

基于决策树模型的强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的药物经济学研究

崔鑫¹, 李薇², 魏戌³, 陈明⁴, 孙春全⁵, 石丰豪², 谢雁鸣^{1*}, 韩晟^{2*}

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 3. 中国中医科学院望京医院 学术处, 4. 骨伤综合科, 北京 100102; 5. 清华大学玉泉医院 治未病科, 北京 100049

【摘要】目的 评价强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(POP)的经济性, 以期为卫生医疗用药资源的合理配置提供参考依据。**方法** 采用Treeage Pro软件对强骨胶囊(QC组)与骨松宝颗粒(GG组)治疗POP的成本-效果分析进行比较, 成本参数源于米内网数据库和相关文献, 同时根据一项临床研究得出的骨痛改善率评价2种治疗方案短期内的经济性, 模型模拟的干预时间为3个月。通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析对本研究结果的稳健性进行验证。**结果** 基础分析结果显示, QC组的总成本低于GG组, 同时所获得的健康收益高于GG组, 临床效果更好。与GG组相比, QC组在POP患者的骨痛改善方面占有绝对优势, 是绝对优势方案。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性, GG组的治疗成本和POP骨痛改善率对本研究结果有一定影响, 概率敏感性分析中具有更高经济性概率的干预方案同基础分析结果一致。**结论** 与骨松宝颗粒比较, POP患者选用强骨胶囊治疗在骨痛改善方面更具有经济性, 且为绝对优势方案。

【关键词】 强骨胶囊; 药物经济学评价; 骨质疏松; 成本-效果分析; 骨松宝颗粒

【中图分类号】 R956

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)04-0034-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.008

Pharmacoeconomic study of qianggu capsule in the treatment of primary osteoporosis based on decision tree model

CUI Xin¹, LI Wei², WEI Xu³, CHEN Ming⁴, SUN Chun-quan⁵, SHI Feng-hao², XIE Yan-ming^{1*}, HAN Sheng^{2*}

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Department of Academic, 4. Department of Bone Injury, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 5. Department of Prevention and Treatment, Yuquan Hospital of Tsinghua University, Beijing 100049, China

【Abstract】Objective To evaluate the economy of qianggu capsule in the treatment of primary osteoporosis (POP), so as to provide reference for the rational allocation of medical medication resources. **Methods** In this study, Treeage Pro software was used to analyze the cost-effectiveness of qianggu capsule (QC group) vs gusongbao granules (GG group) on POP. The cost parameters were obtained from the Menet database and related literature. At the same time, the short-term economic efficiency of the two treatment was evaluated according to the improvement rate of bone pain obtained from a clinical study, and the intervention time simulated by the model was 3 months. The robustness of this study was verified by single factor sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **Results** The results of basic analysis showed that the total cost of QC group was lower than that of GG group, and the health benefits of QC group was higher than that of GG group, and the clinical effect was better. Therefore, compared with GG group, QC group has an absolute advantage in the improvement of bone pain in patients with POP, and it was an absolutely superior. The results of sensitivity analysis verified the robustness of the results of the basic analysis. The treatment cost and the improvement effect of bone pain in GG group had a certain impact on the results of

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1707400)

*通信作者: 谢雁鸣, 首席研究员, 博士生导师, 研究方向: 中医临床评价方法学研究。E-mail: ktzu2018@163.com; 韩晟, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 药物经济学评价研究。E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

the study. The intervention with higher economic probability in probabilistic sensitivity analysis was consistent with the results of the basic analysis. **Conclusion** Compared with Gusongbao granules, qianggu capsule is more economical in the improvement of bone pain in POP patients, and it is the absolutely superior.

[Key words] qianggu capsule; pharmacoeconomic evaluation; osteoporosis; cost-effectiveness analysis; gusongbao granules

原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)是一种全身性骨病,临床特征主要表现为骨量减少,骨的组织微结构失衡,致使骨骼的脆性增加,进而导致患者更易发生骨折^[1]。POP与年龄相关,虽可见于任何年龄的患者,但绝经后女性和50岁以上的男性在临床中更为多见^[2]。流行病学研究显示,POP在中国老年人群(60岁以上)中的总体患病率达36%;同时,由于雌激素水平的影响,绝经期女性的POP发病率明显高于男性;其中男性的POP发病率为23%,女性发病率达49%^[3]。到2050年,中国POP、骨质流失和骨量减低的患病人数预计增至5.333亿人^[4]。另外,骨骼缺乏维生素D和钙、骨质量差、容易跌倒等生理特征及社会因素致使老年人会有更高的病死率和骨折风险。随着人口老龄化的形势日益严峻,中国POP的患者数量还将持续增长。因此,应及早制订安全、高效且经济的干预方案,以改善患者的日常生活质量,减轻患者和社会的经济负担^[5]。

强骨胶囊是治疗POP及骨量减少的单一植物提取物(骨碎补)类国家重点新产品,研发人员根据多年临床经验,经特殊工艺提取其有效部位制成,具有补肾、壮骨、强筋、活血、止痛的功效,临床用于POP、骨关节炎等疾病的治疗^[6-7]。强骨胶囊作为临床指南推荐的中成药^[8-9],前期已开展完成多项上市前及上市后相关研究,其有效性和安全性已得到相关证据支持^[10-13],尚缺乏对强骨胶囊的经济性评价。本研究基于1项公开发表的随机对照临床研究^[14]来评价强骨胶囊干预POP的经济性,明确强骨胶囊的内在优势及其经济学价值,以期为医疗卫生资源的合理配置及临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

研究对象为中国的POP患者,资料来源于1项公开发表的临床研究^[14],患者的诊断标准主要根据中华

医学会发布的《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[15]进行制订。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 QC组给予强骨胶囊治疗,GG组给予骨松宝颗粒治疗。

1.2.2 模型结构 本研究采用决策树模型对强骨胶囊与骨松宝颗粒治疗POP的成本-效果分析进行比较。将患者的初始用药时间设定为模型的起点,将患者的停药时间设定为模型运行的终点,模型模拟的干预时间为3个月。决策树模型结构见图1。

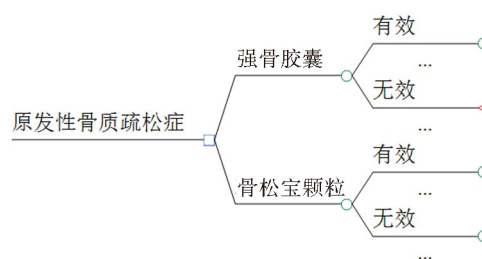


图1 决策树模型结构

1.2.3 成本参数 本研究的评价角度为卫生体系角度,纳入考量的医疗成本仅考虑POP患者在诊疗过程中的直接医疗成本(direct medical costs, DMC),即不同干预措施的医疗总成本。根据文献报告^[14],两组治疗方案安全性较好,试验组并未增加患者的不良反应发生风险,两组不良反应差异无统计学意义。因此,本研究未纳入处理不良反应的衍生成本,不同干预措施的DMC仅考虑药品成本和检查成本。

药品成本:两组干预方案的药品成本主要为强骨胶囊和骨松宝颗粒的药品费用,其药品价格及其波动变化值从米内网数据库获得。用药剂量参照POP疗效来源的临床研究^[14]进行设定,即强骨胶囊每次1粒,每日3次;骨松宝颗粒每次1袋,每日3次,两组均连续用药3个月,药品成本信息见表1。

检查成本:以2022年中国中医科学院望京医院双光能X线骨密度检查费用120元为例进行计算。

表1 各组药品成本信息

药品	最小值	基础值	最大值
强骨胶囊			
单价(元/粒)	1.75	2.46	4.33
日费用(元)	5.25	7.38	12.99
3个月总费用(元)	472.50	664.20	1169.10
骨松宝颗粒			
单价(元/袋)	2.00	6.02	13.32
日费用(元)	6.00	18.06	39.96
3个月总费用(元)	540.00	1625.40	3596.40

注:成本参数均来源于米内网数据库

1.2.4 效果参数 本研究的效果参数来源于公开发表的1项随机对照临床研究^[14]。该研究为强骨胶囊上市前的Ⅱ期临床研究试验结果,本研究以两组干预措施的POP骨痛改善率作为效果参数,其中试验组为94.44%,对照组为82.80%。

判定标准^[14]:临床有效标准为骨痛症状减轻,积分降低1个程度上,但不足1个级别。①疼痛程度分级:分为5个等级,即需服用止痛药才能缓解(5分);运动受限(4分);休息时疼痛(3分);活动时疼痛(2分);负重后出现疼痛(1分)。每个等级又划分为3种疼痛程度,轻度为偶发的疼痛,计1分;中度为介于轻度和重度之间的疼痛,计2分;重度为持续发作的疼痛,计3分。将两部分的分值数相乘即可得到最终得分,即患者无疼痛为0分,疼痛最高的积分为15分。②骨痛程度分级:4级或5级疼痛定义为重度疼痛;2级或3级疼痛定义为中度疼痛;1级疼痛定义为轻度疼痛。

1.2.5 贴现率 本研究的临床干预周期为3个月,模型模拟的成本和效果周期小于1年。因此根据指南规定,不对本研究的效果和成本参数进行贴现^[16]。

1.2.6 数据分析 基于Treeage Pro 2018. 2. 1软件,本研究构建了POP治疗方案的决策树模型,对两组干

预方案进行成本-效果分析,比较两种用药方案的经济性。通过增量-成本效果比(incremental cost-effectiveness analysis, ICER)展示基础分析的结果。同时,采用敏感性分析对基础分析结果的稳健性进行验证,本研究将强骨胶囊单价、患者用药依从性、GG组治疗成本、患者服药时间和两组效果参数作为敏感性参数进行分析。本研究患者服药时间、对照组治疗成本的参数变化区间以基础值的±10%进行设定,两组干预方案的POP临床疗效参数变化区间以基础值的±3%进行设定,敏感性分析各参数设定见表2。

本研究的患者个人意愿支付(willingness to pay, WTP)变化区间设定为0~35 128元(2021年人均可支配收入)^[17],参考概率敏感性分析结果对WTP阈值进行设定,并据此比较得出两组干预方案的经济性。

2 结果

2.1 基础分析结果

QC组的DMC低于GG组,同时所获得的健康收益高于GG组,临床效果更好;与GG组相比,QC组在POP患者的骨痛改善方面占有绝对优势,且为绝对优势方案,见表3。

2.2 单因素敏感性分析

GG组的治疗成本对本研究结果的影响最大,且GG组的POP骨痛改善率对本研究结果也有一定影响,其余参数对基础分析结果无明显影响,见图2。

2.3 概率敏感性分析

将各参数的敏感性分析设定输入Treeage Pro软件,并设定运行蒙特卡洛模拟(Monte Carlo Simulation, MCS)1000次,即可绘制成本-效果可接受曲线。在WTP的变化范围内,QC组具有经济性的概率为100%,始终在GG组之上。MCS结果验证了基础分析ICER值的稳健性,见图3。

表2 敏感性分析参数设定

项目	最小值	基础值	最大值	分布
强骨胶囊单价(元/粒)	1.75	2.46	4.33	Gamma
患者用药依从性(粒)	2	3	3	Uniform
GG组治疗成本(元)	1570.86	1745.40	1919.94	Gamma
患者服药时间(d)	81	90	99	Uniform
QC组效果参数(%)	91.61	94.44	97.27	Beta
GG组效果参数(%)	80.32	82.80	85.28	Beta

表3 各组成本-效果分析

组别	DMC(元)	效果(%)	增量成本(元)	增量效果(%)
QC组	784.20	94.44	-961.20	11.64
GG组	1745.40	82.80	-	-

注：-表示无数据

在1000次MCS中,100% ICER值的散点全部位于第四象限,见图4。因此,与GG组干预方案相比, QC组临床效果更好,成本更低,为绝对优势方案,同样验证了基础分析结果的稳健性。

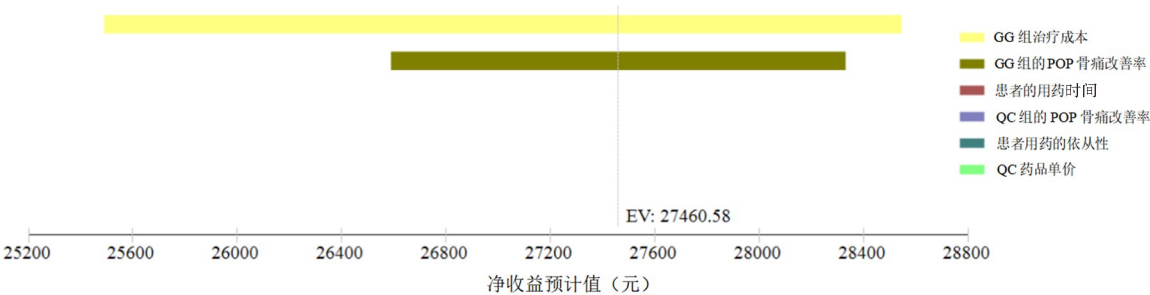
3 讨论

与传统复方中成药相比,强骨胶囊的处方、工艺和质控水平均具有较高的创新性,其活性成分明确,特征图谱有严格的质量控制^[18-19],主要药理作用包括改善骨生物力学特性(促进成骨、抑制破骨、调节骨代谢)、止痛、抗炎、改善微循环等。临床应用强骨胶囊能显著改善骨质疏松患者的肾阳虚证候,如腰背疼痛、下肢抽筋、乏力、畏寒等,尤其对骨质疏松引起的骨痛症状可以快速有效缓解;同时,其所含成分安全

性良好,可长期服用,利于降低远期骨折风险和死亡率^[20-22]。

本研究基于卫生体系角度,根据一项公开发表的随机对照临床研究构建了强骨胶囊与骨松宝颗粒干预POP的决策树模型,比较POP患者选用两种治疗方案的经济性。结果显示,对POP患者用药干预3个月后, QC组比GG组的医疗成本更低,临床效果也更好,在POP患者的骨痛改善方面占有绝对优势,是绝对优势方案,因此研究结果无需再进行ICER的计算。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性, GG组的治疗成本和临床疗效对研究结果有较大影响, 概率敏感性分析结果显示具有更高经济性概率的干预方案同基础分析结果一致。因此, POP患者在骨痛改善方面选用QC组干预方案的经济性优于GG组。

单因素敏感性分析的旋风图显示, GG组的治疗成本和POP骨痛改善率对本研究结果的影响最大。一方面,临床疗效数据的精准测量需要更多大样本、高质量的真实世界循证研究作为证据支撑,若同期收集成本数据还可以基于患者个体数据进行精准的经济性评价,进而可以更好地精准评价强骨胶囊治疗



注:EV表示敏感性分析变化范围内的最优值;POP表示原发性骨质疏松症

图2 单因素敏感性分析旋风图

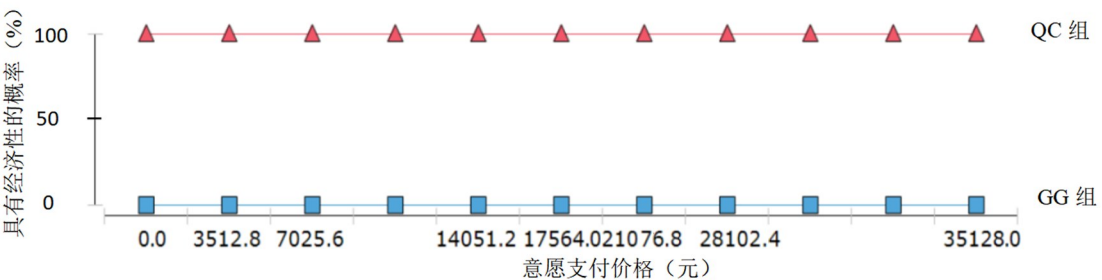


图3 成本-效果可接受曲线

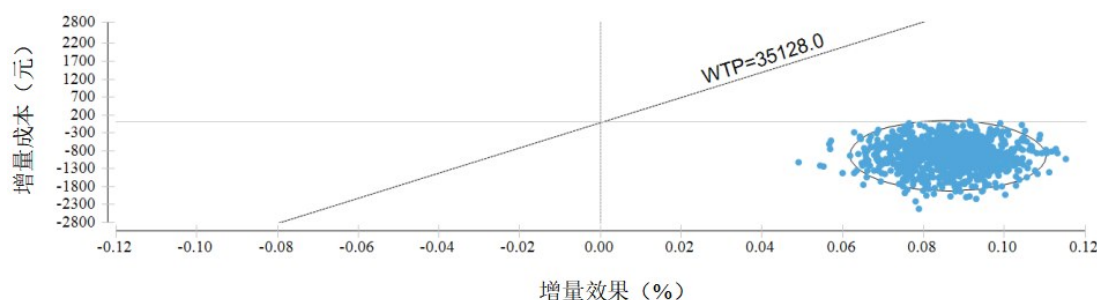


图4 增量成本-效果散点图

POP患者不同证候的临床疗效、安全性和经济性。另一方面,对于药品价格的监管和重点疾病的医疗保险覆盖率建议医保相关部门加强市场监管,促进医疗体系中卫生资源的合理配置与再配置。

根据《中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021年)》^[8],多种中成药广泛用于治疗POP,有关中成药防治POP的meta分析和相关临床研究结果显示,中成药对于改善POP患者的临床疗效,诸如腰背疼痛症状改善、骨密度值提升、提高患者健康获益等有一定作用^[23],但相关的经济性评价报道并不多见。药理药效学研究表明,强骨胶囊中的有效成分骨碎补总黄酮对动物的循环、神经、呼吸系统等无明显毒副作用,具有提高大鼠性激素、促性腺激素水平和骨密度,改善骨生物力学指标及抗炎、止痛、改善微循环的作用;还可以促进转化生长因子- $\beta 1$ 的高表达,进而对POP大鼠的骨代谢产生正向调节作用^[13,24-26]。且既往研究也得出,强骨胶囊能有效改善POP患者腰背疼痛症状和骨密度,但其经济性问题尚不明确^[14]。因此开展本研究对评价强骨胶囊的经济性有一定参考价值。

关于强骨胶囊与骨松宝颗粒头对头比较的临床研究,目前仅有1项随机对照研究发表,因此本研究基于该项为期3个月的临床试验结果进行经济性分析,研究数据来源可能相对单一;同时,本研究在骨痛改善率结局指标中纳入原始研究的样本量有限,且两组样本量存在不对称,盲法未明确描述等问题,因此效果数据的准确性及外推性有待更多大样本、高质量的真实世界循证研究加以验证。此外,受限于数据的可获得性,一方面本研究效果参数来源的文献未明确纳入受试者人群是否为肾虚证患者,因此无法进行

中医证候经济性的分层分析;另一方面,POP属于慢性退行性疾病,随着疾病的进展可能会衍生更多的合并疾病或症状,给患者带来的疾病负担以及由此带来的医疗成本基于本研究构建的模型尚不能计算。基于现有数据无法获知强骨胶囊干预POP的效用值及转移概率参数,无法构建Markov模型进行POP远期干预的经济性分析,本研究仅就患者骨痛改善率这一指标根据临床研究的干预周期选择了决策树模型进行短期的成本-效果分析,虽然可以直观地提供可能的研究结果,但不能反映POP远期的经济性结果^[27]。因此,后期仍有必要对POP患者治疗后的远期健康状态进行监测,并结合患者生存质量效用值和Markov模型进行远期干预的经济性评价,进而提高经济性评价结果的准确性和外推性。

【参考文献】

- [1] Li X, Yin Z, Li X, et al. Efficacy of moxibustion for primary osteoporosis: a trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022,9(27):1268876.
- [2] Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski J, et al. Guidelines of the brazilian society of rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men [J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57(Suppl 2): S497-S514.
- [3] 宁传荣,李倩.维生素K在骨质疏松症治疗中的临床研究进展 [J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(1): 76-80.
- [4] 王琳琳,李虎虎,戴永娜.骨质疏松症流行病学与中药新药研发机遇研究 [J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 1-4.
- [5] Azangou-Khyavy M, Saeedi Moghaddam S, Mohammadi E, et al. Attributable disease burden related to low bone mineral density in Iran from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease 2019 [J]. Arch Osteoporos, 2022, 17(1): 140.
- [6] Huang AY, Xiong Z, Liu K, et al. Identification of kaempferol as an OSX upregulator by network pharmacology-based analysis of qianggu Capsule for osteoporosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1011561.
- [7] 张琴. 强骨胶囊联合早期量化功能锻炼对老年膝关节骨性关节炎

- 炎患者NF- κ B通路的影响[J].西部中医药,2021,34(10):135-138.
- [8] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组,詹红生,章振林.中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021年)[J].中国中西医结合杂志,2022,42(4):393-404.
- [9] 宋徽江,刘怀磊,庄康璐.基于原发性骨质疏松诊疗指南的社区骨质疏松防治路径开发研究[J].中国全科医学,2021,24(28):3548-3554.
- [10] 李旭艳.强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松的临床效果及安全性分析[J].内蒙古中医药,2021,40(7):58-59.
- [11] 阳世贤,邓芳文,孙德贵,等.强骨胶囊联合常规抗骨质疏松药物治疗骨质疏松性骨折有效性的Meta分析[J].海峡药学,2021,33(6):98-102.
- [12] 笪巍伟,唐德志,金镇雄,等.强骨胶囊对去势后小鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J].中成药,2020,42(4):1044-1047.
- [13] 章轶立,魏戌,谢雁鸣,等.骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠实验的系统评价[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(12):1700-1706.
- [14] 王和鸣,葛继荣,田金洲,等.强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症临床试验[J].中药新药与临床药理,2004,15(4):284-287.
- [15] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [16] 王李婷,彭六保,彭烨,等.2020年版和2011年版中国药物经济学评价指南比较分析[J].中国药物经济学,2021,16(3):5-8,15.
- [17] 崔鑫,韩晟,刘垲,等.基于一项前瞻性真实世界队列研究的芪龙胶囊治疗缺血性脑卒中的成本-效果分析[J].中国中药杂志,2022,47(11):3111-3117.
- [18] 卢估,李兆奎.强骨胶囊的薄层色谱鉴别[J].浙江中医杂志,2014,49(5):386.
- [19] 李兆奎,李美琴,王台芳,等.RP-HPLC法测定强骨胶囊中补骨脂素和异补骨脂素的含量[J].中药新药与临床药理,2008,19(1):61-62.
- [20] 王清滢,章轶立,谢雁鸣,等.骨碎补总黄酮治疗绝经后骨质疏松症的Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(4):465-471.
- [21] 李凯,宋敏,刘路,等.补肾中药通过调控MAPK信号通路防治骨质疏松症的研究进展[J].中药新药与临床药理,2022,33(12):1733-1738.
- [22] 李旭艳.强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松的临床效果及安全性分析[J].内蒙古中医药,2021,40(7):58-59.
- [23] 靳晓宇.强骨胶囊联合阿仑膦酸钠治疗老年骨质疏松症的效果及对骨代谢指标的影响[J].名医,2022(9):159-161.
- [24] 胡咏新.从衰老角度研究强骨胶囊干预老年性骨质疏松的疗效及机制[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [25] 李明贺,王阳,廖囡囡,等.药物干预下骨质疏松大鼠正畸牙移动中TGF- β 1表达的变化[J].上海口腔医学,2017,26(1):17-20.
- [26] 王强,赵永见,唐德志,等.强骨胶囊治疗维甲酸所致骨质疏松大鼠的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2017,44(6):1325-1327.
- [27] 卢莎,孙金悦,樊重俊.决策树-马尔可夫模型在心房颤动筛查经济学评价中的应用[J].上海理工大学学报,2022,44(3):308-314.

收稿日期:2022-10-26 本文编辑:张真真