

1993, 85: 307-311

- [28] Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer*, 1996, 32A: 1753-1757
- [29] Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*, 1978, 31: 691-696
- [30] Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 2337-2344
- [31] Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18, 572 patients. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1740-1751
- [32] Smitten AL, Simon TA, Hochberg M, et al. Rates of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (Suppl 9): S478
- [33] Yang L., Smitten AL, Simon TA. Risk of site-specific malignancies in adult patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Presented at: EULAR Annual Meeting; June 21, 2006; Amsterdam, The Netherlands

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0023-05

## 英夫利昔单抗治疗类风湿关节炎药物经济学研究概述

【作者】 李洪超<sup>1</sup> 董鹏<sup>2</sup>

1 中国药科大学国际医药商学院 (南京 210009)

2 西安杨森制药有限公司 (北京 100027)

【中图分类号】 R593.22; R956

【文献标识码】 B

### 1 类风湿关节炎与治疗概况

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种表现为关节肿胀、疼痛和炎症症状的全身性慢性疾病。北美 RA 的患病率估计为 0.5% ~ 1.0%<sup>[1]</sup>, 每年大约导致美国 900 万人次求医和超过 25 万人次住院<sup>[2]</sup>。女性发病率更高, 约占 2/3, 发病年龄多在 40 ~ 70 岁, 病人损失的是劳动生产率最高的生命时间, 因此间接成本较高<sup>[3]</sup>。

RA 的治疗措施较多, 但是多数治疗措施只能缓解疾病症状。传统治疗中, 主要治疗药物包括: 非甾体类抗炎药、镇痛药、皮质激素和传统缓解病情抗风湿药 (DMARDs)。其中, 传统 DMARDs 包括柳氮磺吡啶、抗疟药、青霉胺、金制剂、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、硫唑嘌呤、来氟米特和环磷酰胺等。在这些药物中, MTX 的临床疗效是比较公认的, 临床应用非常广泛, 但是出现的耐受性问题和不良反应也较多, 往往需要临床监测并可能需要换药<sup>[2]</sup>。

在过去的几十年中, 科学家们发现了一类新的称为“生物制剂”的 DMARDs, 也被称为肿瘤坏死因子 (TNF) 抑制剂。TNF 是 RA 患者风湿样关节中的一种细胞因子, 与异常炎症和免疫反应有关, 而 TNF 抑制剂能有针对性阻断这些细胞因子的免疫反应。根据已有的研究, 生物制剂与传统的 DMARDs 相比, 病人的临床反应可能更好, 但是成本也往往更高。据估计, 平均一个 RA 病人每年的传统 DMARDs 治疗成本达到 3000 美元, 而采用生物制剂治疗成本大约在 16 000 ~ 20 000 美元之间<sup>[2]</sup>。生物制剂经常与 MTX 联合用药, 联合生物制剂治疗比没有生物制剂治疗的效果更好, 但是成本也更高。

目前已经上市的 TNF 抑制剂主要包括阿达木单抗 (adalimumab)、依那西普 (etanercept) 和英夫利昔单抗 (infliximab) 3 种。根据英国风湿病学会 (british society of rheumatology, BSR) 的治疗指南推荐, 当患者出现 2 种以上 DMARDs (其中包括

MTX) 标准疗法治疗失败, 则该患者可能需要接受 DMARDs 生物制剂治疗<sup>[4]</sup>。

## 2 疾病成本特点

Cooper<sup>[5]</sup>对以往有关 RA 疾病负担的研究进行综述后发现, 尽管各研究的成本计量范围、计算依据以及病人疾病严重程度不同, 国外平均一个 RA 病人每年的直接成本至少也要达到 6000 美元 (1996 年美元价格)。一项来自法国的研究<sup>[6]</sup>也得到了类似的结论: RA 病人每年的直接经济成本估计在 1812 ~ 11 792 欧元之间, 间接成本在 1260 ~ 37 994 欧元之间。根据我国上海的一项研究, 平均每个 RA 病人 1 年的直接经济负担为 1250.45 元<sup>[7]</sup>, 按照我国成年人发病率 0.5% 计算, 每年的直接医疗成本达 62.5 亿元。RA 给病人带来的主要影响为关节破坏、关节功能失能和疼痛。由于 RA 病人发病大多在工作年龄, 因此这些症状的存在将会明显影响病人的劳动生产力, 并且平均降低病人的期望寿命 5 ~ 10 年<sup>[8]</sup>。这不仅会给病人和家庭带来直接医疗成本负担, 而且还会给个人和社会带来间接成本。据估计, 美国每年由于 RA 带来的直接医疗成本和间接成本为 260 ~ 320 亿美元 (1998 年美元价格)<sup>[11]</sup>。

RA 病人的直接成本主要由住院、门诊、药品、诊断检查、家庭护理等费用构成, 其中住院成本所占比例最大。国外 RA 病人, 直接成本占总成本的 1/4 ~ 1/2 左右; 住院成本占直接成本约 75%, 而药品成本大约只占 20%<sup>[6]</sup>。RA 病人相对于非 RA 病人工作调动、工资下降和由于疾病提早退休的比例更高。疾病成本随着疾病严重程度 (HAQ 得分) 的加重直线上升, 包括直接医疗成本和间接成本。因此, 能够明显减缓疾病进展的治疗措施将能够大大降低疾病治疗费用以及提高病人生存质量<sup>[9]</sup>。

## 3 产出测量

RA 是一类慢性疾病, 临床上不能治愈, 病人需要带病生存。该类疾病给病人带来的影响是多方面的, 很难用单个临床指标来反映治疗产出。因此, 在 RA 治疗方案的经济学评价中采用的产出指

标都是一些综合指标, 主要包括 ACR 反应率和 QALY。

由于 RA 会随着病程的发展破坏关节, 患者的关节失能甚至残疾程度会越来越严重。根据病人关节破坏的数量和失能的严重程度可以对疾病的严重性进行分级。美国风湿病学会 (american college of rheumatology, ACR) 将 RA 治疗的目标确定为: 保护和控制关节, 防止关节功能的失能和减少疼痛<sup>[10]</sup>, 并提出了 RA 治疗的临床效果指标: ACR 反应标准, 包括 ACR20、ACR50 和 ACR70。如 ACR20 定义为: 病人 20% 的疼痛和肿胀的关节数改善, 以及以下其他 5 项核心指标中 3 项 20% 得到改善: ①患者总体评价 (patient's global assessment); ②医生总体评价 (physician's global assessment); ③身体残疾得分 (physical disability score); ④急性期反应物质水平 (acute-phase reactant value); ⑤患者疼痛评价 (patient's assessment of pain)<sup>[11]</sup>。不少研究中都收集了 RA 病人 ACR 反应数据, 作为治疗方案产出的测量<sup>[9,12,17]</sup>。

在采用 QALY 作为产出的研究中, 关键问题在于选择合适的健康效用测量工具, 准确测量病人健康效用的变化。健康效用测量方法包括传统的 RS、SG 和 TTO 等, 还包括多属性效用测量的 EQ-5D、QWB 和 HUI 等量表。在 RA 病人治疗的产出测量中, 有些研究<sup>[14,18]</sup>采用 EQ-5D 测量; 有些研究<sup>[15,17]</sup>采用了 HUI3 对 HAQ 得分进行转化测量, 也有研究<sup>[9,13,16]</sup>采用 VAS 对病人进行直接测量。

## 4 成本效果与成本效用分析

### 4.1 成本效果分析

根据经典的 ATTRACT 研究 (英夫利昔单抗合用甲氨蝶呤与单用甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的 1 年双盲对照临床试验), 并采用增量成本效果比值 (ICER) 的方法进行分析后显示: 英夫利昔单抗合用 MTX 与单用 MTX 治疗相比, 前者的成本高于后者, 但前者的治疗效果也明显优于单用 MTX 治疗。英夫利昔单抗第一年的治疗费用为 8900 英镑, 第二年为 7800 英镑。按每增加 1 个 QALY 需要的增

表1 不同方法估计的每一个 QALY 需要的增量成本

估计方法	治疗阶段	增量成本 (£)	增量 QALY	每 QALY 增量成本 (£)
主要分析	1 年	8576	0.26	33618
X 线进展分析	1 年	7835	1.53	5111
意向治疗分析	2 年	14635	0.40	36616
终身分析	终身	30147	1.26	23936

量成本见表 1, 干预的效果是在可接受的范围内。

一项日本 2 年的研究 (APLAR 2008 Poster) 显示: 英夫利昔单抗和依那西普治疗 RA 两年的总费用分别为 3 420 850 日元 (药费 3 230 850 日元) 和 3 579 464 日元 (药费 3 195 504 日元), 增量成本效果分析显示, 英夫利昔单抗与依那西普相比花费较少的成本取得较好的疗效。

#### 4.2 成本效用分析

采用成本-效用分析的研究数量较多。其中, 部分研究<sup>[9,13-15]</sup>比较了 MTX + 英夫利昔单抗联合用药与单用 MTX 治疗之间的经济性。在所有的研究中都发现, MTX + 英夫利昔单抗联合疗法比 MTX 单一疗法效果更好, 但是成本相对也高。采用增量分析, 其中的 3 项研究<sup>[9,13,14]</sup>结果认为 MTX + 英夫利昔单抗联合疗法所增加的成本是可以接受的, ICER 在通常可以接受的 50 000 ~ 100 000 美元/QALY 的范围之内; 一项研究<sup>[15]</sup>结果发现 ICER 超过了该范围。

Wong 等人<sup>[13]</sup>采用 Markov 模型, 比较了药物耐受、活动性 RA 患者 MTX 单一疗法和 MTX + 英夫利昔单抗联合疗法两种方案。在基础病例中, 联合疗法的成本和效果都明显高于 MTX 单一疗法, ICER 为 9 100 美元/QALY。54 周后, 病人残疾加重由 MTX 组的 23% 降至联合治疗组的 11%。如果只考虑直接医疗成本, 预测终身 ICUR 为 30 500 美元, 仍然没有超过通常可接受的 50 000 美元/QALY 的阈值范围。Kobelt 等人<sup>[14]</sup>利用“肿瘤坏死因子类风湿关节炎同步治疗试验”(anti-TNF trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy, ATTRACT) 和瑞典 Lund 大学医院的一项队列研究中的 HAQ 残疾量表流行病学观察数据, 建立了 Markov 模型。研究结果显示, 英夫利昔单抗 + MTX 联合疗法比 MTX 单一疗法成本更

高, 效果也更好。1 年生物制剂治疗和 2 年生物制剂治疗相对于 MTX 单一疗法的 ICER 分别为 32 000 和 150 000 瑞典克朗/QALY (2004 年美元价格: 3580 和 167 837 美元/QALY)。从英国的角度进行分析也得到了类似的结果: 1 年生物制剂治疗和 2 年生物制剂治疗相对于 MTX 单一疗法的 ICER 分别为 21 600 和 29 900 英镑 (2004 年美元价格: 35 188 和 48 710 美元)。Barbieri 等人<sup>[9]</sup>根据 ATTRACT 研究数据建立 Markov 模型, 比较了英国严重 RA 病人采用 MTX + 英夫利昔单抗和 MTX 单一疗法的经济性。研究结果显示, MTX + 英夫利昔单抗联合疗法相对于 MTX 单一疗法的 ICER 为 33 618 英镑。

根据前述的文献分析, 我们发现 MTX + 英夫利昔单抗联合治疗比 MTX 单一疗法效果更好, 成本更高, 增加的成本具有经济性。Merkesdal 等<sup>[19]</sup>人对英夫利昔单抗和依那西普之间进行了比较发现, 英夫利昔单抗治疗 RA 平均获得一个 QALY 的成本在 16 000 ~ 166 000 欧元之间, 而依那西普治疗 RA 平均获得一个 QALY 的成本在 25 000 ~ 120 000 欧元之间, 两者没有显著差异。

Kobelt 等<sup>[18]</sup>评价了瑞典 RA 病人依那西普或英夫利昔单抗治疗与常规治疗 (没有 TNF 抑制剂) 的成本效果比。结果显示: 采用依那西普或英夫利昔单抗相对于常规治疗的 ICER 为 43 500 欧元 (2004 年美元价格: 61 438 美元), ICER 低于普遍能够接受的阈值范围。

另外, 有几项<sup>[20,21,22]</sup>关于英夫利昔单抗与依那西普治疗 RA 的研究, 得出了有争论的结果。一项来自法国的研究<sup>[20]</sup>显示: 英夫利昔单抗与依那西普治疗 RA 的年均成本分别为 19 469 欧元和 19 619 欧元, 两者没有显著差异 ( $P=0.56$ )。一项荷兰的研究<sup>[21]</sup>显示, 英夫利昔单抗与依那西普治疗方案

相比,人均年药物成本无显著差异,英夫利昔单抗为 31 526 荷兰盾 (12 610 美元),依那西普为 31 334 荷兰盾 (12 534 美元)。除此之外的直接医疗成本英夫利昔单抗高于依那西普,主要原因在于与前者门诊相关药物管理成本及合并使用 MTX 的成本增高。

## 5 结论

RA 是一种进展性疾病,给病人带来了大量直接成本和间接成本,并且成本随病人疾病严重程度的加重显著增加。英夫利昔单抗是一种新的生物制剂,能有效减缓疾病进展,提高病人生活质量。根据已有研究的结论,在 RA 病人治疗中引入英夫利昔单抗,疗效显著优于 MTX 等传统治疗措施,成本也更高,但增加的成本基本保持在普遍可以接受的经济性要求的范围内。因此,英夫利昔单抗与传统治疗措施相比,具有较好的经济性。而在英夫利昔单抗与同属 TNF 抑制剂的其他新生物制剂的比较中(如依那西普和阿达木单抗),各研究得出的结论存在一定的争议。这可能是由于各研究计算的成本范围、病人特征、样本量、数据来源(临床试验的疗效数据或非临床试验的效果数据)等不同所引起的。在我国,英夫利昔单抗是国内唯一的 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,而且由于国内的药品定价机制和价格水平与国外有很大的差别,因此若要得到准确的判断则还需开展更为严格设计的研究。

## 【参考文献】

- [1] Quan V, Doan, Chiun-Fang Chiou, Robert W, Dubois. Review of Eight Pharmacoeconomic Studies of the Value of Biologic DMARDs (Adalimumab, Etanercept, and Infliximab) in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2006, 12 (7): 555-569
- [2] Michael T, Nurmohamed, Ben A. C, Dijkmans. Efficacy, Tolerability and Cost Effectiveness of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 2005, 65 (5): 661-694
- [3] Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001, 358: 903-11
- [4] Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*. (Oxford), 2005, 44 (2): 157-63
- [5] Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 2000, 39: 28-33
- [6] Anne-Christine Rat, Marie-Christophe Boissier. Rheumatoid arthritis; direct and indirect costs. *Joint Bone Spine*, 2004, (71): 518-524
- [7] 史方,等. 上海市关节炎疾病经济负担评价. *中国卫生资源*, 2007, 10 (2): 92-94
- [8] 赵春霞. 类风湿性关节炎的病因研究进展. *中华临床医药*, 2002, 3 (20): 31-34
- [9] Marco Barbieri, John B. Wong, Michael Drummond. The Cost Effectiveness of Infliximab for Severe Treatment-Resistant Rheumatoid Arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23 (6): 607-618
- [10] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (2): 328-346
- [11] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 (6): 727-735
- [12] Chiou CF, Wanke LA, Reyes C, et al. A cost-efficacy comparison of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62 Suppl. 1: 353
- [13] Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of Infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 2002, 113 (5): 400-408
- [14] Kobelt G, Jonsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of Infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42 (2): 326-335
- [15] James R. Spalding, Joel Hay. Cost Effectiveness of TNF- $\alpha$  Inhibitors as First-Line Agents in RA. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24 (12): 1221-1232
- [16] Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes*, 2004, 4 (3): 307-315
- [17] Bansback NJ, Brennan A, Chatnekar O. Cost-effectiveness of Adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64 (7): 995-1002

- [18] Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with Etanercept or Infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63 (1): 4-10
- [19] Sonja Merkesdal, Jörg Ruof, Thomas Mittendorf, Henning Zeidler. Cost-effectiveness of TNF- $\alpha$ -blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2004, 5 (9): 1881-1886
- [20] Bruno Fautrel, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Morgane Ethgen, Estelle Fein, Pierre Monnet, Jean Sibilia, Daniel Wendling. Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNF $\alpha$  biological therapy in France. *Revue du Rhumatisme*, 2005 (72), 1306-1313
- [21] Nuijten MJC, Engelfriet P, Duijn K, et al. A cost-cost study comparing Etanercept with Infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19: 1051-1064
- [22] Derek Weycker, Elaine B. Yu, j. Michael Woolley, Gerry Oster. Retrospective Study of the Costs of Care During the First Year of Therapy with Etanercept or Infliximab Among Patients Aged > 65 Years with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Therapeutics*, 2005, 27 (5): 646-656

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0027-04

## 环氧酶-2 选择性抑制剂的再认识

【作者】 费允云 张奉春

中国医学科学院北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一类具有抗炎与镇痛作用的药物, 可以改善风湿性疾病的炎性症状并可缓解疼痛, 是世界范围内使用最广泛的一类处方药。NSAIDs 的作用机制是通过抑制环氧酶 (cyclooxygenase, COX) 的活性进而阻断花生四烯酸转化为前列腺素、前列环素和血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 而发挥其药理作用。但使用 NSAIDs 的过程中, 尤其是长期、大量服用时可出现副作用, 其中最常见的副作用是对胃肠道的损害。

有研究证明抑制环氧酶-1 (COX-1) 产生的前列腺素与胃肠道副作用有关, 抑制环氧酶-2 (COX-2) 产生的前列腺素可以抑制炎症反应, 达到消炎镇痛的作用。选择性 COX-2 抑制剂是新一代解热镇痛抗炎药, 通过选择性地抑制 COX-2 起到消炎镇痛的作用, 而减少胃肠道副作用。全球已上市的选择性 COX-2 抑制剂有罗非昔布 (rofecoxib)、塞来昔布 (celecoxib)、伐地昔布 (valdecoxib)、帕瑞昔布

(parecoxib)、依托昔布 (etoricoxib) 及卢米昔布 (lumiracoxib)。

但随着药物的临床应用, 也发现选择性 COX-2 抑制剂仍然会出现胃肠道副作用, 甚至有研究证明选择性 COX-2 抑制剂并不减少胃肠道副作用, 并且众多报道发现选择性 COX-2 抑制剂可能使高血压和心脑血管的不良反应增加。因此, 最近几年有关选择性 COX-2 抑制剂的争论一直是国际上关于 NSAIDs 的一个热点话题。

### 1 COX-2 选择性抑制剂的作用机制

在组织炎症反应中, 前列腺素 (prostaglandin, PG) 作为炎症介质起着重要的作用。NSAIDs 对内源性 PG 合成代谢中所必需的环氧酶活性有明显的抑制作用, 因此, NSAIDs 进入体内后, 引起 PG 的含量减少, 从而削弱了 PG 参与炎症反应的作用, 使组织的炎症和疼痛症状减轻, 这是 NSAIDs 有抗炎止痛的药理作用的主要原因。

体内环氧酶有 2 个同工酶, 即结构型 COX-1 和