

不同医疗保险形式下房颤患者应用口服抗凝药预防卒中的成本-效果分析

崔璨, 刘怡, 崔向丽, 卫红涛*

首都医科大学附属北京友谊医院 药剂科, 北京 100050

【摘要】目的 纳入中国房颤人群的患者数据, 评价新型口服抗凝药达比加群、利伐沙班与华法林在城镇医保、新型农村合作医疗、完全自费3种不同医疗保险形式下用于预防卒中的成本-效果。**方法** 根据非瓣膜性房颤疾病自然史构建Markov模型, 从3种不同医疗保险形式的支付者角度比较华法林3~6 mg、利伐沙班20 mg、达比加群110与150 mg的整体医疗成本, 预测不同治疗方案下获得的质量调整生命年(QALY), 并计算增量成本-效果比(ICER)。**结果** 非瓣膜性房颤患者接受华法林、利伐沙班、达比加群110 mg bid和150 mg bid可获得的QALY分别为11.07、15.46、12.40和15.00年。城镇医保患者, 当支付意愿(WTP)为1倍城镇居民可支配收入36 396.00元时, 利伐沙班为优势方案; 新农合患者, 当WTP为1倍农村居民人均可支配收入13 432.00元时, 华法林为优势方案; 完全自费患者, 当WTP<60 688.5元时, 华法林为优势方案。WTP>60 688.5元时, 利伐沙班为优势方案。**结论** 在非瓣膜性房颤患者中, 医疗保险待遇及支付意愿能够影响患者治疗方案决策。

【关键词】 成本-效果; 华法林; 新型口服抗凝药; 医保待遇; 中国人群

【中图分类号】 R956; R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0063-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.013

Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis under different medical insurances in China

CUI Can, LIU Yi, CUI Xiang-li, WEI Hong-tao*

Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To evaluate the cost-effectiveness of new anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban) and warfarin in the prevention of stroke in Chinese patients with atrial fibrillation, in the perspectives of 3 different medical insurance including urban medical insurance, new rural cooperative medical system (NCMS), and self-payment. **Methods** A Markov state transition model was built based on the natural history of nonvalvular atrial fibrillation. The expected health care costs of warfarin 3-6 mg, rivaroxaban 20 mg, dabigatran 110 and 150 mg was estimated respectively in terms of 3 different medical insurance. The quality adjusted life years (QALYs) obtained under different treatment schemes were predicted, and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated. **Results** for patients with non-valvular atrial fibrillation who received warfarin, rivaroxaban, dabigatran, the QALYs available was 11.07, 15.46, 12.40 and 15.00 years, respectively. For urban medical insurance patients, when the willingness to pay (WTP) was equal to disposable income of urban residents of 36 396.00 yuan, rivaroxaban was the advantage choice; For new rural cooperative medical patients, when WTP was equal to disposable income of rural residents of 13 432.00 yuan, warfarin was an advantage choice. Those who did not participated in medical insurance, when the WTP is greater than 60 688.5 yuan, rivaroxaban was the superior solution, and If not, warfarin was the advantage. **Conclusion** Among Chinese nonvalvular atrial fibrillation population, basic medical insurance benefits and patients' willingness to pay can affect the decision-making of treatment options.

【Key words】 cost-effectiveness; warfarin; new oral anticoagulants; medical insurance; Chinese population

*通信作者: 卫红涛, E-mail: weihongtao2034@outlook.com

中国人群中,心房颤动总患病率为0.61%~1.46%^[1]。房颤能够增加急性缺血性卒中、心力衰竭、心肌梗死等疾病的发生率^[2]。脑卒中患者中,有20%~30%是由于房颤引起,由于其残率高,有效预防房颤诱发的心源性栓塞就显得尤为重要。传统维生素K拮抗剂华法林预防作用有效,但应用较为繁琐,需要检测国际标准化比值(international standard ratio, INR),且黄种人华法林的预防效果明显低于白种人群,更容易出现出血性事件^[3-4]。利伐沙班与达比加群是新型口服抗凝药,具有较好的安全性、有效性与依从性,但价格较为昂贵,对患者造成较高的医疗成本负担,尤其是医保待遇水平偏低、经济发展相对落后的地区,居民收入能否负担得起犹未可知。本文旨在通过药物经济学方法,评价不同医保待遇水平人群,达比加群酯、利伐沙班与华法林的成本-效用。

1 资料与方法

1.1 资料

以华法林、新型口服抗凝药、房颤和中国为中文检索词, warfarin、new oral anticoagulants、atrial fibrillation 和 china 为英文检索词,在 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库等数据库中检索相关文献,获得模型转化率参数。检索时间为从建库起至2019年12月30日。

纳入标准:①研究类型为随机对照试验;②研究对象为中国房颤人群;③干预措施为华法林或利伐沙班20 mg或达比加群;④结局指标为卒中、出血、心肌梗死发生率或全因死亡率。排除标准:①非随机对照试验;②瓣膜性房颤患者;③干预措施为口服抗凝药联合其他抗血小板药;④非中国人群数据。

1.2 方法

1.2.1 相关指标的界定 ①成本:本研究只考虑直接医疗成本,包括医事服务费、药物成本及相关检查费用。医事服务费、检查费用参考北京市三级医院标准。检查费用指凝血功能监测,华法林每年监测21次INR^[5],新型口服抗凝药物每年监测1次。药物成本参考北京市药品阳光采购平台公众价格,城镇居民基本医疗保险(以下简称医保)、新型农村合作医疗(以下

简称新农合)自付比例参照北京三级医院地方管理标准,由于药品存在不同规格或厂家,由此产生价格浮动变化。发生急性事件的平均住院费用来自《中国卫生健康统计年鉴》2018年卷;②质量调整生命年(quality adjusted life years, QALY):本研究健康效用指标采用QALY,这是一种经过调整的预期生命,用于评价和比较健康干预的效用。健康相关的生命质量数据来源于美国医疗费用调查中的欧洲健康质量量表(EQ-5D)测量值,反映伤残严重性,如果完全健康状态下QALY为1,死亡记为0,伤残则根据适当的标准记为0~1之间的数字。

1.2.2 模型构建与假设 本研究从支付者出发,采用成本-效用分析,构建非瓣膜性房颤的Markov模型,预测每个患者在不同治疗方案下随时间所经历的临床事件及其结果。根据疾病发展自然史,将患者生存状态分为轻度带病者(房颤无事件或事件无后遗症)、中度带病者(中度残疾存活)、重度带病者(完全需要帮助存活)及死亡4种假设。假设每个患者初始状态进入模型都是轻度带病者,每个周期内在不同生存状态之间循环,直到进入死亡或者循环满30个周期。模型中模拟转归的临床事件有缺血性卒中、颅内出血、脑外出血、心肌梗死和死亡,流程图见图1。模型周期为1个自然年,模拟研究时限为30年,贴现率3%。

为了避免模型过于复杂,做了如下假设:①每个循环周期患者都可经历任意1个且仅1个临床事件;②模型中转化率固定不变;③考虑到脑外出血及心肌梗死后遗症相对较少,假设只有2种转归,即轻度带病者或死亡;④个体一旦进入重度带病者状态则只有维持及死亡两个转归;⑤忽略发生临床事件可能出现停药等状况所带来的成本变化。

1.2.3 参数设定 为获得最贴近中国人群模型转化率,模型中主要临床事件发生率绝大部分参考依据来源于中国人群,如若无法获得中国人群数据则以亚洲人群替代。针对不同研究的数据结果,采取加权平均的方法计算,取值变化区间做敏感性分析。

1.2.4 支付意愿的选择 本文从个人支付者角度界定成本-效果阈值,以不同人群的人均可支配收入为

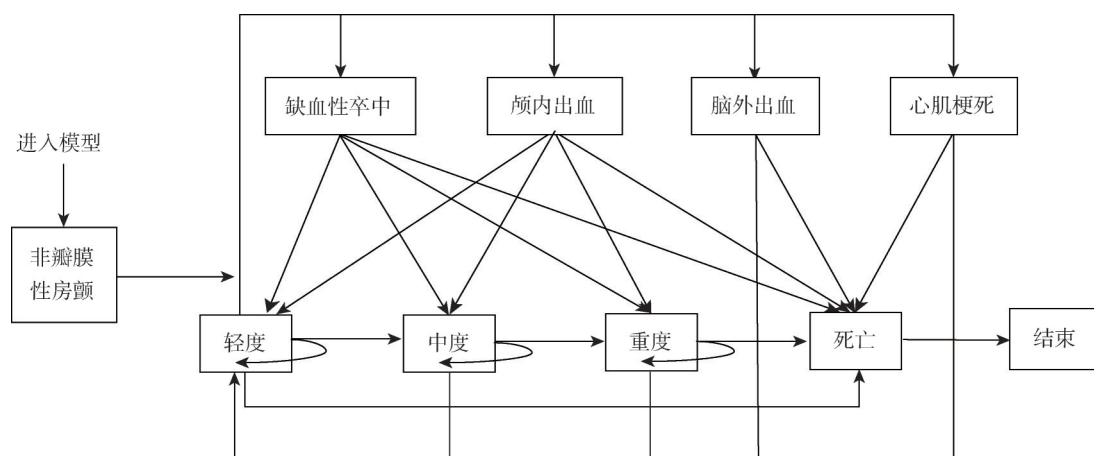


图1 马尔科夫模型状态转化图

参照,民众支付意愿(willingness to pay ,WTP)随经济收入而变化,与收入较低的人群相比,收入较高者倾向于使用较大的意愿支付值去换取较小的或同等的健康效用。故分别用1倍农村及城镇人均可支配收入作为新农合及医保患者WTP 阈值,能够更好地结合实际国情。

2 结果

2.1 基础分析

非瓣膜性房颤患者终身服用抗凝剂,相比于华法林,利伐沙班、达比加群 110 与 150 mg 降低了多数临床事件的发生率,详见表 1。30 年循环周期下,非瓣膜性房颤患者接受华法林、利伐沙班、达比加群 110 mg bid 和 150 mg bid 可获得的 QALYs 分别为 11.07、15.46、12.40 和 15.00 年。4 种治疗措施年均直接医疗成本和发生急性事件的住院治疗费由于不同医疗保险形式个人负担金额有所不同。整体而言,同一种药物可获得相同的健康效用,个人负担成本从高到低排序为完全自费>新农合>城镇医保,具体数值见表 2。城镇医保患者,当 WTP 为 1 倍城镇居民

可支配收入 36 396.00 元时,利伐沙班为优势方案;新农合患者,当 WTP 为 1 倍农村居民人均可支配收入 13 432.00 元时,华法林为优势方案,达比加群 110 mg 和 150 mg 2 种用法由于成本高而获得的健康效用值低,处于绝对劣势。

2.2 模型稳定性验证

本研究纳入模型的参数取自国内外不同的文献研究,应当进行敏感性分析对模型的稳定性进行验证。运用 TreeAge Pro 2011 软件分别对 3 种不同医疗保险形势下模型参数进行概率敏感性分析,采用蒙特卡洛模拟进行 1000 次迭代,各参数对结果的影响按其敏感性从大到小排序前 3 位是利伐沙班药品成本、华法林发生缺血性卒中概率、华法林发生出血性卒中概率。

对 3 个影响最大的因素进行单因素敏感性分析,分别改变利伐沙班药品至阳光采购平台公开的最高价格及最低价格,华法林发生缺血性、出血性卒中概率调整至不同研究结果变化区间的最大值和最小值,会导致利伐沙班对华法林的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

表1 4种口服抗凝药年临床事件发生例次(1/100人)

药物	缺血性卒中	颅内出血	脑外出血	心肌梗死	全因死亡率
华法林	4 ^[6]	1.21 ^[6-8]	2.7 ^[9]	0.98 ^[10]	2.6 ^[6-7]
利伐沙班	1.93 ^[8]	0.26 ^[7-8]	3 ^[11]	0.98 ^[10]	1.64 ^[7]
达比加群 110 mg	1.83 ^[6,8]	0.36 ^[6,8]	0.7 ^[9]	0.72 ^[6]	3.33 ^[6]
达比加群 150 mg	1.37 ^[12]	0.27 ^[6]	2.17 ^[11]	0.74 ^[6]	2.19 ^[6]

表2 4种药物个人负担成本-效果比结果

药物	医保形式	效用(QALY)	增量效用(QALY)	成本(元)	增量成本(元)	增量成本效果比(QALY/元)
华法林	完全自费	11.07	—	37 806.08	—	—
	城镇医保	11.07	—	6220.61	—	—
	新农合	11.07	—	11 233.27	—	—
利伐沙班	完全自费	15.46	4.39	210 977.40	173 171.30	39 446.77
	城镇医保	15.46	4.39	48 295.46	42 074.85	9584.24
	新农合	15.46	4.39	153 807.30	142 598.20	32 482.50
达比加群 110 mg	完全自费	12.4	1.33	167 906.10	130 100.00	97 819.55
	城镇医保	12.4	1.33	38 927.33	32 706.72	24 591.52
	新农合	12.4	1.33	143 305.00	132 071.70	99 302.06
达比加群 150 mg	完全自费	15	3.93	244 050.10	206 244.00	52 479.39
	城镇医保	15	3.93	56 369.25	50 148.64	12 760.47
	新农合	15	3.93	191 440.80	180 231.60	45 860.47

注:—表示不存在;QALY表示质量调整生命年

变化。表3结果显示,单一参数在最大值与最小值间变化,城镇医保患者ICER在7503.47~15 804.29元/QALY之间浮动,始终没有超过1倍城镇居民可支配收入36 396.00元,利伐沙班有绝对的经济学

优势。表4结果显示,新农合患者ICER在23674.24~58988.26之间浮动,始终大于1倍的农村居民可支配收入13432.00元,华法林更有优势,模型稳定性良好。

表3 城镇医保模型单因素敏感性结果

参数	数值	利伐沙班		华法林		ICER (元/QALY)
		成本(元)	效用(QALY)	成本(元)	效用(QALY)	
Criv最大值	55.2元/d	75 601.45	15.46	6220.61	11.07	15 804.29
Criv最小值	27.76元/d	39 160.86	15.46	6220.61	11.07	7503.47
PwarST最大值	4.53(1/100 人年)	48 295.46	15.46	6183.2	10.69	8 828.57
PwarST最小值	2.3(1/100 人年)	48 295.46	15.46	6340.97	12.49	14 126.1
PwarICH最大值	2.94(1/100 人年)	48 295.46	15.46	6316.94	10.03	7730.85
PwarICH最小值	0.57(1/100 人年)	48 295.46	15.46	6167.42	11.51	10 665.33

注:Criv表示利伐沙班药品成本;PwarST表示华法林发生缺血性卒中概率;PwarICH表示华法林发生出血性卒中概率;ICER表示增量成本效果比;QALY表示质量调整生命年

表4 新农合模型单因素敏感性结果

参数	数值	利伐沙班		华法林		ICER (元/QALY)
		成本(元)	效用(QALY)	成本(元)	效用(QALY)	
Criv最大值	55.2元/d	270 191.73	15.46	11 233.27	11.07	58 988.26
Criv最小值	27.76元/d	115 163.19	15.46	11 233.27	11.07	23 674.24
PwarST最大值	4.53(1/100 人年)	153 807.33	15.46	11 163.05	10.69	29 904.46
PwarST最小值	2.3(1/100 人年)	153 807.33	15.46	11 462.3	12.49	47 927.62
PwarICH最大值	2.94(1/100 人年)	153 807.33	15.46	11 361.33	10.03	26 233.15
PwarICH最小值	0.57(1/100 人年)	153 807.33	15.46	11 158.25	11.51	36 113.69

注:Criv表示利伐沙班药品成本;PwarST表示华法林发生缺血性卒中概率;PwarICH表示华法林发生出血性卒中概率;ICER表示增量成本效果比;QALY表示质量调整生命年

2.3 自费患者成本效果可接受曲线

通过二阶 Monte Carlo 模拟对完全自费患者进行概率敏感性分析,得到成本-效果可接受曲线,详见图2。完全自费患者,当WTP>60 688.5元时,利伐沙班为优势方案,WTP<60 688.5元时,华法林为优势方案。达比加群110和150 mg 2种用法由于成本高而获得的效果低,处于绝对劣势。

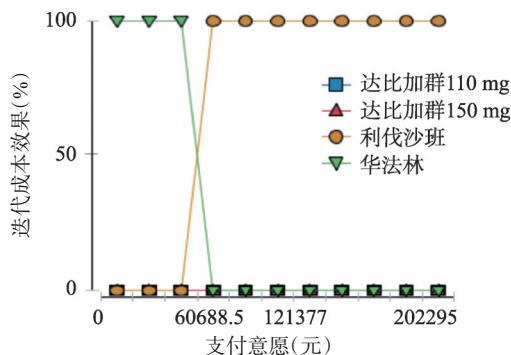


图2 自费患者成本-效果可接受曲线

2.4 利伐沙班药品成本变化对新农合患者治疗方案选择策略影响

相比于华法林,利伐沙班具有更高的健康效用值,但因为价格昂贵,限制了新农合患者应用。图3显示随着利伐沙班药品成本的降低,对华法林的ICER呈下降趋势。当利伐沙班成本降低50%(17.3元/d)以上时,ICER小于农村可支配收入,利伐沙班治疗成本可被新农合人群接受。

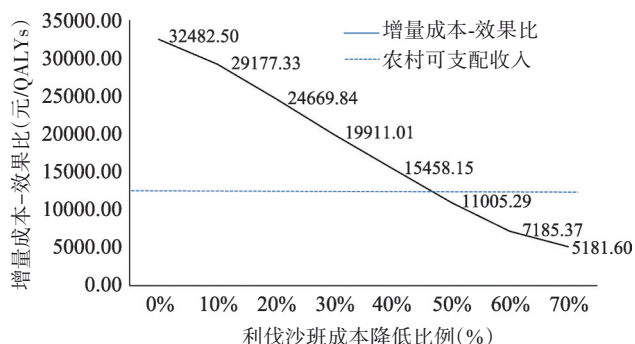


图3 相较于华法林利伐沙班成本变化对新农合支付者成本效用影响

3 讨论

基线分析结果显示,尽管利伐沙班、达比加群可

获得更长的QALY,但华法林药品成本远低于两者,不同医保待遇人群为获得这种健康增益所付出的成本有所不同,导致成本效用分析的优势方案不同。这种差异来源于我国医疗保险的公平性以及制度差异,从支付者角度,不同医疗保险形式自费比例及封顶线直接影响医疗成本。以北京为例,城镇医保和新农合门诊报销比例分别为85%及55%,封顶线分别为每年30 000元及3000元,30年的循环周期下同样也是使用利伐沙班,城镇医保自付金额为48 295.46元,新农合自付金额为153 807.3元,利伐沙班受到封顶线限制,所需成本在不同医疗保障待遇间差距显著。华法林因为成本低廉未触及医保封顶线。中国国情是地区越偏远,医疗保险待遇差异越大^[13],因而华法林的价格优势在医疗保障不发达的地区优势更为突出。

支付意愿是经济学中一项重要参数,支付意愿与年龄、自身健康状况、人均可支配收入、文化程度等因素直接相关^[14-15]。从社会角度WHO推荐采用1~3倍人均国民生产总值作为成本-效果阈值,有以下前提:①国家财富公平地分配给每位社会成员;②整个社会愿意把全部收益投入到医疗卫生领域。显然这与现实情况相悖,严重高估了可支出的实际额度^[16]。从支付者角度出发,本文结合城镇及农村居民人均可支配收入水平及医疗保障待遇构建 Markov 模型,得出如下结论:城镇医保人群,利伐沙班相比于华法林更具有优势。新农合人群,只有当利伐沙班药品降价超过50%时,才会成为优势方案,否则华法林最具成本效用。

综上所述,待遇较好的城镇医保患者本身可支配收入高,无需过多考虑医疗成本造成的经济负担。而农村患者疾病带来的经济负担,影响患者对治疗方案的选择。应用口服抗凝药预防非瓣膜性房颤相关的心源性栓塞事件治疗方案的最佳决策与居民享受的医保待遇、意愿支付能力相关。

【参考文献】

- [1] 周自强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状的流行病学研究[J].中华内科杂志,2004,43(7):491-494.
- [2] Liang H F, Du X, Zhou Y C, et al. Control of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation treated with warfarin:

- astudy from the Chinese Atrial Fibrillation Registry[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 4691-4698.
- [3] Chiang C E, Wang K L, Lip G Y. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective[J]. Thromb Haemost, 2014, 111(5): 789-797.
- [4] Vivas D, Olmos C, Vilacosta I. Atrial fibrillation and anticoagulation therapy: different race, different risk, and different management?[J]. Circ J, 2011, 75(6): 1314-1315.
- [5] Harvey D, Michael G, Jan F, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(3): 239-245.
- [6] 高鑫, 杨艳敏, 朱俊, 等. 达比加群与华法林在中国非瓣膜病心房颤动患者卒中预防中的对照研究: RE-LY研究中国亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(11): 929-934.
- [7] Kim Y H, Shim J, Tsai C T, et al. XANAP: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Asia[J]. J Arrhythm, 2018, 34(4): 418-427.
- [8] Sun Y, Hu D, Stevens S, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with non-valvular atrial fibrillation: a subgroup analysis from the ROCK-ET AF trial[J]. Thromb Res, 2017, 156: 184-190.
- [9] Li W H, Huang D, Chiang C E, et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(4): 222-229.
- [10] Wu S, Xie S, Xu Y, et al. Persistence and outcomes of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. J Clin Nurs, 2019, 28(9-10): 1839-1846.
- [11] Lau W C Y, Douglas I J, Wong I C K, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks among patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulants: a population-based study [J]. Heart Rhythm, 2019, 7(1): 33-40.
- [12] Kim H, Kim H, Cho S K, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Korean Circ J, 2019, 49(3): 252-263.
- [13] 王宗凡. 医疗保障待遇政策的完善[J]. 中国医疗保险, 2019, (10): 35-38.
- [14] Kucher A, Heldak M, Kucher L, et al. factors forming the consumers' willingness to pay a price premium for ecological goods in Ukraine[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(5): 859.
- [15] Song H J, Lee E K. Evaluation of willingness to pay per quality-adjusted life year for a cure: a contingent valuation method using a scenario-based survey[J]. Med (Baltimore), 2018, 97(38): 1-10.
- [16] 叶子平, 马佳, 刘抚瑶, 等. 以1~3倍人均GDP作为药物经济学阈值的文献溯源及概念分析[J]. 中国卫生经济. 2020, 39(5): 72-75.
- 收稿日期: 2020-07-01 本文编辑: 杨昕