

# 吗替麦考酚酯两种制剂用于肾移植术后免疫抑制治疗的经济性评价<sup>Δ</sup>

杨甜<sup>1,2\*</sup>, 占美<sup>1</sup>, 戴冰<sup>1,2</sup>, 吴斌<sup>1</sup>, 徐珽<sup>1#</sup> (1. 四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R956; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2001-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.15

**摘要** 目的: 评价吗替麦考酚酯(MMF)分散片对比MMF胶囊用于肾移植术后免疫抑制治疗的成本-效果, 为临床选择更具有经济性的MMF制剂提供参考。方法: 基于一项比较MMF分散片和MMF胶囊用于肾移植术后免疫抑制治疗的系统评价(共涉及6项临床研究), 以6个月为模拟期限, 应用Treeage 2010软件建立决策树模型。模型设立移植功能正常、急性排斥反应、移植失功、死亡共4个状态, 以质量调整生命年(QALYs)作为效果衡量指标, 结合四川大学华西医院成本数据对MMF两种制剂进行成本-效果分析, 并进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。结果: MMF胶囊组相对于MMF分散片组的增量成本-效果比为623 111.614 0元/QALY, 高于我国意愿支付值(212 676元/QALY); 敏感性分析结果支持上述结果。结论: MMF分散片用于肾移植术后免疫抑制治疗的成本-效果优于MMF胶囊。

**关键词** 吗替麦考酚酯; 分散片; 胶囊; 肾移植; 决策树模型; 成本-效果分析

## Economic Evaluation of Two Preparations of Mycophenolate Mofetil for Immunosuppressive Therapy after Renal Transplantation

YANG Tian<sup>1, 2</sup>, ZHAN Mei<sup>1</sup>, DAI Bing<sup>1, 2</sup>, WU Bin<sup>1</sup>, XU Ting<sup>1</sup> (1. Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the cost-effectiveness between Mycophenolate mofetil (MMF) dispersible tablets versus MMF capsules for the immunosuppressive therapy after renal transplantation, and to provide reference for selecting more economical MMF preparations. METHODS: Based on a systematic review about MMF dispersible tablets and MMF capsules for immunosuppressive therapy after renal transplantation (involving 6 clinical studies), with simulation period of 6 months, Treeage 2010 software was used to establish decision tree model, which included four states of graft normal, acute rejection, graft loss and death. Using QALYs as effect measurement index, the cost-effectiveness analysis of two MMF preparations was carried out in combination with the cost data of West China Hospital of Sichuan University. Signal factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were performed. RESULTS: The incremental cost-effectiveness ratio of MMF capsules group to MMF dispersible tablets group was 623 111.614 0 yuan/QALY, which was higher than Chinese willing-to-pay value (212 676 yuan/QALY); the results of sensitivity analysis supported the above results. CONCLUSIONS: MMF dispersible tablets are better than MMF capsules in cost-effectiveness of immunosuppressive therapy after renal transplantation.

**KEYWORDS** Mycophenolate mofetil; Dispersible tablets; Capsules; Renal transplantation; Decision tree model; Cost-effectiveness analysis

终末期肾病(End stage renal disease, ESRD)患者因肾脏功能丧失, 需行肾脏替代治疗以维持生命, 而临床肾脏替代治疗主要包括透析和肾移植两种方案。由于肾移植能够有效提高患者的长期存活率、改善其生活质

<sup>Δ</sup> 基金项目: 四川大学华西医院技术开发(委托)项目(No.HX-H1812222)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: 1280170006@qq.com

# 通信作者: 主任药师, 教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965。E-mail: tingx2009@163.com

量, 目前已经成为ESRD患者的标准治疗方案<sup>[1]</sup>。肾移植免疫抑制治疗相关指南推荐, 将钙调磷酸酶抑制剂(如他克莫司或环孢素A)联合抗增殖类药物[如吗替麦考酚酯(Mycophenolate mofetil, MMF)]与糖皮质激素作为肾移植患者免疫抑制方案的一线用药<sup>[2-5]</sup>。MMF是霉酚酸的2-乙基酯类衍生物, 其在体内发生脱酯化后, 可通过释放霉酚酸而发挥免疫抑制作用。MMF现有进口胶囊(以下简称“MMF胶囊”)和国产分散片(以下简称“MMF分散片”)两种剂型, 两种剂型之间存在一定的价

格差异。金晓莉等<sup>[6]</sup>的研究显示,使用国产MMF分散片6个月的平均总费用为12 555元,使用进口MMF胶囊6个月的平均总费用为18 360元;张彦选等<sup>[7]</sup>的研究显示,使用MMF分散片每个月可比使用MMF胶囊节省828~1 173元。肾移植患者术后需要长期使用MMF,因此在选择治疗药物时,不仅要考虑药物的安全性和有效性,也需要考虑药物的经济性,以减轻患者的负担。

一项系统评价研究结果显示,MMF分散片与MMF胶囊用于肾移植患者免疫抑制治疗的有效性与安全性无明显差异<sup>[8]</sup>。但上述研究的观察时长、样本量等因素,以及肾移植患者术后治疗过程中疾病发生发展的不同状态会对不同MMF制剂用药方案的经济性评价结果存在一定影响。决策树模型是一种常用的临床决策方法,具有简明直观的特点,可以综合不同治疗方案的数据,建立临床决策管理的模型<sup>[9-10]</sup>。该模型由表示治疗方案的决策节点与表示治疗方案可能产生的结果及其概率的决策分支组成,可利用治疗阶段的不同成本和效果来构建模型,进行药物的成本-效果分析;其数据来源可以是临床试验、流行病学研究、Meta分析、专家咨询意见等<sup>[11-12]</sup>。因此,本研究基于环孢素A/他克莫司+MMF+糖皮质激素免疫抑制维持治疗方案,采用决策树模型对MMF分散片与MMF胶囊两种制剂进行成本-效果分析,为临床合理选用MMF制剂提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床数据与治疗方

本研究的临床数据来源于一项比较MMF分散片与MMF胶囊用于肾移植患者术后免疫抑制治疗的有效性与安全性的系统评价<sup>[8]</sup>。纳入的研究类型:国内外公开发表的临床对照研究。研究对象:符合肾移植术纳入标准的同种异体肾移植患者。干预措施:基于指南推荐的一线免疫抑制方案(MMF+环孢素A/他克莫司+糖皮质激素)。其中,MMF分散片组和MMF胶囊组患者给予的MMF分别为分散片和胶囊两种剂型,其余药物相同。MMF两种制剂的用法用量见表1。

表1 MMF两种制剂的用法用量

Tab 1 Usage and dosage of two preparations of MMF

纳入研究(发表年份)	MMF制剂厂家		用法用量	随访时间/月
	MMF分散片组	MMF胶囊组		
金晓莉(2007) <sup>[6]</sup>	杭州中美华东制药有限公司	上海罗氏制药有限公司	500~1 000 mg, bid	6.8
张彦选(2010) <sup>[7]</sup>	杭州中美华东制药有限公司	上海罗氏制药有限公司	500~750 mg, bid	6
王梦豪(2018) <sup>[9]</sup>	国药集团川抗制药有限公司	上海罗氏制药有限公司	750 mg, bid	1
邓素雄(2009) <sup>[10]</sup>	浙江尖峰药业有限公司	上海罗氏制药有限公司	750 mg, bid	3
李玉凤(2010) <sup>[11]</sup>	华北制药集团有限责任公司	上海罗氏制药有限公司	500~1 000 mg, bid	3
石炳毅(2007) <sup>[12]</sup>	浙江尖峰药业有限公司	上海罗氏制药有限公司	500~1 000 mg, bid	3

### 1.2 成本确定

从我国全社会角度出发确定成本,费用信息来源于四川大学华西医院(以下简称“我院”)。医疗费用包括治疗药品的费用和检查治疗费用。以我院使用的MMF分散片(杭州中美华东制药有限公司,商品名:赛可平)和MMF胶囊(上海罗氏制药有限公司,商品名:骁悉)的

价格分别进行计算。因纳入系统评价<sup>[8]</sup>中各研究报道的两种剂型在安全性方面无明显差异,不良反应发生率均较低,且部分研究信息不完整,因此处理不良反应的费用不计入本次研究的成本计算中。

### 1.3 生存估计和效果衡量

根据系统评价<sup>[8]</sup>的结果将率直接转化为概率。另据文献报道,移植物功能正常(Graft normal, GN)状态的健康效用值为0.84,急性排斥反应(Acute rejection, AR)状态的健康效用值为0.74,移植物失功(Graft loss, GL)状态的健康效用值为0.44,死亡(Death)状态的健康效用值为0<sup>[17]</sup>,以质量调整生命年(QALYs)作为效果衡量指标,分别计算MMF分散片组和MMF胶囊组患者的QALYs。

### 1.4 模型建立及成本-效果分析

应用Treeage 2010软件建立决策树模型。根据肾移植患者术后短期内疾病发展过程,本研究的模型结构设立GN、AR、GL、Death共4个状态。所有患者均以GN状态为初始状态,GN状态可进展为AR、GL、Death状态。决策树模型结构简图见图1(图中,MMFt、MMFc分别表示分散片和胶囊两种剂型)。模拟期限设为6个月,因不超过1年,故不需要进行贴现处理。

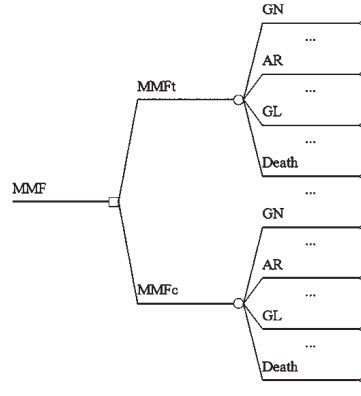


图1 决策树模型结构简图

Fig 1 Sketch of decision tree model

本研究基于所建立的决策树模型对MMF分散片组与MMF胶囊组进行成本-效果分析,计算增量成本-效果比(ICERs)。以MMF分散片组为参照,MMF胶囊组相对于MMF分散片组的ICER计算公式如下:  $ICER = (C_c - C_t) / (E_c - E_t)$ 。式中,  $C$  为费用,  $E$  为QALYs,  $c$  表示MMF胶囊组,  $t$  表示MMF分散片组。根据世界卫生组织(WHO)推荐,当  $ICER <$  人均国内生产总值(GDP)时,增加的成本为完全值得;当  $人均GDP < ICER <$  意愿支付值(WTP)时,增加的成本为可以接受;当  $ICER >$  WTP时,增加的成本为不值得<sup>[18]</sup>。其中, WTP取值为3倍GDP<sup>[18]</sup>。根据国家统计局网站发布的数据,2019年我国人均GDP为70 892元<sup>[19]</sup>,因此WTP为212 676元/QALY。

### 1.5 敏感性分析

敏感性分析包括单因素敏感性分析和概率敏感性

分析。本研究通过使相关变量上浮或下调20%，进行单因素敏感性分析；通过Monte Carlo模拟法模拟不同WTP阈值最优治疗策略，进行概率敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 成本

从我国全社会角度来估算，根据系统评价<sup>[8]</sup>中纳入研究报道的数据与我院药品的成本数据，两组患者MMF制剂成本和其余各项目成本见表2。

表2 MMF制剂成本和其余各项目成本

Tab 2 MMF preparation cost and other project costs

项目	成本,元	项目	成本,元
MMF分散片的月均费用	1 279.08	糖皮质激素的月均费用	82.44
MMF胶囊的月均费用	2 599.43	治疗AR的次均费用	3 700.18
环孢素A的月均费用	1 603.80	治疗GL的次均费用	25 434.78
他克莫司的月均费用	1 684.80		

### 2.2 效果

根据系统评价<sup>[9]</sup>结果，MMF分散片组有205例患者报道了死亡与移植失功两个结局指标，其中死亡5例、移植失功3例，计算得死亡率为2.44%、移植失功发生率为1.46%；MMF胶囊组有131例患者报道了死亡和移植失功两个结局指标，其中死亡0例、移植失功1例，计算得死亡率为0、移植失功发生率为0.76%。MMF分散片组有245例患者报道了急性排斥反应结局指标，其中14例患者发生急性排斥反应，计算得急性排斥反应发生率为5.71%；MMF胶囊组有166例患者报道了急性排斥反应结局指标，其中6例患者发生急性排斥反应，计算得急性排斥反应发生率为3.61%。决策树模型软件计算结果显示，MMF分散片组的效果为0.404 0 QALYs，MMF胶囊组的效果为0.416 7 QALYs，详见表3。

表3 成本-效果分析结果

Tab 3 Cost-effectiveness analysis results

组别	成本,元	增量成本,元	效果,QALYs	增量效果,QALYs	成本-效果比,元/QALY	ICER,元/QALY
MMF分散片组	17 775.228 4		0.404 0		43 998.090 1	
MMF胶囊组	25 688.745 9	7 913.517 5	0.416 7	0.012 7	61 648.058 3	623 111.614 0

### 2.3 成本-效果分析结果

决策树模型软件计算结果显示，MMF胶囊组患者的免疫抑制方案总成本比MMF分散片组多7 913.517 5元，效果增加0.012 7 QALYs；MMF胶囊组对比MMF分散片组的ICER为623 111.614 0元/QALY，高于我国目前的WTP(212 676元/QALY)。成本-效果分析结果见表3。

### 2.4 敏感性分析结果

2.4.1 单因素敏感性分析 单因素敏感性分析的龙卷风图见图2。由图2可见，GN状态的健康效用值对结果的影响最大。MMF胶囊的月均费用、MMF分散片的月均费用、MMF分散片组死亡的概率对ICER的影响较大；AR状态的健康效用值、MMF分散片组移植失功

和急性排斥反应的概率、MMF胶囊组移植失功的概率、GL状态的健康效用值、治疗移植失功的月均费用、环孢素A的月均费用、治疗急性排斥反应的次均费用、糖皮质激素的月均费用对ICER的影响较小。

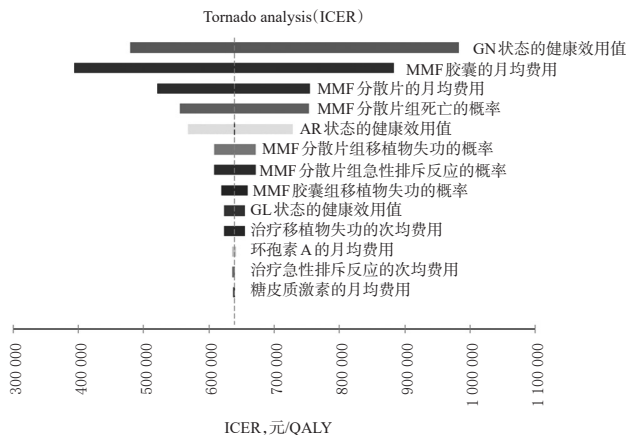


图2 单因素敏感性分析的龙卷风图

Fig 2 Tornado diagram of single factor sensitivity analysis

2.4.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析的成本-效果可接受曲线见图3。由图3显示，随着人均GDP的增长，WTP随之增加，MMF胶囊具有成本-效果优势的概率逐渐增加，但MMF分散片仍更具有成本-效果优势；而当WTP再逐步增大到700 000元/QALY左右时，MMF胶囊将更具有成本-效果优势，但以我国目前的发展速度预估，短期内MMF胶囊较分散片暂时不具有经济性。

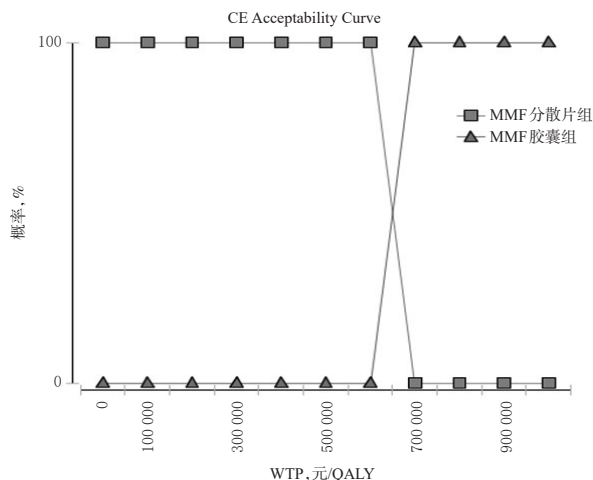


图3 概率敏感性分析的成本-效果可接受曲线图

Fig 3 Cost-effectiveness acceptability curve of probability sensitivity analysis

## 3 讨论

本研究采用药物经济学的方法对MMF两种制剂进行经济性评价，以决策树模型形象直观地展示与分析两种治疗方案的选择、结果以及发生的概率。结果显示，MMF分散片组与MMF胶囊组的成本-效果比分别为43 998.090 1元/QALY、61 648.058 3元/QALY，MMF胶囊相对于MMF分散片的ICER为623 111.614 0元/QA-

LY, 超过 WTP。与 MMF 分散片相比, MMF 胶囊不具成本-效果优势; 敏感性分析显示结果稳定, 即 MMF 分散片更具成本-效果优势。

本文参考已有的肾移植术后免疫抑制药物经济性评价模型<sup>[20-25]</sup>建立了决策树模型, 设立 GN、AR、GL、Death 等 4 个状态, 能够较好地模拟肾移植患者术后 6 个月内疾病发生发展的过程。但该模型也存在以下的局限性: 首先, 肾移植患者术后使用免疫抑制药物是长期的过程, 采用 Markov 模型进行经济学评价更为合理, 但由于目前已有的临床研究多为短期临床研究, 研究时限大多不超过半年, 缺乏建立 Markov 模型的参数, 因此选择决策树模型对 MMF 这两种制剂进行成本-效果分析, 主要分析肾移植患者术后发生急性排斥反应、移植失败以及死亡的成本-效果; 其次, 考虑到系统评价<sup>[8]</sup>纳入原始研究的不良反应发生率且两组间无明显差异, 因此没有将不良反应的发生情况纳入到本研究的模型中。建议后续开展长随访时间、多中心的大型临床研究对比肾移植患者术后长期使用 MMF 分散片与 MMF 胶囊的安全性及有效性, 并建立 Markov 模型以更好地模拟患者术后疾病的发生发展与转归情况。

#### 参考文献

[1] GOLDFARB DA. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor[J]. *Transplantation*, 2004, 78(4): 491-492.

[2] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国活体供肾移植临床指南: 2016 版[J]. *器官移植*, 2016, 7(6): 417-426.

[3] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植患者免疫抑制治疗指南: 2016 版[J]. *器官移植*, 2016, 7(5): 1-5.

[4] KASISKE BL, ZEIER M, CHAPMAN JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(4): 299-311.

[5] 田普训, 敖建华, 李宁, 等. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范: 2019 版[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 7-20.

[6] 金晓莉, 王光策, 陈铸, 等. 国产麦考酚酸酯分散片免疫抑制的疗效[J]. *中国药师*, 2007, 10(7): 689-690.

[7] 张彦选, 曲青山, 苗书斋, 等. 吗替麦考酚酸酯分散片在活体亲属肾移植后早期应用: 与吗替麦考酚酸酯胶囊的对比[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(31): 5709-5712.

[8] 杨甜, 吴斌, 徐珽. 吗替麦考酚酸酯分散片的系统评价[J]. *中国药业*, 2020, 29(1): 71-75.

[9] RATCLIFF R, MCKOON G. The diffusion decision model: theory and data for two-choice decision tasks[J]. *Neural Comput*, 2008, 20(4): 873-922.

[10] 曹燕. 决策分析模型在药物经济学中的应用[J]. *中国药房*, 2007, 18(8): 561-564.

[11] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南: 2011 版[J]. *中国药物经济学*, 2011(3): 6-48.

[12] 饶欣, 王长连, 许雄伟, 等. 两种阿片类药物治疗癌痛的决策树分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(6): 448-453.

[13] 王梦豪, 王志刚, 丰贵文. 不同剂型吗替麦考酚酯应用于肾移植术后早期受者的效果比较[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(8): 1357-1359.

[14] 邓素雄, 费继光, 刘龙山, 等. 不同剂型吗替麦考酚酯对肾移植后早期受者药物代谢动力学和疗效比较[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2009, 3(3): 200-204.

[15] 李玉凤, 张胜利, 姚家琳, 等. 关于国产吗替麦考酚酯分散片与进口胶囊预防肾移植术后急性排斥反应的比较[J]. *临床荟萃*, 2010, 25(13): 1134-1137.

[16] 石炳毅, 于立新, 陈立中. 不同剂型吗替麦考酚酯用于同种肾移植的有效性和安全性比较[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28(11): 725-728.

[17] 谢颖, 宗欣, 陈丽, 等. 吗替麦考酚酯和麦考酚钠用于肾移植后免疫抑制的药物经济学评价[J]. *中国卫生经济*, 2011, 30(3): 94-96.

[18] EICHLER HG, KONG SG, GERTH WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5): 518-528.

[19] 国家统计局. 2019 年国民经济和社会发展统计公报[R/OL]. (2020-02-28) [2020-07-01]. [http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202002/t20200228\\_1728913.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202002/t20200228_1728913.html).

[20] BAKER GM, MARTIN JE, JANG R, et al. Pharmacoeconomic analysis of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary cadaveric renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(8): 4082-4084.

[21] HASEGAWA T, IMAI H, MIKI S. Cost evaluation of basiliximab treatment for renal transplant patients in Japan[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(1): 198-202.

[22] MARTINEZ-MIER G, SALAZAR-RAMIREZ A. The cost of gastrointestinal adverse events and the impact of dose-reductions/discontinuations on acute rejection in kidney transplant patients of mycophenolate mofetil-related compared to enteric-coated mycophenolate sodium: a pharmacoeconomic study[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(2): 588-595.

[23] LIU JY, YOU RX, GUO M, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e810-e824.

[24] LIU JY, SONG M, GUO M, et al. Sirolimus versus tacrolimus as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1720-e1728.

[25] CHENG XS, KIM WR, TAN JC, et al. Comparing simultaneous liver-kidney transplant strategies: a modified cost-effectiveness analysis[J]. *Transplantation*, 2018, 102(5): e219-e228.

(收稿日期: 2020-03-14 修回日期: 2020-07-02)

(编辑: 段思怡)