

# 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的成本-效用分析<sup>Δ</sup>

陈文煦<sup>1,2\*</sup>, 晨迪<sup>1,2</sup>, 沈爱宗<sup>1,2#</sup>(1.安徽中医药大学药学院,合肥 230012;2.中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院药剂科,合肥 230001)

中图分类号 R956;R574.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)22-2750-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.22.11

**摘要** 目的:评价英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的经济性。方法:计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台、PubMed、Embase和Cochrane图书馆等数据库,检索时限均为建库起至2019年10月16日。收集英夫利昔单抗(试验组)对比常规药物(对照组)治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验,通过Meta分析比较两组患者的疗效和安全性;采用成本-效用分析法分析其经济性,并进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。结果:Meta分析结果显示,使用英夫利昔单抗治疗的双盲试验亚组患者的临床反应率[RR=1.97,95%CI(1.64,2.36), $P<0.000\ 01$ ]和临床缓解率[RR=3.19,95%CI(1.83,5.57), $P<0.000\ 1$ ]均显著高于接受常规治疗的对照组。两种方案的不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.76,95%CI(0.54,1.06), $P=0.10$ ]。试验组方案的增量成本-效用比为348 243.88元/质量调整生命年(QALY),明显高于患者的意愿支付阈值(212 676元);敏感性分析支持上述结果。结论:在当前我国医疗保障水平下,与常规疗法相比,英夫利昔单抗用于治疗溃疡性结肠炎患者的经济性欠佳。**关键词** 溃疡性结肠炎;英夫利昔单抗;Meta分析;成本-效用分析

## Cost-utility Analysis of Infliximab in the Treatment of Ulcerative Colitis

CHEN Wenxu<sup>1,2</sup>, CHEN Di<sup>1,2</sup>, SHEN Aizong<sup>1,2</sup>(1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of USTC/Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

- breast cancer following STAT3 suppression[J]. *PLoS One*, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0065896.
- [16] TRACEY J, SUSAN J. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling and T-cell lymphomas[J]. *Immunology*, 2005, 114(3):301-312.
- [17] LIU YW, WANG LJ, WU YP, et al. Pterostilbene exerts antitumor activity against human osteosarcoma cells by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Toxicology*, 2013, 304(3):120-131.
- [18] DU W, HONG J, WANG YC, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signalling induces colorectal cancer cell apoptosis via mitochondrial pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(8):1878-1888.
- [19] GROSS A, MCDONNELL JM, KORSMEYER SJ. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(4):1899-1911.
- [20] WRSTLE ML, LAUSSMANN MA, REHM M. The central role of initiator caspase-9 in apoptosis signal transduction and the regulation of its activation and activity on the apoptosome[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(11):1213-1220.
- [21] PEREIRA MA, HERREN-FREUND SL, BRITT AL, et al. Effect of coadministration of phenobarbital sodium on N-nitrosodiethylamine-induced gamma-glutamyltransferase-positive foci and hepatocellular carcinoma in rats[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 72(7):741-744.
- [22] ARIF M, VEDAMURTHY BM, CHOUDHARI R, et al. Nitric oxide-mediated histone hyperacetylation in oral cancer: target for a water-soluble HAT inhibitor, CTK7A[J]. *Chem Biol*, 2010, 17(8):903-913.
- [23] EBELT J, NEID M, TANNAPFEL A, et al. Prognostic significance of proliferation markers in hepatocellular carcinoma(HCC)[J]. *Zentralbl Chir*, 2000, 125(7):597-601.
- [24] KUWANO H, SUMIYOSHI K, NOZOE T, et al. The prognostic significance of the cytophotometric DNA content and its relationship with the argyrophilic nucleolar organizer regions(AgNOR) and proliferating cell nuclear antigen(PCNA)in oesophageal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 1995, 21(4):368-373.
- [25] KELLOFF GJ, LIEBERMAN R, STEELE VE, et al. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies[J]. *Eur Urol*, 1999, 35(5/6):342-350.

Δ 基金项目:国家卫生健康委员会药政司政府购买服务课题(No.药政〔2018〕购2号)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学与肿瘤药理学。E-mail: cwx19960306@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学与医院药事管理。E-mail:1649441800@qq.com

(收稿日期:2020-06-14 修回日期:2020-10-17)

(编辑:段思怡)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the economics of infliximab in the treatment of ulcerative colitis. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, PubMed, Embase database and Cochrane Library since Oct. 16th in 2019, randomized controlled trials (RCTs) about infliximab (trial group) vs. conventional drugs (control group) in the treatment of ulcerative colitis were collected, and efficacy and safety of two groups were compared by Meta-analysis. The economics were analyzed by cost-utility analysis, and single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were conducted. RESULTS: The results of Meta-analysis showed that clinical response rate [RR=1.97, 95% CI (1.64, 2.36),  $P<0.000\ 01$ ] and clinical remission rate [RR=3.19, 95% CI (1.83, 5.57),  $P<0.000\ 1$ ] in double blind trial subgroup of infliximab treatment were both significantly higher than than control group of conventional treatment. There was no statistical significance in the incidence of severe ADR between 2 groups [RR=0.76, 95% CI (0.54, 1.06),  $P=0.10$ ]. The incremental cost-utility ratio of trial group was 348 243.88 yuan/quality-adjusted life-year (QALY), which was significantly higher than the patient's willingness to pay threshold (212 676 yuan). The sensitivity analysis supported above results. CONCLUSIONS: Under the current level of medical security in China, compared with conventional therapy, infliximab is less economical for the treatment of ulcerative colitis.

**KEYWORDS** Ulcerative colitis; Infliximab; Meta-analysis; Cost-utility analysis

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是近年来在我国发病率大幅上升的慢性消化系统疾病<sup>[1]</sup>。目前针对UC的主要治疗方案仍是药物治疗,包括氨基水杨酸制剂和糖皮质激素类药物<sup>[2]</sup>,但长期使用上述药物存在明显的副作用,例如氨基水杨酸制剂对患者胃肠的刺激较大,糖皮质激素类药物易产生免疫抑制<sup>[3]</sup>。

2018年,中华医学会发布的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》(以下简称“《共识意见》”)<sup>[4]</sup>指出,当传统激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或患者无法耐受上述药物时,推荐使用英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)治疗。且随着对疾病认知的不断加深,不少学者认为UC不是周期性疾病而是一种持续性疾病,而IFX能明显减轻并长期缓解患者的肠道炎症反应,因此不少医务工作者更推荐早期使用IFX的治疗策略<sup>[5-6]</sup>。但由于IFX价格昂贵,使得其在我国的广泛普及受到了一些限制<sup>[7]</sup>。

2020年,IFX被增补进入最新版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》<sup>[8]</sup>,经医保谈判后其价格有所降低。笔者以此次药品降价为契机,以降价后的药品价格作为成本数据,以常规治疗为对照,收集质量较高的IFX治疗UC的随机对照试验(RCT),采用Meta分析的方法对其有效性和安全性进行系统评价;同时,构建马尔科夫模型进行成本-效用分析,以评估IFX治疗UC的经济性,旨在为临床用药决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

#### 1.1.2 研究对象

所有患者均符合《共识意见》<sup>[4]</sup>中的相关诊断标准,且其改良Maya评分系统分型均为中、重度。

#### 1.1.3 干预措施

对照组患者均按照《共识意见》<sup>[4]</sup>接受常规治疗,包括美沙拉嗪、泼尼松、甲氨蝶呤和硫嘌呤等,剂量、疗程均不限。试验组患者采用IFX治疗:在第0、2、6周以5 mg/kg剂量作为诱导缓解治疗,随后每隔8周给予相同剂量(5 mg/kg)作为维持缓解治疗。

#### 1.1.4 结局指标

按照《共识意见》的建议,采用Mayo评分系统<sup>[4]</sup>对UC的严重程度进行评分,分值越高越严重。主要结局指标:①临床反应率:临床反应是指总Mayo评分从基线水平降低30%或Mayo评分为3分,且便血亚评分降低1分或便血亚评分为0分或1分;临床反应率=临床反应例数/总例数 $\times 100\%$ 。②临床缓解率:临床缓解是指总Mayo评分为2分且无单个分项评分为1分,临床缓解率=临床缓解例数/总例数 $\times 100\%$ 。③严重不良反应发生率:主要包含感染、神经系统病变等严重不良反应。

#### 1.1.5 排除标准

①无法获得全文或结局指标的文献;②综述型文献;③动物实验、个案报道、会议论文;④重复发表的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台、PubMed、Embase和Cochrane图书馆等数据库,同时结合其他检索(如未发表的研究等),收集有关使用IFX对比常规药物治疗UC的RCT。检索时限均为各数据库建库起至2019年10月10日。检索关键词包括“溃疡性结肠炎”“炎症性肠病”“英夫利昔单抗”“随机对照”“Colitis ulcerative”“Idiopathic proctocolitis”“Ulcerative colitis”“Colitis gravis”“Inflammatory bowel disease”“Ulcerative colitis type”“Infliximab”“Monoclonal antibody cA2”“MAB cA2”“Infliximab-abda”“Renflexis”“Infliximab-dyyb”“Inflectra”

“Remicade”“Randomized controlled trail”。结合主题词和自由词进行检索。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料并交叉核对,如有分歧则向第三方咨询并达成一致。将各数据库检索结果导入NoteExpress V3.2.0.7222剔除重复文献,再根据题目及摘要进行初筛,最后阅读全文进行复筛。对最终纳入的文献提取如下信息进行分析:1)研究者或作者信息及文章发表年份;2)研究类型及盲法;3)纳入患者数量及治疗方案;4)结局指标:包括临床反应、临床缓解、严重不良反应的患者数量等。

### 1.4 纳入文献质量评价

采用Jadad量表对纳入研究进行质量评价,具体包括:随机序列的产生(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、盲法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、失访与退出(描述1分、未描述0分)。0~2分为低质量文献,3~5分为高质量文献<sup>[9]</sup>。

### 1.5 Meta分析

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。计数资料以风险比(RR)作为效应尺度,计算合并后的点估计值以及95%置信区间(CI)。当各研究间不存在统计学异质性( $P>0.1, I^2<50%$ )时,采用固定效应模型进行分析;当各研究间存在统计学异质性( $P<0.1, I^2>50%$ )时,采用随机效应模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 1.6 药物经济学评价

#### 1.6.1 研究角度

药物经济学评价的研究角度主要包括全社会角度、医保方角度、医疗保障角度等。本研究选用医疗保障角度,主要拟考察由某项医疗干预带来卫生资源的消耗和给医疗系统内患者带来的收益<sup>[10]</sup>。

#### 1.6.2 马尔科夫模型

①模型构建。UC属于慢性非特异性疾病,其药物维持治疗的疗程多为3~5年<sup>[4]</sup>。因此,本研究采用TreeAge Pro 2011软件构建研究时限为10个周期(约5年)的马尔科夫模型以比较2种方案的成本-效用比(ICUR)。马尔科夫模型气泡图见图1。假设患者平均体质量为62 kg<sup>[11]</sup>,模型分为2个时期(即诱导治疗8周,维持治疗26周)和6个状态(即临床反应、临床缓解、疾病活动、外科手术、术后并发症和术后缓解)。患者在诱导治疗后会出现临床反应、临床缓解和疾病活动等3个状态。随着时间的推移,试验组患者在维持治疗失败后使用对照组(常规治疗)方案继续维持治疗;当患者病情加重,则

需进行结肠切除手术(模型运行中外科手术只发生1次)。因本研究时限约为5年,为简化模型暂不设置死亡状态。

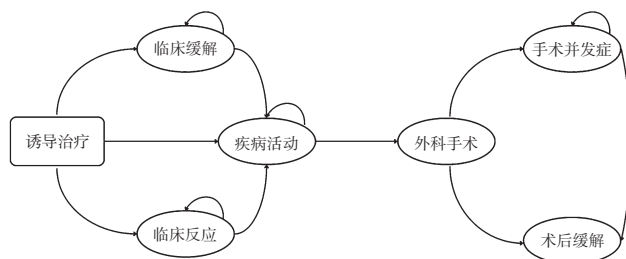


图1 马尔科夫模型气泡图

Fig 1 Markov model bubble chart

②模型概率计算。马尔科夫模型中概率分为初始概率和状态间转移概率。参考文献[12],本研究患者进行诱导治疗后进入各状态的初始概率来源于Meta分析的结果。维持治疗期间的转移概率则考虑到模型循环时间与文献研究时间等因素,直接采用一项基于我国人群的高质量前瞻性研究<sup>[13]</sup>中的相关数据。

③成本和效用值计算。本研究从医疗保障角度,考虑到UC患者除药品外的检查方案基本相同,故本研究主要计算药品成本。药品价格以安徽某医院2020年1月药品价格为标准,详见表1。因该院2018年结肠切除术较少,在相关手术内容不完全一致无法计算手术费用的情况下,本研究参考Wu B等<sup>[14]</sup>在2018年发表的关于UC经济学评价中结肠切除术在我国的手术成本,该成本经本课题组向数名消化科医师进行咨询并核对后确定。以上成本在基础分析中均以每年5%的贴现率进行贴现。疾病状态的效用值从文献<sup>[11,14]</sup>中获得。运用TreeAge Pro 2011软件进行成本-效用分析。

表1 安徽某医院2020年1月药品价格表

Tab 1 Drug price list of a hospital in Anhui province in Jan. 2020

药品	规格	价格,元	单位
英夫利昔单抗	0.1 g	2 006.8	支
美沙拉唑缓释颗粒剂	0.5 g×10袋	5	袋
醋酸泼尼松片	5 mg×100片	0.056	片
硫唑嘌呤片	50 mg×60片	1.342	片

#### 1.6.3 敏感性分析

采用TreeAge Pro 2011软件进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。单因素敏感性分析中的模型概率和健康效用参数范围来自相关文献<sup>[11,15]</sup>,成本参数以基础值上下波动20%为范围<sup>[11]</sup>,结果用飓风图表示。概率敏感性分析选择单因素敏感分析中对模型影响最大的前3个因素进行综合考虑,成本服从 $\gamma$ 分布、概率和效用值服从 $\beta$ 分布。采用蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分

析,并绘制增量成本-效用散点图和可接受曲线。

## 2 结果

### 2.1 Meta分析结果

#### 2.1.1 文献检索、筛选及质量评价结果

经检索,共获得502篇相关文献,根据纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入8篇文献<sup>[13,16-22]</sup>,共计9项研究,775例患者(试验组389例、对照组386例)。文献筛选流程图见图2,纳入文献的基本信息见表2。8篇文献<sup>[13,16-22]</sup>均为RCT并报告了失访和退出情况,3篇文献<sup>[13,17,20]</sup>采取了盲法。文献质量评价结果见表3。

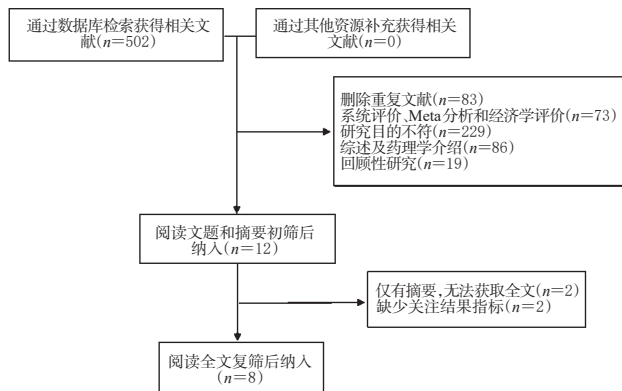


图2 文献筛选流程图

Fig 2 Flow chart of literature screening

表2 纳入文献的基本信息

Tab 2 General information of included literatures

第一作者/试验编号及发表年份	组别	例数	性别(男/女), 例	年龄( $\bar{x} \pm s$ ), 岁	干预措施	结局指标
NCT01551290 2012 <sup>[13]</sup>	试验组	50	未提及	未提及	英夫利昔单抗5 mg/kg	①②③
	对照组	49	未提及	未提及	常规治疗	
Sands BE 2001 <sup>[16]</sup>	试验组	3	2/1	43.7 ± 17.0	英夫利昔单抗5 mg/kg	①③
	对照组	3	2/1	40.3 ± 16.0	常规治疗	
Probert CS 2003 <sup>[17]</sup>	试验组	23	未提及	未提及	英夫利昔单抗5 mg/kg	②③
	对照组	20	未提及	未提及	常规治疗	
Armuzzi A 2004 <sup>[18]</sup>	试验组	10	未提及	未提及	英夫利昔单抗5 mg/kg	②
	对照组	10	未提及	未提及	甲基泼尼松龙0.07~1 mg/kg	
Ochsenkühn T 2004 <sup>[19]</sup>	试验组	6	3/3	31.3 ± 7.2	英夫利昔单抗5 mg/kg	①②
	对照组	7	3/4	42.5 ± 22.0	泼尼松龙1.5 mg/kg	
Rutgeerts P 2005 <sup>[20]</sup>	试验组	121	未提及	42.4 ± 14.3	英夫利昔单抗5 mg/kg	①②③
	对照组	121	未提及	41.4 ± 13.7	常规治疗	
	试验组	121	未提及	40.5 ± 13.1	英夫利昔单抗5 mg/kg	①②③
	对照组	123	未提及	39.3 ± 13.5	常规治疗	
NCT00984568 2009 <sup>[21]</sup>	试验组	15	5/10	39.9 ± 15.2	英夫利昔单抗5 mg/kg	①②③
	对照组	13	6/7	41.6 ± 15.3	泼尼松龙40 mg/d	
白笠 2016 <sup>[22]</sup>	试验组	40	25/15	31.05 ± 1.56	英夫利昔单抗5 mg/kg	②
	对照组	40	24/16	32.05 ± 2.56	泼尼松片10 mg/次	

#### 2.1.2 结局指标Meta分析结果

①临床反应率。有5篇文献(6项研究)<sup>[13,16,19-21]</sup>报道了患者治疗后的临床反应率,但各研究间有统计学异质性( $P=0.002, I^2=73%$ ),采用随机效应模型,经考察,异质性与研究是否设盲有较大关系,故本研究根据设盲情

表3 文献质量评分结果(分)

Tab 3 Results of literature quality evaluation (score)

第一作者/试验编号及发表年份	随机	盲法	失访/退出	Jadad评分
NCT01551290 2012 <sup>[13]</sup>	1	1	1	3
Sands BE 2001 <sup>[16]</sup>	1	0	1	2
Probert CS 2003 <sup>[17]</sup>	2	1	1	4
Armuzzi A 2004 <sup>[18]</sup>	1	0	1	2
Ochsenkühn T 2004 <sup>[19]</sup>	1	0	1	2
Rutgeerts P 2005 <sup>[20]</sup>	2	1	1	4
NCT00984568 2009 <sup>[21]</sup>	1	0	1	2
白笠 2016 <sup>[22]</sup>	1	0	1	2

况进行亚组分析。在双盲试验亚组中共有2篇文献(3项研究)<sup>[13,20]</sup>报道了临床反应率,各研究间无统计学异质性( $P=0.81, I^2=0$ );在非双盲亚组中共有3篇文献<sup>[16,19,21]</sup>报道了临床反应率,各研究间亦无统计学异质性( $P=0.39, I^2=0$ )。Meta分析结果显示,在诱导治疗时期,双盲试验亚组中试验组患者的临床反应率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.97, 95% CI(1.64, 2.36),  $P<0.000 01$ ];在非双盲亚组中,两组患者的临床反应率比较差异无统计学意义[RR=0.94, 95% CI(0.68, 1.31),  $P=0.72$ ],详见图3。

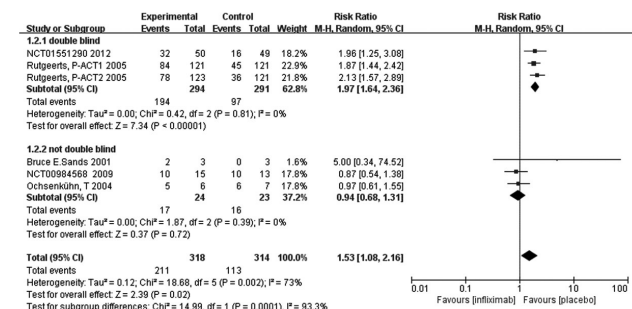


图3 两种方案治疗溃疡性结肠炎临床反应率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plot of clinical response rate of two regimens in the treatment of ulcerative colitis

②临床缓解率。有6篇文献(7项研究)<sup>[13,17-22]</sup>报道了临床缓解率,但各研究间异质性较大( $P<0.000 01, I^2=93%$ ),采用随机效应模型,经考察,异质性与研究是否设盲有较大关系,故本研究根据设盲情况进行亚组分析。在双盲试验亚组中共有2篇文献(3项研究)<sup>[13,20]</sup>报道了临床缓解率,各研究间无统计学异质性( $P=0.16, I^2=45%$ );在非双盲亚组中共有4篇文献<sup>[17,19,21-22]</sup>报道了临床缓解率,各研究间亦无统计学异质性( $P=0.42, I^2=0$ )。Meta分析结果显示,在诱导治疗时期,双盲试验亚组中试验组患者的临床缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=3.19, 95% CI(1.83, 5.57),  $P<0.000 1$ ];在非双盲亚组中,两组患者的临床缓解率比较差异无统

计学意义[RR=1.02, 95% CI(0.87, 1.21), P=0.77], 详见图4。

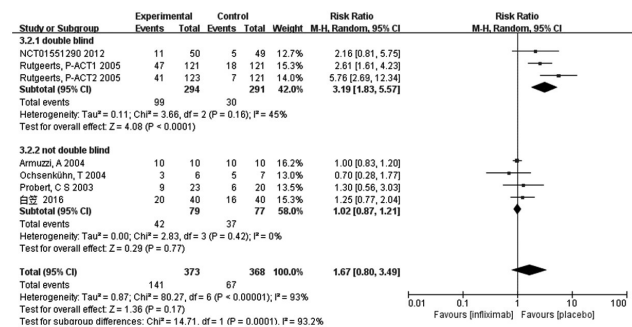


图4 两种方案治疗溃疡性结肠炎临床缓解率的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis forest plot of clinical remission rate of two regimens in the treatment of ulcerative colitis

③严重不良反应发生率。共有5篇文献(6项研究)<sup>[13, 16-17, 20-21]</sup>报告了严重不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.42, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示, 两组患者的严重不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.76, 95% CI(0.54, 1.06),  $P=0.10$ ](为节约篇幅, Meta分析森林图略)。

## 2.2 药物经济学评价结果

### 2.2.1 马尔科夫模型模拟参数

根据异质性来源, 选择文献质量更高的双盲试验数据进行加权计算(单项研究的结局指标乘以该研究纳入患者占有所有纳入研究患者总数的比例的和)。模型参数信息详见表4。

### 2.2.2 成本-效用分析

经计算, 试验组的增量成本为21 184.37元, 增量效用为0.060 8质量调整生命年(QALY), 试验组较对照组的ICUR为348 243.88元/QALY。根据世界卫生组织(WHO)关于药物经济学评价的推荐意见, 通常认为ICUR小于3倍人均国内生产总值(GDP)<sup>[24]</sup>时, 增加的成本是值得的。因此, 本研究将我国2019年的3倍人均GDP(212 676元)作为患者意愿支付阈值(WTP)。本研究的ICUR明显高于WTP, 说明试验组的UC治疗方案不具有经济性, 详见表5。

### 2.2.3 敏感性分析

①单因素敏感性分析。对成本-效用分析结果影响最大的前3个因素分别是疾病活动效用值、试验组诱导治疗药品成本和术后临床缓解效用值。其中, 疾病活动效用值对结果影响最大, 但在参数变动的范围内ICUR始终大于WTP, 表明上述成本-效用分析结果稳健, 详见图5。

表4 模型参数信息

Tab 4 Information of model parameters

变量	参数	数值	范围		来源
			最小值	最大值	
$P_1$	试验组-诱导治疗-临床反应概率	0.66	0.63	0.69	Meta分析
$P_2$	试验组-维持治疗-临床反应概率	0.44	0.26	0.44	[13, 20]
$P_3$	试验组-诱导治疗-临床缓解概率	0.33	0.22	0.39	Meta分析
$P_4$	试验组-维持治疗-临床缓解概率	0.24	0.15	0.29	[13, 20]
$P_5$	对照组-诱导治疗-临床反应概率	0.34	0.3	0.37	Meta分析
$P_6$	对照组-维持治疗-临床反应概率	0.41	0.16	0.41	[13, 20]
$P_7$	对照组-诱导治疗-临床缓解概率	0.11	0.06	0.15	Meta分析
$P_8$	对照组-维持治疗-临床缓解概率	0.10	0.07	0.15	[13, 20]
$P_9$	结肠切除手术概率	0.015	0.005	0.026	[11, 23]
$P_{10}$	术后并发症概率	0.53	0.27	0.53	[11, 23]
$P_{11}$	术后并发症缓解概率	0.81	0.648	0.972	[11, 23]
$E_1$	疾病活动效用值	0.42	0.32	0.68	[11, 14]
$E_2$	临床缓解效用值	0.88	0.79	0.91	[11, 14]
$E_3$	临床反应效用值	0.76	0.58	0.94	[11, 14]
$E_4$	术后临床缓解效用值	0.61	0.45	0.75	[11, 14]
$E_5$	术后并发症效用值	0.42	0.42	0.49	[11, 14]
$C_1$	诱导治疗-试验组-药品成本, 元	18 663.24	14 930.60	22 395.89	安徽某医院
$C_2$	维持治疗-试验组-药品成本, 元	12 442.16	9 953.73	14 930.60	安徽某医院
$C_3$	诱导治疗-对照组-药品成本, 元	1 853.77	1 483.01	2 224.52	安徽某医院
$C_4$	维持治疗-对照组-药品成本, 元	4 094.43	3 275.55	4 913.32	安徽某医院
$C_5$	结肠切除手术成本, 元	71 540.56	66 575.60	76 505.52	[11]
$C_6$	术后并发症成本	19 017.88	16 370.48	22 264.20	[11]

表5 试验组和对照组的成本-效用分析结果

Tab 5 The cost-utility analysis results of the two options

治疗方案	效用, QALY	增量效用, QALY	成本, 元	增量成本, 元	ICUR, 元/QALY
常规治疗	1.969 2		41 032.33		
IFX方案	2.030 0	0.060 8	62 216.70	21 184.37	348 243.88

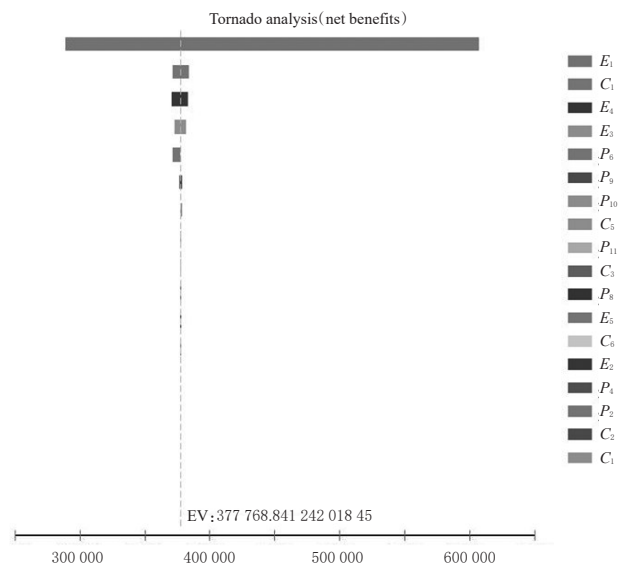


图5 试验组和对照组的单因素敏感性分析飓风图

Fig 5 Tornado chart of single factor sensitivity analysis of trial group and control group

②概率敏感性分析。采用蒙特卡洛模拟的方法对模型进行1 000次的模拟, 得到增量成本-效用散点图和可接受曲线, 分别见图6、图7。由图6可见, 本研究中各

散点均集中WTP与y轴夹角的区域内,表明相较于传统治疗方案,试验组的治疗方案不具有经济性的概率为100%。由图7可知,若按照2019年我国3倍人均GDP作为WTP值,试验组的治疗方案不具有成本-效用优势;随着WTP值的上升,试验组具有成本-效用优势的可能性越大,当WTP>382 816.80元时,试验组相较于对照组更有成本-效用。

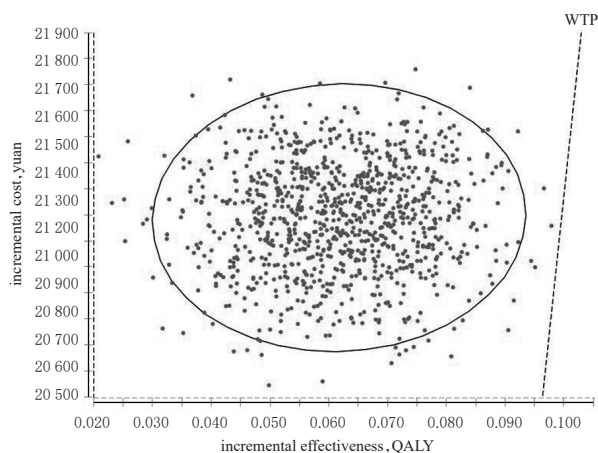


图6 增量成本-效用散点图

Fig 6 Scatter plot of incremental cost-utility

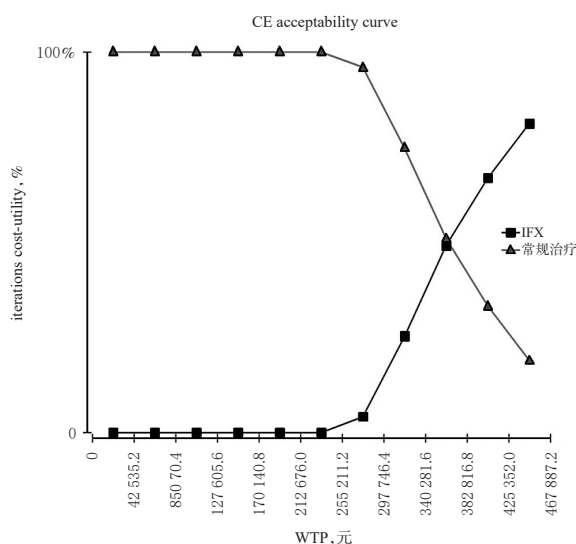


图7 试验组和对照组成本-效用可接受曲线

Fig 7 Cost-utility acceptability curve of trial group and control group

### 3 讨论

本研究建立了基于Meta分析指标数据的马尔科夫模型来模拟UC患者疾病的过程,构建了成本-效用模型来分析IFX的经济性。Meta分析结果表明,使用IFX治疗的双盲试验亚组患者的临床反应率[RR=1.97,95%CI(1.64,2.36), $P<0.000\ 01$ ]和临床缓解率[RR=3.19,95%CI(1.83,5.57), $P<0.000\ 1$ ]均显著高于接受常规治疗的对照组。与对照组方案比较,试验组方案在约5年

时间内可为患者增加0.060 8 QALY,同时也使其增加了21 184.37元的经济负担;以国内2019年的3倍人均GDP为阈值,使用IFX治疗UC没有成本-效用优势。这一结果与在加拿大<sup>[15]</sup>和波兰<sup>[25]</sup>等国关于生物制剂治疗UC的药物经济学评价结果一致。虽然上述文献与本研究的模型设计和治疗策略有所不同,但均显示使用生物制剂很难具有成本-效用优势。在单因素敏感性分析中,疾病活动效用值是最主要影响模型结果的参数,但是在变量范围内,ICUR始终大于WTP,对成本-效用分析结果始终没有影响;同样的,在概率敏感性分析中,不论3个影响最大的参数(疾病活动效用值、试验组诱导治疗药品成本、术后缓解效用值)如何变化,ICUR始终大于WTP。即在充分考虑马尔科夫模型中多个参数不确定的情况下,以我国2019年3倍人均GDP作为WTP值,使用IFX治疗UC始终没有成本-效用优势,敏感性分析同时证明了模型的稳定性。

尽管结果显示IFX治疗方案较常规治疗方案治疗UC不具有成本-效用优势,但药物经济学作为决策工具所面临的实际情况是复杂的。我国幅员辽阔,各省市地区间经济发展相差巨大。本研究以3倍2019年国内人均GDP值作为WTP,探讨在全国平均情况下使用IFX治疗UC是不具有成本-效用优势的,但若以2019年北京<sup>[26]</sup>(人均GDP 164 220元)、上海<sup>[27]</sup>(人均GDP 157 279元)等发达地区的人均GDP值作为阈值,使用IFX治疗UC是具有成本-效用的。

本研究也存在一些局限:(1)因为缺少UC患者的长期安全性和有效性数据,因此模型中每个循环的维持期相关概率假设恒定不变;(2)UC需要长期治疗,本研究因间接成本估算有难度因此仅考虑了药物的治疗成本;以上因素都使得本研究无法全面模拟疾病过程中患者的真实状态,因此后续还应补充维持期的相关参数加以探讨。

### 参考文献

- [1] 张宁,张林丽,贾安.炎症性肠病治疗药物研究进展[J].药学与临床研究,2020,28(4):275-278,282.
- [2] 吴全峰,赵立波,王晓玲,等.炎症性肠病的治疗药物研究进展[J].中国药师,2020,23(10):2011-2019.
- [3] 刘佳丽,孙平良,李忠海,等.黄芪对溃疡性结肠炎的研究进展[J/OL].(2020-08-17)[2020-10-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200817.0918.032.html>.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见:2018年:北京[J].中华炎症肠病杂志,2018,2(3):292-311.
- [5] COHEN BL, SACHAR DB. Update on anti-tumor necro-

- sis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease[J]. *BMJ*, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j2505.
- [6] 罗云宁, 缪应雷. 英夫利西单抗在炎症性肠病治疗中的应用[J]. *名医*, 2019(1): 223-224.
- [7] OOI CJ, HILMI I, BANERJEE R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia[J]. *J Gastroen Hepat*, 2019, 34(8): 1296-1315.
- [8] 国家医疗保障局. 国家医保局人力资源社会保障部关于将2019年谈判药品纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类范围的通知[EB/OL]. (2019-11-28)[2020-02-21]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-11/28/content\\_5456662.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-11/28/content_5456662.htm).
- [9] WU J, PAN SH, WANG LQ, et al. Intra-articular injection of biological agents for treatment of osteoarthritis: effects on the articular cartilage and its function[J]. *J Tissue Eng*, 2015, 19(34): 5566-5571.
- [10] 管欣, 李洪超, 姚嘉奇, 等. 药物经济学评价中Meta分析结果应用方法的比较与选择[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(11): 1224-1231.
- [11] WU B, WANG Z, ZHANG Q. Cost-effectiveness of different strategies for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(11): 2291-2302.
- [12] 管欣, 李洪超, 邵荣杰, 等. 奥美拉唑与埃索美拉唑三联疗法治疗消化性溃疡的系统综述与成本效果分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(5): 502-507.
- [13] NCT. *A study to evaluate the effectiveness and safety of infliximab in Chinese patients with active ulcerative colitis*[EB/OL]. (2012)[2020-03-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01551290?cond=A+study+to+evaluate+the+effectiveness+and+safety+of+infliximab+in+chinese+patients+with+active+ulcerative+colitis&draw=2&rank=1>.
- [14] STAWOWCZYK E, KAWALEC P, PILC A. Cost-effectiveness analysis of 1-year treatment with golimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland[J]. *PLoS One*, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0160444.
- [15] XIE F, BLACKHOUSE G, ASSASI N, et al. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis[J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2009. DOI: 10.1186/1478-7547-7-20.
- [16] SANDS BE, TREMAINE WJ, SANDBORN WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2001, 7(2): 83-88.
- [17] PROBERT CS, HEARING SD, SCHREIBER S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial[J]. *GUT*, 2003, 52(7): 998-1002.
- [18] ARMUZZI A, DE PASCALIS B, LUPASCU A, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2004, 8(5): 231-233.
- [19] OCHSENKÜHN T, SACKMANN M, GOKE B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16(11): 1167-1171.
- [20] RUTGEERTS P, SANDBORN WJ, FEAGAN BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [21] NCT. *Conventional step-up versus infliximab monotherapy in patients with ulcerative colitis: P05553*[EB/OL]. (2009)[2020-03-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00984568?term=NCT00984568&draw=2&rank=1&view=record>.
- [22] 白笠. 英夫利西单抗治疗炎症性肠病的疗效及常见不良反应观察[J]. *结直肠肛门外科*, 2016, 22(4): 420-423.
- [23] TAPPENDEN P, REN S, ARCHER R, et al. A model-based economic evaluation of biologic and non-biologic options for the treatment of adults with moderately-to-severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy[J]. *Pharmacoeconomics*, 2016, 34(10): 1023-1038.
- [24] 国家统计局. 中华人民共和国2019年国民经济和社会发展统计公告[EB/OL]. (2020-02-28)[2020-03-17]. [http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202002/t20200228\\_1728913.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202002/t20200228_1728913.html).
- [25] STAWOWCZYK E, KAWALEC P, PILC A. Cost-utility analysis of infliximab with standard care versus standard care alone for induction and maintenance treatment of patients with ulcerative colitis in Poland[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(5): 472-481.
- [26] 国家统计局. 中华人民共和国2019年国民经济和社会发展统计公告[EB/OL]. (2019)[2020-03-22]. <https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=E0103&zb=A0201&reg=110000&sj=2019>.
- [27] 国家统计局. 中华人民共和国2019年国民经济和社会发展统计公告[EB/OL]. (2019)[2020-03-22]. <https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=E0103&zb=A0201&reg=310000&sj=2019>.

(收稿日期: 2020-07-07 修回日期: 2020-10-22)

(编辑: 孙冰)