

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0042-05

## 治疗类风湿性关节炎药物的经济学研究进展

【作者】 潘敏翔<sup>1</sup> 吴久鸿<sup>1</sup> 郭丽<sup>2</sup> 史宁<sup>1</sup> 宋明玉<sup>1</sup>

1 解放军第306医院 (北京 100101)

2 航天中心医院 (北京 100049)

【摘要】 合理有效的治疗来源于对疾病正确的诊断, 以及对治疗药物与治疗方案的充分了解和科学选择。同为类风湿性关节炎, 由于病程及临床表现不同, 其进展和预后差别很大, 不良反应亦不同, 治疗也呈现多样的方案。本文综述了国内外利用药物经济学原理与方法研究抗风湿药物应用的文献, 总结了各种方法的应用及其成本与产出结果比, 期望能为治疗类风湿性关节炎的药物选择提供优良备选方案和应用思路。

【关键词】 类风湿性关节炎; 抗风湿药物; 药物经济学研究

【中图分类号】 R593.22; R956

【文献标识码】 B

类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种以关节滑膜炎和骨与软骨破坏为特征的全身性疾病, 致残率较高, 大多病程迁延, 发病后 2~3 年致残率较高, 在我国至少有 400 万患者。合理的药物治疗, 可减轻关节疼痛和炎症, 保持和改善关节的运动功能, 防止畸形, 并可延缓病情发展。该类疾病临床表现主要为对称性、慢性、进行性多关节炎, 关节滑膜的慢性炎症、增生, 血管翳形成<sup>[1]</sup>并可累及关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等, 造成关节软骨、骨和关节囊破坏, 最终导致关节畸形和功能丧失。RA 的治疗包括药物治疗、外科治疗和心理康复治疗等。当前国内外临床应用的各種治疗 RA 药物仅缓解疼痛、减轻或延缓炎症的发展, 均不能完全控制关节破坏。治疗 RA 的常用药物有非甾体抗炎药 (NSAID)、改善病情用抗风湿药 (DMARD)、糖皮质激素 (GC) 和植物药等 4 大类<sup>[2-5]</sup>。近年来有关该病的药物治疗学研究和药物利用调查不少, 但国内利用药物经济学<sup>[6-7]</sup>研究应用于该类疾病药物治疗方面的探讨尚不多, 将最基本的成本分析引入用药调查中也并不多见。

## 1 药物经济学在药学领域中的应用

药物经济学 (pharmacoeconomics) 是近 20 多

年来在西方迅速发展的一门经济学与药学交叉的边缘分支学科, 是指经济学在药物治疗评价上的应用, 包括一切有关药物临床应用的经济学研究。具体地说, 药物经济学应用现代经济学的研究方法, 结合流行病学、决策学、生物统计学等多学科研究成果, 全方位地分析药物治疗备选方案 (包括非药物治疗方案) 的成本、效益和结果, 评价其经济学价值的差别<sup>[8]</sup>。在关注药物治疗成本 (cost) 的同时, 也关注药物治疗的产出与结果 (outcome)<sup>[9]</sup>。药物经济学分析结果有助于合理地分配有限的医药卫生资源。如果没有足够的客观数据为依据, 则医药卫生开支只能基于决策人的主观判断或意愿, 风险较大。药物经济学的服务对象包括医疗卫生体系的所有参与者: 政府管理部门、医疗提供机构、医疗保险产业、医生及患者。单单从临床角度来说, 药物经济学研究能够帮助医院、临床医护人员优化患者的治疗方案; 同时药物经济学研究还能够给患者提供全面的药物治疗信息。

目前常用的药物经济学分析方法包括<sup>[10-12]</sup>①成本-效益分析 (cost-benefit analysis, CBA): 这种分析方法是用治疗过程中所消耗的所有资源的成本和治疗后带来的产出价值进行比较, 其结果

测量单位是货币单位,即治疗疾病所花的费用和所能挽回的直接或间接经济损失的比值,这种方法常忽略了对疗效本身的评价,因此临床研究中少用,仅常用于政府机构对药物的评价;②成本-效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA):其目的在于寻找达到某一治疗效果时费用最低的治疗方案。成本-效果比(C/E)将二者有机地联系在一起,它是采用单位效果所花费的医疗成本来表示。增长的成本-效果分析代表一个方案的成本-效果与另一个方案比较而得的结果,以最低成本为参照,其他方案与之对比而得( $\Delta C/\Delta E$ )。这一比值越低,则表明增加一个效果单位所需的追加费用较低,该方案的实际意义越大。成本-效果分析是药物经济学评价中使用最广泛的评价方法之一,特别在我国,大部分药物经济学研究采用了成本-效果法,它也是最为医生和患者所关注的;③成本-效用分析(cost-utility analysis, CUA):则是在成本-效果分析的基础上加入对生活质量的的评价,这一方法更贴近实际的治疗效果,但受限于研究方法比较复杂,且分析结果往往缺乏横向可比性。在该研究中常用寿命长短和生活质量来代表治疗结果,其中质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs)是结果判断的重要指标;④最小成本分析法(cost-minimization analysis, CMA):只是简单地计算在治疗效果相同的情况下不同治疗方法的平均成本,这种方法虽然简便易行,但由于其不能用于评估产生不同结果的药物治疗,在临床研究中常受到局限。

在临床药物治疗过程中依托药物经济学原理与方法拟定出合理有效的治疗方案,可为临床合理用药和治疗决策科学化提供客观依据。如果只考虑成本而不考虑结果的差别是没有意义的,而仅考虑结果却不顾耗费的成本同样亦不可取,问题在于如何用最有限的成本获得最大的产出结果,获得相对费用最合理、疗效最好、安全性最佳的方案。

## 国外类风湿药物的药物经济学研究进展

近年来,随着类风湿治疗药物研究的进展,国外相关药物经济学研究的重点也逐渐从非甾体抗炎药(NSAID)、小分子改善病情用抗风湿药(DMARD)转到DMARD生物制剂方向。

在2002年前,有实验<sup>[13-15]</sup>显示甲氨喋呤相较于其他临床应用的小分子DMARDs具有药物经济学的比较优势,故而在当时临床应用最为广泛。随着大量疗效更佳的DMARD生物制剂应用于临床,对其药物经济学研究成为近来的热点。根据成本-效果分析的原理,如果实验能够证明待评价的药物之间具有相似的疗效和安全性,而得到这一效果所需的成本越低的药物就具有更好的药物经济学特性。Bansback NJ等人在实验<sup>[16]</sup>中发现,在使用不同的DMARDs[来氟米特、阿那白滞素(anakinra)、TNF- $\alpha$ 拮抗剂]治疗时,TNF- $\alpha$ 拮抗剂具有一定的药物经济学优势。由于实验数据采集时间为6~12个月,要得到明确的结果,还需要采集更长时间的数据。Wong等人在实验中<sup>[17]</sup>利用成本-效用分析比较甲氨喋呤单一疗法和英夫利西单抗(infliximab)联合甲氨喋呤疗法两种方案治疗类风湿患者,发现后者增量成本-效果比(ICER)为每QALY 9100美元,明显低于前者。2003年在瑞典Kobelt等人<sup>[18]</sup>也做了类似的研究,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)得到与前相同的结果,英夫利西单抗联合甲氨喋呤疗法比甲氨喋呤单一疗法成本更高,效果也更好,但是从病人QALY来看,联合疗法更经济。在瑞典研究模型的基础上,将2年以上的长期数据改为来自于英国早期RA病人队列研究数据<sup>[19]</sup>,研究结果依然是英夫利西单抗联合甲氨喋呤疗法与甲氨喋呤单一疗法之间,使用增量成本-效果比这一指标比较,前者更经济。

Spalding JR等也在实验<sup>[20]</sup>中发现,根据成本-效果分析的数据,单一疗法时阿达木单抗

(adalimumab)、依那西普(etanercept)可以替代甲氨喋呤成为一线的风湿治疗药物。在TNF- $\alpha$ 拮抗剂中,阿达木单抗和依那西普在治疗风湿引起的关节损害比甲氨喋呤有效。对甲氨喋呤治疗无效的类风湿病人应用依那西普有效且耐药性小。通过一系列实验发现依那西普的成本-效果分析数据更佳。Brennan A. 等<sup>[21]</sup>收集英国10 000名类风湿成人患者的临床试验数据,依那西普组的平均QALY值(10 000位患者)为7.526,而对照组的平均QALY值(10 000位患者)为5.872。Chen YF等<sup>[22]</sup>发现,使用伯明翰风湿模型进行实验,在许可剂量下,达到治疗效果指标的数量与对照组的比值见表1。效果指标定义为ACR标准得分,ACR20定义为: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[患者总体评价(patient's global assessment)、医生总体评价(physician's global assessment)、身体残疾得分(physical disability score)、急性期反应物质水平(acute-phase reactant value)和患者疼痛评价(patient's assessment of pain)]中3项,20%得到改善<sup>[23]</sup>,ACR50、ACR70同理。

表1 患者达到治疗效果指标的数量与对照组的比值

效果指标	阿达木单抗	依那西普	英夫利西单抗
ACR20	3.6(3.1~4.2)	2.1(1.9~2.4)	3.2(2.7~4.0)
ACR50	4.2(3.7~5.0)	3.1(2.7~3.6)	5.0(3.8~6.7)
ACR70	7.7(5.9~11.1)	7.7(6.3~10.0)	11.1(7.7~20.0)

根据英国国家临床医学院的指导,增量成本-效果比在类风湿初期大约30 000英镑/QALY;晚期类风湿大约50 000英镑/QALY。而增量成本-效果比约24 000英镑/QALY,明显低于阿达木单抗(30 000英镑/QALY)或英夫利西单抗(38 000英镑/QALY)。因此说明,当使用传统DMARDs不能控制病情时,使用阿达木单抗、依那西普或英夫利西单抗能够控制症状、改善关节物理功能、减缓关节的病变。结果表明依那西普可能是治疗

中应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂时的首选。

其他国家的相关研究也有类似的发现,Ly-seng-Williamson KA等<sup>[24]</sup>从西班牙进行的一个为期12个月的成本-效用分析实验中发现,依那西普相对英夫利西单抗等在治疗顽固性类风湿时,具有明显的优势。在日本,有研究者进行初步的实验<sup>[25]</sup>,利用成本-效用分析比较依那西普和传统的DMARDs的治疗效果。治疗日本成人风湿病惠时,利用Markov模型,如果ACR20的目标达到则保持现用药物治疗,如果ACR20未达到或出现严重不良反应则更换治疗药物。试验组分别为:依那西普组、甲氨喋呤组、硫氮磺吡啶组、甲氨喋呤与硫氮磺吡啶合用组、不用DMARD组。与传统治疗组相比,依那西普组成本增加639万日元,同时增加2.56 QALYs,增加的成本-效用比率为250万日元/QALY。可接受的标准增加成本-效用比率在美国为50 000美元/QALY,换算为日元约为550万/QALY;在英国为30 000英镑/QALY,换算为日元约为570万/QALY。依那西普可被认为具有成本-效益优势。

单一DMARD治疗往往不能有效控制临床症状或者预防疾病的进展,因此临床上大多采用DMARD联合治疗。目前临床尚存在争论,对那些单一DMARDs治疗病情依然不能得到很好控制的患者采用序贯上阶梯疗法(step up),或是在病程早期一开始采用联合疗法然后用下阶梯疗法(step down)。所谓上阶梯疗法即单一DMARDs药物疗效不够的基础上累加其他作用机制不同、具有相加或协同疗效的DMARDs;所谓下阶梯疗法<sup>[26]</sup>即首次给药就联合应用一个以上的DMARDs,然后根据病情逐渐减少用药剂量或减少联合的药物。

联合治疗大多选择作用机制不同、具有相加或协同疗效且不会增加或加重不良反应的2种或2种以上的DMARDs联合应用。一般对单用一种DMARD治疗效果不佳、预后不良或顽固性RA患者推荐联合用药。联合用药时可适当降低每种药

物剂量,以降低药物的不良反应。同时还必须考虑药物经济学,减轻患者的负担。

从英国国民健康保险和私人社会服务数据记录中得到的临床数据显示,英夫利西单抗与甲氨喋呤合用与单用甲氨喋呤比较<sup>[27]</sup>,前者比后者更具药物经济学优势。依那西普与甲氨喋呤合用与单用甲氨喋呤组比较<sup>[28]</sup>,合用组治疗两年总成本较甲氨喋呤组增加 14 221 欧元, QALY 增加 0.38;治疗 10 年合用组总成本较甲氨喋呤组增加 42 148 欧元, QALY 增加 0.91。每获得 1 个 QALY 的成本分别是: 37 331 欧元、46 494 欧元,低于标准的 50 000 欧元/QALY 的 88%。

### 国内类风湿药物的药物经济学研究进展

国内类风湿药物的药物经济学研究开展较晚,目前主要集中于 NSAID、DMARD 的研究。NSAID 中,有实验<sup>[29]</sup>对 4 种非甾体抗炎药进行了治疗类风湿的成本-效果分析,从结果看,双氯芬酸组的总成本最低,经增量成本-效果分析,萘丁美酮组和美洛昔康组的疗效低但成本高,塞来昔布组的疗效略高于双氯芬酸组,但总成本是双氯芬酸组的 2 倍多,且每治愈 1 例病人要比双氯芬酸组的成本高 6082 元。双氯芬酸是治疗类风湿性关节炎长期用药的较佳选择,但随着人们对药物不良反应越来越重视,药物的安全性也受到广泛关注,如果病人有足够的经济承受能力,或是药物的价格不断下降,塞来昔布也将是选择之一。

研究小分子 DMARD 与 NSAID 合用时,有试验<sup>[30]</sup>显示:当柳氮磺吡啶、羟氯喹和来氟米特分别与甲氨喋呤、美洛昔康合用,临床疗效评价结果表明,3 组治疗方案在分别治疗类风湿关节炎 12 周和 24 周后的临床疗效没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。经济学评价的结果表明,柳氮磺吡啶组治疗类风湿关节炎的总费用明显低于其他 2 组,故从药物经济学角度看,该方案为最佳方案。

合理的治疗来源于正确的诊断及对病情的判断。同为类风湿关节炎,由于病程及临床表现不

一,其进展和预后大不一样,治疗也呈现多样的方案。朱秀美、郭代红等<sup>[31]</sup>分析了 207 份该类患者的住院病历,调查显示:免疫调节剂等价格昂贵,不良反应也较多,患者不易接受;而用少量甾体抗炎药局封,能使局部炎症彻底消除,收到立竿见影又较为持久的效果,同时减少了 NSAID 的用量及不良反应,既安全又经济。口服用药占 78.7%,其消耗金额却只占总金额的 38.32%;而腔内注射用药虽仅占 16.7%,但是由于住院费用、检查费用、注射及其他治疗费用的增加,其消费金额却同样占总金额的 38.32%。临床研究表明,抗风湿药物以口服为主,而腔内注射只用于病情中度、发展迅速、而其他抗风湿药无效的病例。

### 结论

抗类风湿药物种类和品种不同,其疗效和副作用个体差异较大,给临床上选择用药带来了一定的困难。如果选择用药时只考虑成本而不考虑疗效和不良反应的影响是不可取的,但仅考虑疗效而不顾及成本也是不妥的。在临床药物治疗过程中用药物经济学方法拟定出具有合理的成本、高效的产出或结果的治疗方案,可为临床合理用药和治疗决策科学化提供客观依据。注意效益与费用的比值,在疗效和安全性相当的情况下,选用价格低廉、服用方便的药品是临床用药应坚持的基本原则,关键在于需要寻找成本与产出的最佳平衡点。在近些年的药物经济学研究中,专家们愈来愈强调结果与产出,希冀能够以有限的投入获得尽可能大的健康结果与产出。

### 【参考文献】

- [1] Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol*, 2006, 21 (5): 557-566
- [2] 王贤才,译. 临床药物大典. 山东: 青岛出版社, 1994, 1507-1530
- [3] Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*, 2005, 72 (6): 1037-1047
- [4] 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
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南(草案). *中华风湿病学杂志*, 2003, 7 (4): 250-254
- [6] 高续文, 聂萍. 药物经济学对临床药学的指导作用. *中国药理学杂志*, 1997, 32 (10): 632
- [7] 谢红光, 周宏灏. 药物经济学的基本理论与方法. *药物流行病学杂志*, 1995, 4 (1) 11
- [8] Draugalis JR, Bootman JL, Larson LN, et al. In: *Current Concepts. Pharmacoeconomics*. Kalamazoo, Michigan: The Upjohn Company, 1989
- [9] Drummond MF. Economic evaluation of pharmaceuticals: Science or marketing? *Pharmacoeconomics*, 1992, 1: 8
- [10] Rachael Fleurence, MSc. (1) An introduction to health economics. *The pharmaceutical journal*, 2003, 271 (15): 679-681
- [11] Drummond MF. An introduction to health economics. Bookwood Medical Publications, 1995, 1-45
- [12] *Pharmacoeconomics and Outcomes: Applications for Patient Care*, American College of Clinical Pharmacy, Kansas City, 1997
- [13] Kobelt G, Lindgren P, Young A. Modelling the costs and effects of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Eur J Health Econ*, 2002, 3 (3): 180-187
- [14] Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000, 43 (10): 1156-1165
- [15] Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002, 29 (6): 1156-1165
- [16] Bansback NJ, Regier DA, Ara R, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Drugs*, 2005, 65 (4): 473-496
- [17] 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
- [18] Kobelt G, Jossion L, Young A, et al. 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
- [19] Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results from a 5-year follow-up in 732 patients from the Early RA study. *Rheumatology*, 2000, 39 (6): 603-611
- [20] Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24 (12): 1221-1232. Links
- [21] Brennan A, Bansback N, Reynolds A, et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology*, 2004, 43: 62-72
- [22] Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*, 2006, 10 (42): iii-iv, xi-xiii, 1-229
- [23] 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
- [24] Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Etanercept: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 2004, 22 (16): 1071-1095
- [25] Tanno M, Nakamura I, Ito K, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Mod Rheumatol*, 2006, 16 (2): 77-84
- [26] 王秀娥, 黄克勤, 张鸿逵. 类风湿关节炎的药物治疗. *山东医药*, 1994, 34 (10): 421
- [27] Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23 (6): 607-618
- [28] Kobelt G, Lindgren P, Singh A, et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1174-1179
- [29] 施文, 王永铭, 李端, 等. 4种非甾体抗炎药治疗类风湿关节炎的成本-效果分析. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23 (8): 513-517
- [30] 范秀珍, 王华杰. 三组类风湿关节炎治疗方案的药物经济学分析. *药物流行病学杂志*, 2005, 14 (1): 39-40
- [31] 朱秀美, 郭代红, 任浩洋, 等. 治疗 207 例类风湿关节炎的药物利用及成本分析. *中国医院用药评价与分析*, 2002, 2 (3): 159-160