地舒单抗与阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的药物经济学对比评价文献研究

周瑾，杨晓姣，赵振宇

天津医科大学朱宪彝纪念医院，天津市内分泌研究所，国家卫健委激素与发育重点实验室，天津市代谢性疾病重点实验室，天津　300134

摘　要：目的　对比评价地舒单抗与阿仑膦酸盐用于骨质疏松症治疗的药物经济学研究结果，为骨质疏松的临床用药治疗决策提供参考。**方法**：以“骨质疏松”“地舒单抗”“阿仑膦酸盐”“成本效果”“成本效益”“成本效用”“经济性分析”“药物经济学”为中文检索词，以“osteoporosis”“denosumab”“alendronate”“cost-effectiveness”“cost-utility”“cost-benefit”“economic-analysis”“pharmacoeconomics”为英文检索词，在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science、EMBASE 等数据库中检索 2000 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 20 日公开发表的地舒单抗的药物经济学评价文献，按照纳入与排除标准筛选文献后，提取相关信息，使用卫生经济学评价报告标准共识量表对纳入文献进行质量评价，从文献基本信息、文献质量、模型结构及要素、健康状态及效用值、成本项目和来源、健康产出、经济学评价、敏感性分析等对地舒单抗治疗骨质疏松的药物经济学评价方法和结果进行描述性统计分析。**结果**　共纳入 6 篇文献，文献总符合率均在 80.00%以上。地舒单抗对比阿仑膦酸盐治疗骨质疏松的药物经济学评价研究主要采用马尔可夫模型，模型结构较为成熟；成本确认的范围应与所选的角度一致，包括直接成本、间接成本、隐形成本；效果值多源于已有文献的随机对照试验系统评价或荟萃分析；敏感性分析采用确定性敏感性分析和概率敏感性分析，主要影响因素为成本。**结论**　地舒单抗在我国上市不久，本研究可为临床骨质疏松的治疗提供新的思路，更规范地开展相关药物经济学评价研究。

关键词：地舒单抗；阿仑膦酸盐；骨质疏松；药物经济学评价；文献研究

中图分类号：R982　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 5515(2022)11 - 2635 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.037

Pharmacoeconomic evaluation of denosumab and alendronate for the treatment of osteoporosis

ZHOU Jin, YANG Xiao-jiao, ZHAO Zhen-yu

NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Abjective: Objective　To compare the pharmacologic results of diuzumab and alendronate for osteoporosis treatment and to provide reference for clinical treatment decisions of osteoporosis. **Methods**　Take “osteoporosis”“denosumab”“alendronate”“cost-effect” “cost-utility” “cost-benefit”“economic analysis”“drug economics” as the Chinese search term, “osteoporosis”“denosumab” “alendronate” “cost-effectiveness”“cost-utility”“cost-benefit”“economic analysis”“pharmacoeconomics” as English, the pharmaceconomic evaluation literature of denosumab was publicly published from January 1, 2000 to October 20, 2022 in CNKI, Wan-Fang Data, VipNet, PubMed, Web of Science, EMBASE. After literature screening according to inclusion and exclusion criteria, relevant information was extracted, and the quality of the included literature was evaluated using the standard consensus scale of the health economics evaluation report. The pharmacoeconomic evaluation methods and results of denosumab in the treatment of osteoporosis were analyzed from the basic information of literature, literature quality, model structure and elements, health status and utility value, cost items and sources, health output, economic evaluation and sensitivity analysis. **Results**　A total of 6 literatures were included, and the total coincidence rate was above 80.00%. The pharmacoeconomic evaluation of denosumab versus alendronate in the treatment of osteoporosis mainly used Markov model, and the model structure is relatively mature. The scope of cost recognition should be consistent with the selected Angle, including direct cost, indirect cost and hidden cost. The effect values were mostly from systematic reviews or meta-analyses of randomized controlled trials with existing literatures. Sensitivity analysis adopts deterministic sensitivity analysis and probabilistic

收稿日期：2022-07-11

作者简介：周瑾，女，主管药师，硕士，研究方向为医院药学、药物警戒、药物经济学。E-mail: zhoujin1111@tmu.edu.cn

sensitivity analysis, and the main influencing factor is cost. **Conclusion** Shortly after the listing of denosumab, this study could provide a new idea for the treatment of osteoporosis and carry out the related pharmacoeconomic evaluation research in a more standard way.

Key words: denosumab; alendronate; osteoporosis; pharmacologic evaluation; literature research

随着人口老龄化进程的加速，骨质疏松症已成为我国重要的公共健康问题，被称为“寂静的杀手”。国内骨质疏松症发病的绝对人数呈明显上升趋势，严重危害着中老年人的身体健康和生活质量。骨质疏松症基金会 1 项最新研究显示，我国骨质疏松症的总患病率为 6.6%～19.3%，平均为 13%[1]。根据我国 2013 年人口普查结果，超过 60 岁的老人约为 2.02 亿，推测至 2050 年，这一数字可能上升至 4 亿，中国骨质疏松症或骨密度低的患者将达到 2.12 亿[2-3]。骨质疏松症是一种以骨量减少，骨组织微结构破坏，导致骨脆性增加，易发生骨折为特征的全身性疾病。骨质疏松症多见于绝经后女性和老年男性，也可发生于任何年龄[4-5]。

现代药理学研究认为双膦酸盐具有抑制骨吸收，减少骨重建过程中，骨吸收大于骨形成所丢失的骨量。口服双膦酸盐是目前防治绝经后骨质疏松症的一线药物[6]。但是由于其长期服用导致的不良反应和口服给药较低的依从性等问题，其用量也在逐渐降低，若患者不耐受双膦酸盐，地舒单抗则是最合适的替代品[7]。地舒单抗是一种全人源单克隆抗体，于 2010 年首次在欧盟上市被批准用于治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症，于 2020 年 6 月在我国获批上市。地舒单抗在国内的上市为骨质疏松症的治疗提供了一种新的临床治疗思路。但我国临床工作者对地舒单抗的应用经验不足，随着疾病诊断相关分组付费（DRG）方式在我国的稳步推进，对地舒单抗进行药物经济学评价显得尤为重要，本研究采用系统评价的方法，对国外有关地舒单抗对比阿仑膦酸盐治疗骨质疏松的药物经济学研究评价方法及结果进行总结分析，以期为我国对该疾病治疗的药物经济学评价和临床用药决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science、Embase 数据库中检索 2001 年 1 月 1 日－2022 年 10 月 20 日公开发表的关于地舒单抗用于骨质疏松治疗的药物经济学评价文献。中文检索词为“骨质疏松”“地舒单抗”“阿仑膦酸盐”“成本效果”“成本效益”“成本效用”“经济性分析”“药物经济学”，英文检索词为“osteoporosis”“denosumab”“alendronate”“cost-effectiveness”“cost-utility”“cost-benefit”“economic analysis”“pharmacoeconomics”同时手工检索纳入文献的参考文献进行补充。

1.2 纳入与排除标准

根据 PICOS 原则[8]确定文献的纳入与排除标准。纳入标准包括：（1）研究人群为骨质疏松高风险未患病人群或骨质疏松患者；（2）干预措施为地舒单抗和阿仑膦酸盐；（3）健康产出包括质量调整生命年（QALY），结局指标包括增量成本－效果比（ICER）；（4）研究方法为成本－效果分析。排除标准包括：（1）干预措施为非药物治疗的研究；（2）非药物经济学评价文献；（3）仅有摘要的文献；（4）语种非英文或中文的文献；（5）重复文献仅纳入最全面或最新文献。

1.3 文献质量评价

在评价药物经济学研究报告质量的时候，该按照核查列表对纳入文献进行质量评价，评价内容包括标题、资助、摘要、简介、方法、结果、讨论及结论等 7 个部分[9]。评价内容越全面，表明文献质量越好[10]。

1.4 系统评价方法

采用描述性统计方法对地舒单抗对骨质疏松治疗的药物经济学研究的评价方法和结果进行分析，包括文献基本信息、文献质量、模型结构及要素、健康状态及效用值、成本项目和来源、健康产出、经济学评价、敏感性分析等。

2 研究结果

2.1 纳入文献

本研究共检索获得相关文献 653 篇，经过逐层筛选最终纳入文献 6 篇，文献检索流程见图 1。

2.2 文献基本信息和质量评价结果

纳入文献的基本信息和质量评价结果见表 1。本研究共纳入 6 篇[11-16]文献，涉及骨质疏松的预防与治疗。研究人群为骨质疏松高风险未患病人群或骨质疏松患者；研究角度包括社会角度、卫生体系角度和付款人角度。质量评价结果显示，纳入的 6

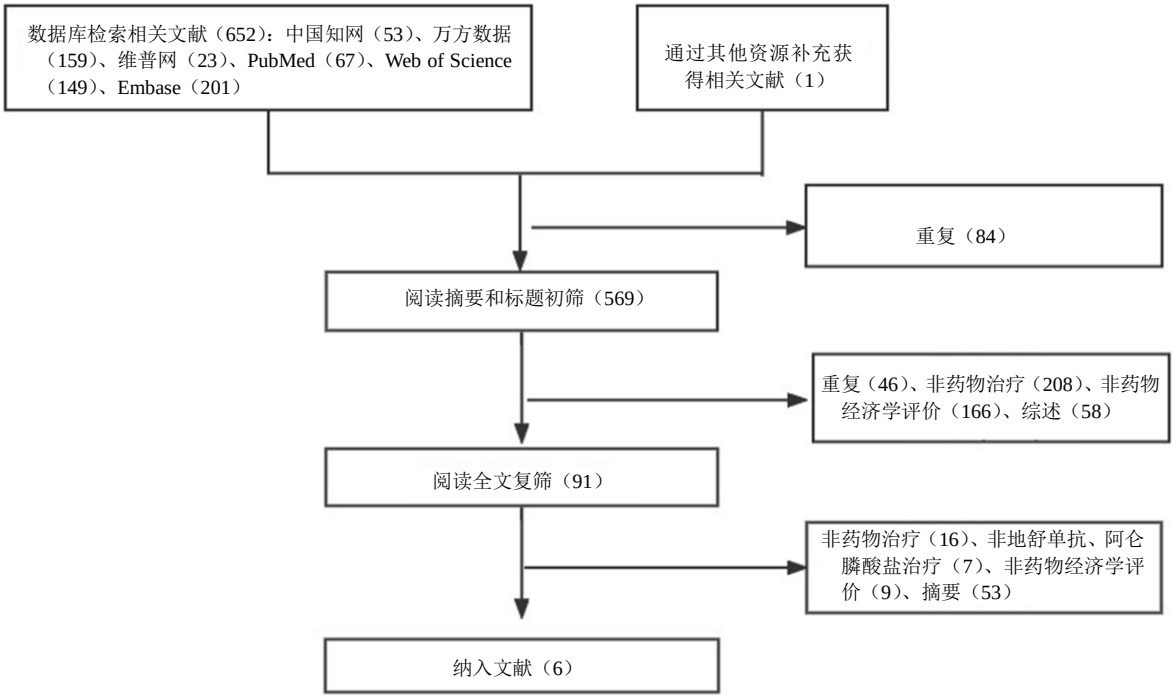

图 1　文献检索流程图

Fig. 1　Literature screening flow chart

表 1　纳入文献的基本信息和质量评价结果

Table 1　Basic information and quality evaluation of included literatures

文献	发表年份	国家	试验组	对照组	治疗人群	研究角度	质量评价/%
Jönsson 等[11]	2011	瑞典	地舒单抗	阿仑膦酸盐	绝经后妇女	社会角度	85.43
Silverman 等[12]	2015	美国	地舒单抗	阿仑膦酸盐	老年骨质疏松症男性	付款人角度	91.27
Ström 等[13]	2013	英国	地舒单抗	阿仑膦酸盐	绝经后骨质疏松女性	卫生体系角度	89.29
Karnon 等[14]	2016	澳大利亚	地舒单抗	阿仑膦酸盐	绝经后骨质疏松女性	卫生体系角度	90.08
Mori 等[15]	2017	日本	地舒单抗	阿仑膦酸盐	老年骨质疏松女性	社会和卫生体系角度	91.44
Yoshizawa 等[16]	2018	日本	地舒单抗	阿仑膦酸盐	老年骨质疏松女性	社会角度	93.25

篇文献都阐明了研究问题和模型设计，指出了数据来源、研究角度、研究时限和比较方案，并根据研究结果得出了结论，6 篇文献的符合率为 85.43%～93.25%，质量均较好。

2.3　模型结构及要素

纳入文献的模型结构及要素如表 2 所示。6 篇文献采用马尔可夫模型。所有文献均采用成本－效果分析方法开展研究。模型中涉及的疾病状态包括健康、髋部骨折、非髋部骨折、死亡等，转移概率来源于 FREEDOM 研究、ADAMO 试验或其他国家数据。研究多根据骨质疏松高风险人群的年龄、生存时间、随访时间、用药周期设定研究时限和循环周期，并结合各国有关指南对贴现率进行假设，全部研究对效用和费用采用同一贴现率。

2.4　健康状态及效用值

纳入文献健康状态多基于随机对照试验，状态效用值来自于已有文献研究。地舒单抗对比阿仑膦酸盐干预方案研究中，4 篇[11, 12, 14-15]文献模型设计的疾病健康状态类似，为健康、髋部骨折、后髋部骨折、椎体骨折、后椎体骨折、其他骨质疏松引起骨折、腕部骨折、死亡，其效用值多来自于已有文献研究[17]。1 篇[13]文献研究模型中疾病健康状态仅为髋部骨折和非髋部骨折；其中，Yoshizawa 等[16]研究中的马尔可夫模型涉及 12 个健康状态，分别

为无事件、髋部骨折、髋部骨折后、2 次髋部骨折、2 次髋部骨折后、椎体骨折、椎体骨折后、2 次椎体骨折、2 次椎体骨折后、退出、死亡。

2.5 成本项目和来源

本研究纳入文献测算了直接成本，其中包括各健康状态的挂号费、药费、治疗费、检查费、护理费、监护费等；Mori 等[15]同时从全社会角度和卫生体系角度进行研究。不同研究之间总成本相差较大，这与患者的平均年龄、疾病状态、用药方式、检查项目有较大关系，见表 3。

表 2 纳入文献的模型结构及要素

Table 2 Model structure and elements of included literatures

文献	模型类型	研究年限	循环周期/个月	调查人群平均年龄/岁	骨密度平均值/($g·cm^{-3}$)	效用贴现率/%	费用贴现率/%	意愿支付阈值
Jönsson 等[11]	马尔可夫	5 年	6	71	≤−2.5	3.0	3.0	5～6 万欧元
Silverman 等[12]	马尔可夫	5 年	6	75	−2.12	3.0	3.0	—
Ström 等[13]	马尔可夫	5 年	6	72	−2.16	3.5	3.5	30 000 英镑
Karnon 等[14]	马尔可夫	10 年	6	72	−2.15	5.0	5.0	—
Mori 等[15]	马尔可夫	10 年	6	65	≤−2.5	3.0	3.0	50 000 美元
Yoshizawa 等[16]	马尔可夫	终生	6	75	−2.87	3.0	3.0	50 000 美元

表 3 纳入文献药物经济学评价结果

Table 3 Pharmacoeconomic evaluation of included literatures

文献	比较方案	总成本	增量成本	效果 QALY	增量效果 QALY	ICER
Jönsson 等[11]	地舒单抗	—	1 155 欧元	—	0.040	28 875 欧元
	阿仑膦酸盐	—		—		
Silverman 等[12]	地舒单抗	32 334 美元	878 美元	6.040	0.050	17 560 美元
	阿仑膦酸盐	31 456 美元		6.000		
Ström 等[13]	地舒单抗	—	—	—	—	47 000 英镑
	阿仑膦酸盐	—		—		
Karnon 等[14]	地舒单抗	5 483 澳元	1 446 澳元	5.823	0.006	24 6749 澳元
	阿仑膦酸盐	4 037 澳元		5.817		
Mori 等[15]	地舒单抗	20 100 美元	1 100 美元	13.100	0.040	27 500 美元
	阿仑膦酸盐	19 000 美元		13.060		
Yoshizawa 等[16]	地舒单抗	9 577 美元	1 770 美元	8.390	0.050	35 400 美元
	阿仑膦酸盐	7 807 美元		8.340		

2.6 健康产出

在所纳入的文献中，健康产出采用生命年（LY）及 QALY 衡量。与对比剂阿仑膦酸盐相比，地舒单抗可延长患者的生存期、提高生存质量，可提高 0.006～0.050 QALY。

2.7 药物经济学评价

纳入文献的药物经济学评价结果见表 3。地舒单抗对比阿仑膦酸盐的 6 篇文献均为地舒单抗用于骨质疏松的治疗。其中 4 篇[11-12, 15-16]文献评价结果显示，地舒单抗对比阿仑膦酸盐更具经济性。其中 1 篇[14]文献评价结果显示，地舒单抗的价格若降低至当前价格的 50%以上，地舒单抗对比阿仑膦酸盐才具有经济性。1 篇[13]文献评价结果显示，地舒单抗的 ICER 大于意愿支付阈值，则阿仑膦酸钠方案更加经济。

2.8 敏感性分析

纳入文献中，4 篇[11, 13, 15-16]文献进行了确定性敏感性分析和概率敏感性分析，1 篇[14]文献采用了确定性敏感性分析，1 篇[12]文献采用了概率敏感性分析。进行敏感性分析的因素主要药品价格、住院天数、治愈率、贴现率等。多数研究进行敏感性分析后显示其评价结果具有稳定性：Ström 等[13]研究

中的敏感性分析显示，评价结果对成本具有敏感性；Jönsson 等[11]的研究中表明，当纳入胃肠道不良事件时，地舒单抗对比阿仑膦酸盐的 ICER 有所改善；Silverman 等[12]和 Yoshizawa 等[16]的研究结果显示，地舒单抗与阿仑膦酸盐的 ICER 对地舒单抗治疗髋部骨折相对风险的变化最为敏感。

3　讨论

从发表时间来看，地舒单抗的药物经济学评价主要集中在 2011 年及以后。从研究国别来看，国内尚未有地舒单抗对比阿仑膦酸盐的药物经济学评价，可能与国内相关工作人员对此关注度不高有关。而国外学者已经对比此两种药物的经济性 10 余年，笔者建议国内相关研究者应加快推进地舒单抗治疗骨质疏松的药物经济学评价研究，以期为临床合理用药提供指导，为我国公共卫生决策提供证据。

从模型结构及要素来看，马尔可夫模型是一种特殊的循环决策树模型，是一种将临床事件和相关干预实施的时间因素纳入模型模拟的动态模型，研究时限应当足够长，以反映干预措施对患者成本和健康产出的全面影响；模型周期应足够短，以更加精确地模拟相关事件的发生频率[18-20]。我国研究者在对地舒单抗对比阿仑膦酸盐治疗骨质疏松时需根据我国实际情况对模型进行改造，包括流行病数据、死亡率、疾病严重程度、人口经济特征、风险因素、治疗方案、贴现率、卫生资源价格、临床路径等等。

从成本－效果分析方法来看，成本和效果是进行成本－效果分析时最重要的 2 个要素，其中效果根据不同健康状态的概率和效用值求得[21]。研究统计发现，纳入研究中健康状态概率均通过药物经济学模型获得，而健康状态效用值则多来自于已有文献。本研究纳入的研究只考虑了直接成本，如果要将国外的直接成本数据本土化，需要进行 2 个方面的调整：一是诊疗方案的本土化；二是成本价格的本土化。在这个过程中需要将国外诊疗方案的成本项目细化，并根据临床路径将成本细化成不同的类别，分别计算干预措施和对照措施的成本。成本数据一般来源于医保数据、患者住院数据或已有文献研究。随着地舒单抗在我国使用的日益广泛，真实世界数据的日渐丰富，今后相关学者可考虑应用真实世界数据计算相关成本，形成中国的成本。在增量分析中，中国目前目前还没有关于 QALY 价值的统一标准，各地区经济发展不平衡，GDP 差异较大，如果一项药物经济学评价是全国范围内的卫生决策服务，建议仍采用全国水平的人均 GDP。

敏感性分析是药物经济学处理不确定性的主要方法，用以确定系统对特定的一个或多个因素变化的敏感程度。纳入文献多数研究采用了确定性敏感性分析和概率敏感性分析，结果表明成本是最重要的影响因素。今后我国相关研究者在实际分析过程中，可参考《药物经济学评价指南（2020）》[22]设定敏感性分析参数的取值范围，使用相关文献中报告的参数估计值的 95%置信区间，研究者应避免主要依据基础分析结果来得出结论的做法。即使在基础分析中得到阳性结果，在敏感性分析中也有可能被逆转。

综上所述，本研究对地舒单抗治疗骨质疏松的药物经济学评价研究方法和结果进行了描述性分析，结果显示地舒单抗的药物经济学评价研究主要采用马尔可夫模型，模型结构较为成熟；成本主要考虑直接成本，数据主要来源于医保数据库等；效用根据健康状态效用值进行估算，效用值多来源于已有研究；敏感性分析采用确定性敏感性分析和概率敏感性分析，主要影响因素为成本；多数情况下地舒单抗治疗骨质疏松具有经济性。虽然成本－效果分析方法的适用范围非常广泛，但本研究也存在一定的局限性，即成本－效果分析适用于在 2 个或 2 个以上备选方案中必须选择其一的情况，并不能判断单一方案的绝对意义上的经济性（即是否总产出大于总投入），只能在 2 个或 2 个以上的方案中比较并进行选择。因此，我国学者在开展相关药物经济学评价时可参考本研究，进而为该药的临床合理使用以及相关卫生决策提供依据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李冲, 吕伟华, 王亭亭, 等. 1 088 例医务人员骨质疏松的流行病学研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1217-1220.

[2] Lin X, Xiong D, Peng Y Q, *et al*. Epidemiology and management of osteoporosis in the People's Republic of China: Current perspectives [J].*Clin Inter Aging*, 2015, 10: 1017-1033.

[3] Kanis J A, McCloskey E V, Johansson H, *et al*. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos*

Int, 2013, 24(1): 23-57.

[4] Srivastava M, Deal C. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy [J]. *Clin Geriatr Med*, 2002, 18(3): 529-555.

[5] 卜寒梅, 王世坤, 李远栋, 等. 补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3209-3217.

[6] 夏维波. 双膦酸盐在骨质疏松症的应用: 回眸中国 20 年 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(6): 521-531.

[7] Kanis J A, Cooper C, Rizzoli R, *et al*. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in post menopausal women [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(3): 235-238.

[8] 李雪迎. Meta 分析研究设计中的 PICOS 原则 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(11): 611.

[9] 官海静, 岳晓萌, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南的应用与挑战 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(13): 1188-1193.

[10] 刘海娇, 吴玉霞, 徐伟. 转移性肾癌一线治疗药物舒尼替尼、索拉非尼和培唑帕尼的药物经济学评价文献研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(5): 612-616.

[11] Jönsson B, Ström O, Eisman J A, *et al*. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporosis Int*, 2011, 22(3): 967-982.

[12] Silverman S, Agodoa I, Kruse M, *et al*. Denosumab for elderly men with osteoporosis: A cost-effectiveness analysis from the US payer perspective [J]. *J Osteoporos*, 2015, 2015: 627631.

[13] Ström O, Jönsson B, Kanis J A. Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based cost-effectiveness analysis [J]. *Osteoporosis Int*, 2013, 24(4): 1491-1502.

[14] Karnon J, Shafie A S, Orji N, *et al*. What are we paying for? A cost-effectiveness analysis of patented denosumab and generic alendronate for postmenopausal osteoporotic women in Australia [J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2016, 14: 11.

[15] Mori T, Crandall C J, Ganz D A. Cost-effectiveness of denosumab versus oral alendronate for elderly osteoporotic women in Japan [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(5): 1733-1744.

[16] Yoshizawa T, Nishino T, Okubo I, *et al*. Cost-effectiveness analysis of drugs for osteoporosis treatment in elderly Japanese women at high risk of fragility fractures: comparison of denosumab and weekly alendronate [J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 94.

[17] Anastasilakis A D, Polyzos S A, Makras P. Therapy of endocrine disease: Denosumab *vs* bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(1) : R31-R45.

[18] Caro J J, Briggs A H, Siebert U, *et al*. Modeling good research practices-overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1 [J]. *Med Decis Making*, 2012, 32(5): 667-677.

[19] Drummond M F, Sculpher M J, Claxton K, *et al*. *Methods for the Economic Evaluation of Healthcare Programes* [M]. Fourth edition. Oxford: Oxford University Press, 2015: 217-230.

[20] Berger M L, Dreyer N, Anderson F, *et al*. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report [J]. *Value Health*, 2012, 15(2): 217-230.

[21] Neumann P J, Sanders G D, Russell L B, *et al*. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine* [M]. (2nd edition) New York: Oxford University Press, 2017: 271-277.

[22] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南（2020） [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 71-77.

[责任编辑 高源]