggubao Capsules; cost-effectiveness analysis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下, 骨微结构损坏, 导致脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病。OP分为原发性和继发性两大类。在我国, 以原发性骨质疏松较为多见。据估算

2006年OP在我国至少有6 944万患者, 骨量减少者已超过2.1亿^[1], 尽管缺乏新近的流行病学数据, 但估测我国OP和骨量减少人数已远超过上述数字^[2]。OP的严重后果是导致骨质疏松性骨折, 2015年我

收稿日期: 2018-04-28

第一作者: 戈颖莹, 硕士研究生, 研究方向为药物经济学评价。Tel: 15251759187 E-mail: yingying0731@yeah.net

*通信作者: 陈永法, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物经济学评价与国内外药事法规。Tel: 13770827788 E-mail: cyf990@163.com

国主要骨质疏松性骨折(腕部、椎体和髌部)约为269万例次^[3],发生1次骨折后其再发风险将增加2~5.67倍^[4]。随着年龄的增长和发生退行性病变,OP所导致的严重后果不仅是骨折,还有许多

严重的并发症。严所造成的腰背疼痛、脊柱变形等严重影响患者的生存质量,严患者一生病程中平均损失5.8个伤残调整生命年(DALYs),严重骨质疏松患者可平均损失7.8个DALYs^[5],是造成老年患者致残和致死的重要原因之一^[1]。同时,严及骨折的医疗和护理,需要投入大量的资源,给患者家庭和社会带来沉重的经济负担。据2015年预测,我国2015、2035和2050年用于主要骨质疏松性骨折(腕部、椎体和髌部)的医疗费用将分别高达720亿元、1 320亿元和1 630亿元^[3]。

抗骨质疏松症药物按作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物及传统中药。近年来,中医药治疗骨质疏松症的应用较为广泛,芪骨胶囊(原名密骨胶囊)和仙灵骨葆胶囊为防治骨质疏松症的常用药物。芪骨胶囊在治疗原发性骨质疏松症的III期临床试验中显示出较好的疗效,全面提高骨密度、快速改善症状、骨折发生率较低^[6]。仙灵骨葆胶囊作为防治骨质疏松症的药物入选2012版的《国家基本药物目录》,具有显著的临床疗效和治疗优势^[7-9]。目前对这两种药的研究多集中在药物的有效性与安全性方面,鲜有药物经济学方面的比较研究。因此,本研究将对芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松,降低骨折发生率进行成本效果分析,评价两种药物的经济性,从而为患者用药选择和医师的临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计类型

决策树模型是目前药物经济学评价较为成熟的决策分析模型之一,其特点是不考虑时间因素,根据相关临床事件发生的逻辑顺序构建模型结构和指标,但是不详述临床事件在哪个时间点上发生,一般用于病情不太复杂的疾病^[10]。本研究基于临床试验结果,通过构建决策树模型,采用决策树模型分析软件Treeage Pro 2011,从全社会的角度,进行芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松症患者的成本效果分析,以评估两种治疗方案的经济性。

1.2 研究对象

根据文献^[6],选择原发性骨质疏松症(肝肾不足证)患者作为研究对象,均符合骨质疏松症西医诊

断标准和中医辨证属肝肾不足者。芪骨胶囊组355例,其中男37例、女318例,平均年龄 (62.02 ± 6.17) 岁,平均体质量 (57.00 ± 8.14) kg,平均身高 (156.10 ± 6.50) cm,平均腰椎骨密度 (0.79 ± 0.13) ;仙灵骨葆胶囊组119例,其中男9例、女110例,平均年龄 (62.23 ± 6.14) 岁、平均体质量 (58.37 ± 8.36) kg,平均身高 (156.31 ± 5.69) cm,平均腰椎骨密度 (0.79 ± 0.16) 。两组治疗前一般资料及病程、绝经时间、病史等方面比较,无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 干预措施

芪骨胶囊组:口服芪骨胶囊(厦门中药厂有限公司生产,规格0.55 g/粒,国药准字Z20090656)3粒/次,3次/d,温水送服,治疗6个月。

仙灵骨葆胶囊组:口服仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司产品,规格0.50 g/粒,国药准字Z20025337),3粒/次,2次/d,温水送服,治疗6个月。

1.4 模型结构

构建决策树模型的目的是在于模拟患者在疾病真实状态下的治疗过程。通过建立可视化的结构图将每个决策与对应的结果连接起来,能提供在不确定性条件下的决策框架^[10]。通过决策树模型模拟原发性骨质疏松患者发生骨折的疾病状况及构建决策框架(图1),以综合评估药物治疗临床疗效和经济性。研究时限为6个月,考虑到该时限跨度较短,因此本研究不对成本和效果进行贴现处理。

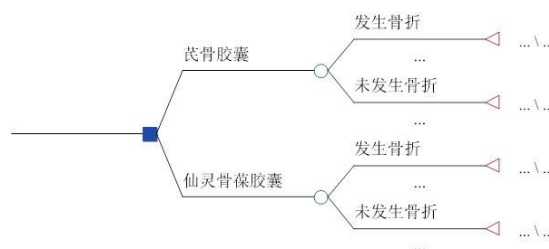


图1 决策树模型结构

Fig. 1 Diagrammatic representation of decision tree model

1.5 模型参数

模型中各项参数的设置见表1。

1.5.1 药物治疗有效率 本研究以骨折发生率作为评估治疗效果的指标。原发性骨质疏松症防治的终点目标是降低骨折发生率,因而主要探讨治疗药物在防治骨质疏松性骨折的优势。芪骨胶囊方案组和仙灵骨葆胶囊方案组的骨折发生率来自于《密骨胶囊治疗原发性骨质疏松症III期临床试验》^[6]。有效率为未发生骨折患者人数占总治疗人

表1 模型参数及敏感性分析各参数变动范围
Table 1 Model inputs for base case and sensitivity analyses

参数		基线值(发生人数/总人数)	变动范围	分布	文献来源
骨折发生率	芪骨胶囊	0.002 8(1/355)	—	Beta	[6]
	仙灵骨葆胶囊	0.016 8(2/119)	—	Beta	
不良反应发生率	芪骨胶囊	0.104 2(37/355)	—	Beta	
	仙灵骨葆胶囊	0.109 2(13/119)	—	Beta	
成本	药物购买成本-芪骨胶囊(粒)	1.16	1.11~1.20	Gamma	[10]
	药物购买成本-仙灵骨葆胶囊(粒)	0.72	0.62~0.97	Gamma	
	骨折住院平均费用	34 303	29 336~37 007	Gamma	[11-13]
	日平均工资	157.24	130.24~172.26	Gamma	[14]
	骨折患者平均住院天数/d	23	22~25	—	[11-13]
	不良反应的治疗费用	123.90	99.16~148.74	Gamma	[15]

—:无数据,下同

—: no data, same as below

数的比例。

1.5.2 效果和成本数据 (1)效果信息:效果采用是否有效衡量,无效为0,有效为1。(2)成本信息:每个治疗方案的成本均从全社会角度估算,成本包括药品购买成本、骨折导致的治疗成本、陪护人员的工作时间损失、患者用药后的不良反应相关成本。由于国内市场上不同区域的药品价格不同,本研究药品成本信息来自于米内网数据库^[11],取各省市中标价格的中位数并用于基线分析。骨折导致的治疗成本,包括治疗费、药费、化验费、床位费、手术费等。因骨折发生部位不同,其治疗成本亦存在较大的差异,故根据文献报道的中国患者不同骨折部位的住院治疗费用进行规整,加权平均及贴现处理获得治疗成本。如果患者需要由1位亲属或护工全天陪护,陪护人员的工作损失=市场平均工资水平×住院天数,其中市场平均工资水平依据国家统计局年鉴采用人力资本法计算获得,住院天数依据文献报道。患者用药后的不良反应相关成本=不良反应发生率×不良反应的平均治疗费用,其中不良反应发生率来自于III期临床试验,主要包括胃部不适、恶心、厌食等,不良反应的治疗费用根据市场治疗费用平均水平估算获得。

1.6 评价方法

采用决策树模型对芪骨胶囊治疗原发性骨质疏松症进行成本效果分析。计算成本(cost, C)、增量成本(incremental cost, ΔC)、效果(effectiveness, E)、增量效果(incremental effectiveness, ΔE),以芪骨胶囊方案与仙灵骨葆胶囊方案的增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)评价

两种方案之间的相对经济性。

1.7 敏感性分析

1.7.1 单因素敏感性分析 本研究拟在其他条件不变的情况下选取药品购买成本、骨折导致的治疗成本、日平均工资、骨折患者平均住院天数及患者用药后的不良反应相关成本等变量作单因素敏感性分析。药品购买成本数据来自于米内网上各省的中标信息,各省市的最高中标价作为药品价格的上限,最低中标价为药品价格的下限。日平均工资的上下限是根据2016年全国地区平均最低和最高工资计算获得。骨折导致的治疗成本、骨折患者平均住院天数从文献中提取相关数据。若数据缺失则在基线值的基础上上下浮动20%作为上下限值。

1.7.2 概率敏感性分析 根据各不确定性因素的参数分布特征进行二阶 Monte Carlo 模拟,进行1000次模拟,根据不同的意愿支付值(willingness to pay, WTP)绘制成本效果可接受曲线(cost-effectiveness acceptability curve, CEAC)。本研究对模型中的有效率、不良反应发生率、成本等变量指定一定的概率分布,通过参数在其值域范围内任意取值的变化研究两种用药方案对患者所需成本、获得的效果的影响情况,最终得到ICER的变化情况以及在不同支付阈值范围内各方案的最优概率。假设成本服从Gamma分布,骨折发生率、不良反应发生率服从Beta分布,模型参数及敏感性分析各参数变动范围见表1。

2 结果

2.1 基础分析结果

通过软件运行,芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗

骨质疏松症的成本效果分析结果见表2。芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为1 998.93元和1 428.44元,骨折发生率分别为0.28%和1.68%,有效率为99.72%和98.32%。相比较而言,芪骨胶囊方案所花费的成本较高,但其治疗骨质疏松症的疗效较好,其骨折发生率更低,不良反应较少。在增量成本效果分析中,芪骨胶囊方案相对于仙灵骨葆胶囊方案的ICER为40 779.00,意味着使用芪骨胶囊方案治疗每多避免1例骨质疏松性骨折患者需要花费40 779.00元。根据增加单位有效病例所愿意支付的金额不同,存在不同的优选案。当意愿支付金额小于40 779.00元时,优选方案为仙灵骨葆胶囊;当意愿支付金额大于40 779.00元时,芪骨胶囊为优选方案。

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果 通过对药品购买成本、骨折导致的治疗成本、日平均工资、骨折患者

平均住院天数及患者用药后的不良反应治疗费用进行单因素敏感性分析,旋风图(图2)显示,对结果影响较大的因素包括仙灵骨葆胶囊的药物成本、芪骨胶囊的药物成本及骨折导致的治疗成本。分别对以上3个变量进行进一步分析。

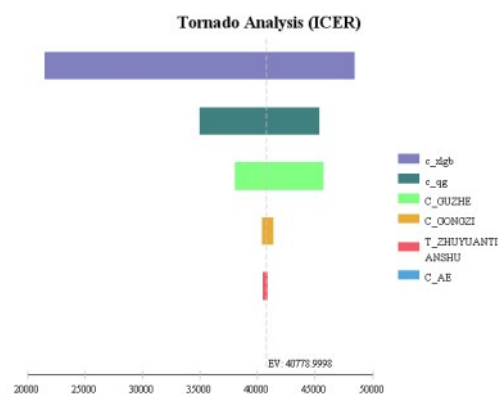


图2 单因素敏感性分析旋风图

Fig. 2 Single factor sensitivity analysis of tornado graph

表2 成本效果分析结果

Table 2 Result of cost-effectiveness analysis

用药方案	C/元	ΔC	E/%	ΔE	ICER($\Delta C/\Delta E$)
仙灵骨葆胶囊	1 428.44	—	0.983 2	—	—
芪骨胶囊	1 998.93	570.49	0.997 2	0.014 0	40 779.00

当仙灵骨葆胶囊的药物成本在0.62~0.97元/粒变动时,其他参数不变,随之ICER变动范围在21 479.25~48 498.90。当仙灵骨葆胶囊的药物成本选取了最小值0.62时,芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为1 998.93元和1 320.44元,有效率为99.72%和98.32%,ICER为48 498.90。当仙灵骨葆胶囊的药物成本选取了最大值0.97时,芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为1 998.93元和1 698.44元,有效率为99.72%和98.32%,ICER为21 479.25。

当芪骨胶囊的药物成本在1.11~1.20元间变动时,当其他参数值不变时,ICER的变动范围在34 989.08~45 410.94。当芪骨胶囊的药物成本选取了最小值1.11时,芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为1 917.93元和1 428.44元,有效率为99.72%和98.32%,ICER为34 989.08。当芪骨胶囊的药物成本选取了最大值1.20时,芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为2 063.73元和1 428.44元,有效

率为99.72%和98.32%,ICER为45 410.94。

当骨折导致的治疗成本在29 336~37 007元间变动时,当其他参数不变时,ICER的变动范围在38 075.00~45 746.00。当骨折导致的治疗成本选取了最小值29 336时,芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为1 984.94元和1 344.96元,有效率为99.72%和98.32%,ICER为45 746.00。当骨折导致的治疗成本选取了最大值37 007时,芪骨胶囊方案和仙灵骨葆胶囊治疗方案所需的总成本分别为2 006.55元和1 473.88元,有效率为99.72%和98.32%,ICER为38 075.00。

整体而言,芪骨胶囊治疗方案相对于仙灵骨葆胶囊方案所需花费的治疗成本较高,ICER的变动范围在21 479.25~48 498.90,表示使用芪骨胶囊方案治疗每多避免1位患者发生骨折需要最多花费人民币48 498.90元,最少需要21 479.25元。

2.2.2 概率敏感性分析结果 由成本效果可接受曲线(图3)可以看出,当WTP小于60 000元时,仙灵骨葆胶囊具有成本效果优势的概率更高;当WTP达到60 000元时,芪骨胶囊成为优选方案的概率为

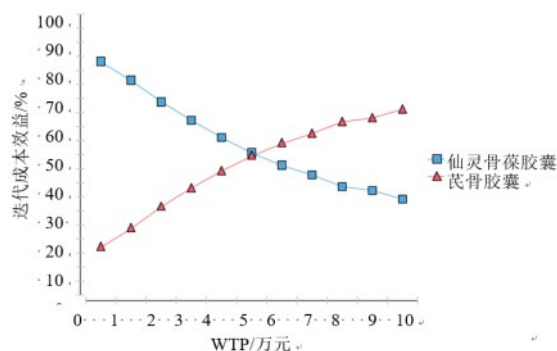


图3 成本效果可接受曲线

Fig 3 Cost-effectiveness acceptability curve

52.5%;当WTP超过60 000元时,芪骨胶囊具有成本效果优势的概率更高。

3 结论

本研究通过建立决策树模型比较两种治疗骨质疏松症方案的经济性。从骨折发生率角度进行评估,基于中国患者的临床试验数据,经过6个月的模拟,基础结果显示,相较于仙灵骨葆胶囊,芪骨胶囊花费的成本较多,但其疗效更优,不良反应较少,每避免1位患者发生骨折需要额外花费40 779.00元。近期研究结果显示,我国髌骨骨折患者人均直接医疗费用达32 776元,发生1次骨折的间接费用为3 526元,患者家属因照顾患者损失的收入为5 910元,总费用超过40 000元。骨折后的生存质量大大降低。基于上述的考虑,本研究认为仙灵骨葆胶囊治疗方案相对低廉,芪骨胶囊治疗方案提高疗效所需额外花费的成本仍在可接受范围内。

在单因素敏感性分析中,纳入所有可变动的因素,相关因素对基础结果不产生影响,结果与基线分析结果一致,ICER的变动范围仍在可接受的范围内。概率敏感性分析结果显示,当意愿支付值达到60 000元时,芪骨胶囊更具有显著的成本效果优势。因而,本研究认为使用芪骨胶囊治疗为避免骨折的发生所需消耗的成本是可以被接受的,尤其对于经济条件尚可的患者,芪骨胶囊治疗可作为优选方案。

4 讨论

骨质疏松性骨折是中老年最常见的骨骼疾病,具有发病率高、致残率高、医疗花费高的特点。随着我国老龄化社会进程的加快和人口寿命的延长,骨质疏松症患者比例仍将逐步提高。骨质疏松性骨折可造成疼痛和重度伤残,髌部和椎体发生骨质疏松性骨折可降低患者预期寿命,长期卧床者可达20%、永久性致残率可达50%,尤其多见于老年人

群,常合并其他器官或系统疾病,严重影响患者及家属的生活^[17-19]。同时,骨折后的康复治疗是一项长期工程,骨折再发风险也会大大提高。这些所造成的间接成本及隐性成本的损失不可估量,给患者和家庭带来了沉重的经济负担。早期治疗可以避免骨折的发生,可节约大量医疗费用及减轻患者和家庭的痛苦,芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊在治疗原发性骨质疏松症方面皆显示较好的疗效^[6-8],芪骨胶囊在预防骨折发生方面具有一定的优势。

此外,中成药的药物经济学评价尚处于起步阶段,评价的模式有待于逐步探索。本研究尝试建立了决策树模型综合评估中成药的有效性、经济性及安全性,但在评价过程中仍存有一定的局限性。首先,本文仅对骨质疏松症患者的经济性进行了短期的评估,骨质疏松症是长期发病的过程,在未来疗效数据丰富的情况下,可进一步开展基于Markov模型的药物经济学评价,评估药物超出试验时间的长期成本和收益。其次,患者发生骨折部位的不同,其治疗成本及临床疗效也存在差异,本文未做详细划分,在后续的研究中可具体细分骨折部位,如,髌骨骨折、椎骨骨折、腕骨骨折等,以精准评价治疗药物的临床疗效和经济性。

参考文献

- [1] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书 [J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3):148-154.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [3] Si L, Winzenberg T M, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010—2050 [J]. Osteop Int, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [4] Chen C W, Huang T L, Su L T, et al. Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years.[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(1): 317-321.
- [5] Lips P, Schoor N M V. Quality of life in patients with osteoporosis [J]. Osteop Int, 2005, 16(5): 447-455.
- [6] 王和鸣, 葛继荣, 朱汉民, 等. 芪骨胶囊治疗原发性骨质疏松症临床试验总结 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010 (8): 12-15.
- [7] 吕晓霞, 陈宗良, 陈桂茜, 等. 一测多评法在仙灵骨葆胶囊中多成分检测的应用研究 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4374-4378.
- [8] 甘露. 原发性骨质疏松应用仙灵骨葆的临床总结 [J]. 中外健康文摘, 2013(34): 166-167.

- [9] 刘光勇, 易泽洪, 杨国奇, 等. 仙灵骨葆胶囊联合伊班膦酸钠注射液和碳酸钙D₃治疗老年骨质疏松的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1067-1070.
- [10] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读: 2015版[M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [11] 米内网. 中国医药经济信息数据库[EB/OL]. (2017-06-30)[2017-06-31]. <http://shuju.menet.com.cn/MedicineTender/index.jsp>.
- [12] 毛国庆, 孙玉明, 杨挺, 等. 骨质疏松性髋部骨折住院治疗情况分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(10): 881-883.
- [13] 贺良, 钟伟, 李宁. 骨质疏松性骨折患者住院治疗费用(2000—2006年)统计[J]. 实用骨科杂志, 2009, 15(5): 321-324.
- [14] 王佩芳, 王培嘉, 唐燕红, 等. 骨质疏松性骨折的治疗费用2000—2004年统计[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(3): 274-277.
- [15] 中华人民共和国. 中国统计年鉴2015[M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [16] 张蕾, 刘晶, 刘宝, 等. 仙灵骨葆治疗绝经后妇女骨质疏松的药物经济学分析[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(2): 9-12.
- [17] Willson T, Nelson S D, Newbold J, et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature[J]. Clin Epidemiol, 2015(7): 65-76.
- [18] Sale J E, Beaton D, Bogoch E. Secondary prevention after an osteoporosis-related fracture: an overview[J]. Clin Geriatr Med, 2014, 30(2): 317-332.
- [19] Je-Hyun Y, Seong-Hwan M, Yong-Chan H, et al. Osteoporotic fracture: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research[J]. J Bone Metab, 2015, 22(3): 87-91.