

哌罗匹隆治疗精神分裂症的药物经济学评价——基于主要不良事件的研究

朱晓晨^{1*}, 陈彦瑾², 韩 晟^{1#}(1. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 2. 南京中医药大学卫生经济管理学院, 南京 210023)

中图分类号 R956; R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)10-1252-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.10.16

摘要 目的: 评估哌罗匹隆治疗精神分裂症的经济性, 为临床合理、经济用药和相关卫生决策提供参考。方法: 基于医保支付方视角构建短期决策树模型, 考虑药物治疗过程中出现的锥体外系反应、体质量增加、糖尿病、高脂血症等主要不良事件, 计算不同治疗方案的成本和健康产出。使用质量调整生命年(QALYs)作为健康产出指标, 以3倍人均国内生产总值(GDP)作为意愿支付阈值, 分别比较哌罗匹隆与喹硫平、阿立哌唑、奥氮平的成本-效用, 并进行概率敏感性分析。结果: 基础分析结果显示, 哌罗匹隆的成本(6 688.25元)低于喹硫平(9 887.45元)、阿立哌唑(13 284.65元)和奥氮平(15 332.80元), 其效用(0.79 QALYs)优于喹硫平(0.76 QALYs)、阿立哌唑(0.77 QALYs)和奥氮平(0.75 QALYs); 相比喹硫平、阿立哌唑和奥氮平, 哌罗匹隆成本更低而健康产出更高, 与上述3种不同治疗方案相比均为绝对优势方案。敏感性分析支持基础分析结果的稳健性。结论: 相比其他常用的新型非典型抗精神病药物, 精神分裂症患者使用哌罗匹隆是一种更具经济优势的方案。

关键词 精神分裂症; 哌罗匹隆; 决策树模型; 成本-效用分析; 药物经济学评价

Pharmacoeconomic Evaluation of Perospirone in the Treatment of Schizophrenia: A Study Based on Major Adverse Events

ZHU Xiaochen¹, CHEN Yanjin², HAN Sheng¹ (1. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 2. School of Health Economics and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economy of perospirone in the treatment of schizophrenia, to provide guidance for clinically proper use of medications more cost-effectively, and related health decision-making. METHODS: A short-term decision tree model was constructed from the perspective of medical insurance payer to calculate the cost and health outcomes of different treatment plans considering major adverse events including extrapyramidal reaction, weight gain, diabetes, hyperlipidemia. The cost-utility of perospirone were compared with quetiapine, aripiprazole and olanzapine respectively, using QALYs as the measure of health outcomes, 3 times GDP per capita as the willingness-to-pay threshold; probability sensitivity analysis was performed. RESULTS: The results of base-case analysis showed that the cost of perospirone(6 688.25 yuan) was lower than those of quetiapine (9 887.45 yuan), aripiprazole (13 284.65 yuan) and olanzapine (15 332.80 yuan). The utility of perospirone(0.79 QALYs) was better than those of quetiapine(0.76 QALYs), aripiprazole(0.77 QALYs) and olanzapine(0.75 QALYs). Compared with quetiapine, aripiprazole and olanzapine, perospirone had lower cost and higher health outcome, which indicated that strong dominance favors perospirone over the other 3 drugs. The results of sensitivity analysis were consistent with those of base-case analysis. CONCLUSIONS: Perospirone has economic advantages in treating schizophrenia patients compared to other commonly used atypical antipsychotic drugs.

KEYWORDS Schizophrenia; Perospirone; Decision tree model; Cost-utility analysis; Pharmacoeconomic evaluation

精神分裂症(Schizophrenia)好发于青壮年, 是一种复发率高、致残率高的慢性迁延性精神疾病, 患者常有知觉、思维、情感和行为等方面的障碍^[1-2]。2019年的中

* 研究实习员, 硕士。研究方向: 卫生经济学、医药政策。电话: 010-82805019。E-mail: xiaochen.zhu@pkuircma.org.cn

通信作者: 研究员, 博士。研究方向: 药物经济学。电话: 010-82805019。E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

国精神卫生调查结果显示, 精神分裂症及其他精神病性障碍的加权终生患病率为0.7%^[3]; 同时, 有研究指出, 全球主要国家由精神分裂症造成的年度经济损失占国内生产总值(GDP)的0.02%~1.65%不等, 给患者家庭及社会均带来了沉重的负担^[4]。

药物治疗是目前临床治疗精神分裂症的主要手段, 治疗药物主要分为第一代典型抗精神病药物和第二代

非典型抗精神病药物(以下分别简称为“第一代抗精神病药物”和“第二代抗精神病药物”),其中第二代抗精神病药物在作用谱、疗效、安全性等方面更具优势^[5]。随着第二代抗精神病药物在临床的广泛应用,其引发的各种不良反应逐渐受到学者关注。与第一代抗精神病药物可引发锥体外系症状、严重影响患者生命质量和治疗依从性等相比,第二代抗精神病药物的锥体外系症状相对较轻,但体质量增加、高脂血、高血糖等代谢类不良反应更为多见,增加了患者罹患糖尿病、心血管疾病的风险和死亡风险,已成为临床精神病治疗的重点关注问题^[6]。在第二代抗精神病药物中,哌罗匹隆(Perospi- rone)抗精神病的阳性症状、阴性症状和情感症状的疗效均优于第一代抗精神病药物,同时锥体外系不良反应和致催乳素升高作用更为轻微;且与其他第二代抗精神病药物相比,其在各项疗效指标和安全性方面均没有显著性差异^[7-8],同时其在国内市场上的定价更低,可能具有潜在优势,但目前国内外均缺乏相关的药物经济学评价。基于此,本研究拟从主要不良事件角度出发,针对哌罗匹隆与喹硫平、阿立哌唑和奥氮平等3种临床常用的第二代抗精神病药物治疗精神分裂症开展药物经济学评价,以促进临床合理、经济地使用相关药物,并为相关卫生决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本次研究的目标人群为中国精神分裂症患者,不限年龄、性别和疾病亚型。

1.2 干预措施与对照选择

本研究的干预措施为哌罗匹隆口服剂型。选择与哌罗匹隆同属于第二代抗精神病药物且临床应用及研究证据重合度最高的3种药物——喹硫平、阿立哌唑和奥氮平的原研产品分别作为对照。本研究中药品的用法用量均以相应药品说明书为准。

1.3 分析方法

本研究从医保支付方的角度出发,构建决策树模型模拟不同用药策略患者缓解状态下的短期结果。考虑到抗精神病药物治疗中出现的不良事件,运用增量分析法对哌罗匹隆与喹硫平、阿立哌唑和奥氮平等3种治疗方案的成本和效用进行比较。如果干预方案相比对照方案成本更高,产出也更高,则需通过计算方案之间的增量成本-效果比(ICER)进行药物经济学评价。

1.4 评价模型

本研究基于国内外已公开发表的有关抗精神病药物经济性评价中的模型^[6,9-10],综合考虑我国精神分裂症治疗的临床路径^[2,5],使用TreeAge Pro 2018.2.1软件构建短期决策树模型,模拟不同治疗方案下精神分裂症患者治疗1年内的转归情况;同时,考察使用抗精神病药物

后,缓解状态下患者在药物治疗中出现主要不良事件的成本和效果,并结合我国临床诊疗方案、费用等参数数据以尽可能反映我国临床实践,结果见图1(限于篇幅,图1仅展示哌罗匹隆方案的决策路径)。

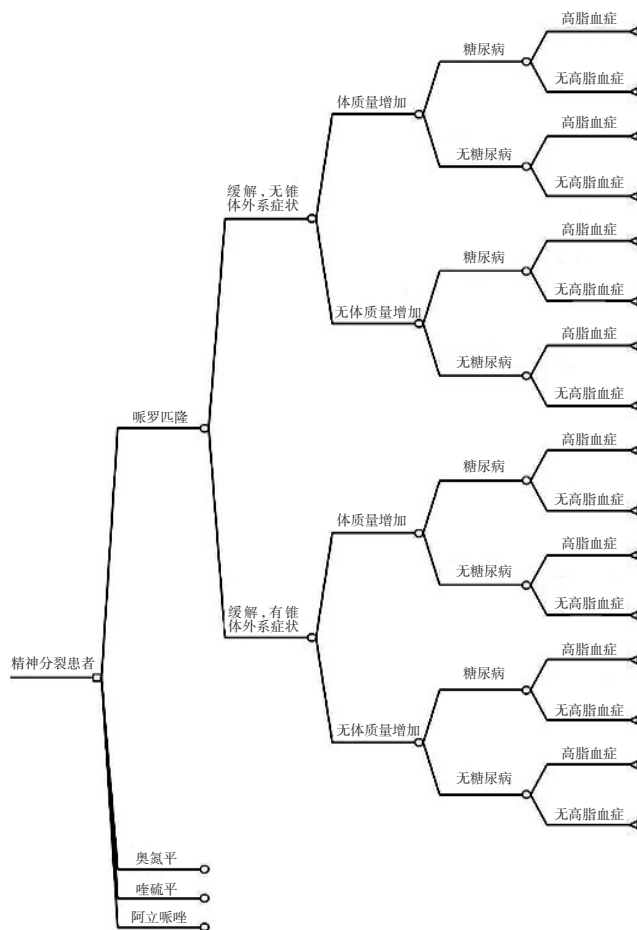


图1 决策树模型结构

Fig 1 Structure of decision tree model

如图1所示,模型从治疗方案开始,缓解状态下依次考虑如下4个机会节点:有无锥体外系症状、体质量有无增加、是否伴有糖尿病、是否伴有高脂血症。本研究假定1年内患者没有转换药物治疗方案或停药。各机会节点的分支概率,即相关不良事件的发生率按季度估计。通过分别计算每条路径的成本和健康产出,按照路径概率进行加权,最终可计算出各治疗方案的期望成本和健康产出。

1.5 模型参数

1.5.1 分支概率参数 模型中各机会分支的分支概率参数来自于相关的临床和安全性研究,本研究主要采用证据级别最高的Meta分析中不良事件的发生率数据^[6,10-11]。本研究中不良事件发生率按季度估计,并将参数上下20%取值作为敏感性分析的上下限范围。使用Excel 2013软件进行计算,得到锥体外系症状、体质量增加、糖尿病、高脂血症发生率的取值和上下限,详见表1。

表1 决策树模型中各不良事件的发生率(%)

Tab 1 Incidence of adverse events in the decision tree model(%)

不良事件	奥氮平	喹硫平	阿立哌唑	哌罗匹隆
锥体外系症状	6.00	9.00	7.00	7.39
下限	4.80	7.20	5.60	5.91
上限	7.20	10.80	8.40	8.87
体质量增加	40.00	21.00	19.00	0.20
下限	32.00	16.80	15.20	0.16
上限	48.00	25.20	22.80	0.24
糖尿病	6.00	4.00	2.00	0.10
下限	4.80	3.20	1.60	0.08
上限	7.20	4.80	2.40	0.12
高脂血症	8.10	4.00	0	0.10
下限	6.48	3.20	0	0.08
上限	9.72	4.80	0	0.12

1.5.2 成本参数 由于本研究从医保支付方的角度出发,分析中只考虑直接医疗成本,不考虑直接非医疗成本、间接成本和隐性成本。因此,成本的计算只考虑患者医疗资源的消耗,如药品成本、检查成本、治疗成本、手术成本、床位成本、医用材料成本等。

由于精神分裂症主要的治疗手段为药物治疗,因此本研究中的主要成本为药品成本。本研究通过查询药智网中标数据库中每种药品2020年1月—2021年3月全国各地区的公开中标价,基于药品日费用中位数计算药品成本。由此得出,哌罗匹隆的平均日费用为18.30元,奥氮平为41.77元,喹硫平为26.92元,阿立哌唑为36.32元,详见表2。

表2 4种抗精神病药物的成本信息

Tab 2 Information of drug cost of 4 antipsychotic drugs

通用名	厂家	规格	中标价中位数,元/片	日剂量,mg	平均日费用,元
哌罗匹隆	丽珠集团丽珠制药厂	4 mg×30片	2.44	12~48	18.30
奥氮平	Eli Lilly Nederland B.V.	5 mg×28片	17.64	5~20	41.77
		10 mg×7片	31.55		
喹硫平	AstraZeneca UK Limited	25 mg×20片	2.92	300~450	26.92
		200 mg×20片	10.33		
		300 mg×20片	14.08		
阿立哌唑	浙江大家制药有限公司	5 mg×10片	9.08	10~30	36.32

此外,药物治疗中不良事件的发生不仅会使药物效用降低,其相关处理也会导致直接经济成本增加,因此须将不良事件产生的成本纳入成本测算。本研究模型中,不良事件的成本数据来源于国内1篇奥氮平治疗我国精神分裂症患者的成本-效果分析,该文献发表年份为2019年,不良事件成本数据通过专家调研获得^[10]。考虑到近两年医疗机构对于锥体外系症状等不良事件处理的临床治疗路径无明显变化,因此本研究沿用2019年的成本数据进行分析,其成本信息见表3。

1.5.3 效用参数 本研究采用调整质量生命年(QALYs)作为效用指标。健康效用值是计算QALYs时所用的生命质量调整权重,是用以反映个体健康状态的总和指数。其是指在所有健康状态中,不同健康状态相对于完全健康的权重,通常为0~1^[22]。因为精神分裂症对患者

表3 4种抗精神病方案不良事件处理的成本信息

Tab 3 Information of cost of adverse drug events of 4 antipsychotic regiments

不良反应	季度成本,美元	季度成本,元*	下限,元	上限,元
锥体外系症状	8.28	52.03	41.62	62.43
体质量增加	6.05	38.01	30.41	45.62
糖尿病	24.35	153.00	122.40	183.60
高脂血症	47.90	300.97	240.78	361.17

注:“*”表示汇率使用2019年的汇率进行计算,1美元=6.2834元

Note: the exchange rate in the table is calculated using the exchange rate in 2019, 1 US dollar=6.2834 yuan

的心理和生理健康都会产生长期的影响,QALYs是使用效用系数乘以患者生命年而得到的指标,能够综合反映患者生命的质量与数量。本模型中各状态下的效用值来源于文献[6],详见表4。

表4 决策树模型中各状态的健康效用值

Tab 4 Health utility values of each state in the decision tree model

状态	均值	下限	上限
缓解状态	0.80	0.64	0.96
体质量增加	0.77	0.62	0.92
锥体外系症状	0.72	0.58	0.86
糖尿病	0.72	0.58	0.86
高脂血症	0.72	0.58	0.86

1.5.4 意愿支付阈值 在药物经济学分析中,评价ICER值是否可以被接受,需要引入一个意愿支付阈值 λ ,表示每获得1个QALY所意愿支付的最高成本。如果ICER值小于 λ ,则干预组的方案可取,反之则不可取。《中国药物经济学评价指南(2020版)》中建议以1~3倍国家人均GDP作为ICER阈值^[23]。因此,本研究采用2019年中国3倍人均GDP作为意愿支付阈值 λ 。根据《中国统计年鉴2020》,2019年中国的人均GDP为70892元,3倍人均GDP则为212676元^[23]。

1.6 贴现率和敏感性分析

本研究中的决策树模型模拟的是精神分裂症患者治疗1年内的转归情况,研究时限为1年,无需贴现。由于模型及参数具有不确定性,为了评估上述不确定性对结果的影响,本研究进一步进行了敏感性分析。根据模型和参数分布,本研究采用概率敏感性分析,各参数以20%作为变化范围,利用Ecexl 2013软件进行蒙特卡洛模拟(Monte Carlo simulation),迭代1000次,绘制成本-效果可接受曲线和成本-效果散点图,考察所有参数在各自变化范围内变动时基础分析结果的变化情况。

2 结果

2.1 基础分析结果

通过决策树模型模拟4种治疗方案治疗精神分裂症1年的成本与效果,并计算ICER等评价指标,结果见表5。(1)哌罗匹隆方案对比喹硫平方案的结果显示,使用哌罗匹隆的累计效用比使用喹硫平的累计效用多0.03 QALYs,而累计成本少3199.2元,故哌罗匹隆相比喹硫

平是绝对优势方案。(2)哌罗匹隆方案对比阿立哌唑方案的结果显示,使用哌罗匹隆相比阿立哌唑更具经济性,由于使用哌罗匹隆的累计效用比使用阿立哌唑的累计效用多0.02 QALYs,而累计成本少6 596.4元,故哌罗匹隆相比阿立哌唑为绝对优势方案。(3)哌罗匹隆方案对比奥氮平方案的结果与以上两组结果类似,使用哌罗匹隆的累计效用比使用阿立哌唑的累计效用多0.05 QALYs,并且累计成本少8 644.5元,故与奥氮平相比,哌罗匹隆为绝对优势方案。综上,在4种治疗方案中,使用哌罗匹隆为绝对优势方案,相比其他3种药物,成本更低、效果更优。

表5 4种抗精神病药物方案的成本-效用分析结果

Tab 5 Results of cost-utility analysis among 4 antipsychotic regimens

治疗方案	成本,元	增量成本,元	效用,QALYs	增量效用,QALYs
哌罗匹隆	6 688.25		0.79	
喹硫平	9 887.45	3 199.20	0.76	-0.03
阿立哌唑	13 284.65	6 596.40	0.77	-0.02
奥氮平	15 332.80	8 644.55	0.75	-0.05

2.2 敏感性分析结果

敏感性分析结果见图2~图5。由上述结果可知,敏感性分析结果与基础分析结果一致,即与3种对照药物相比,哌罗匹隆始终是具有优势的治疗方案。

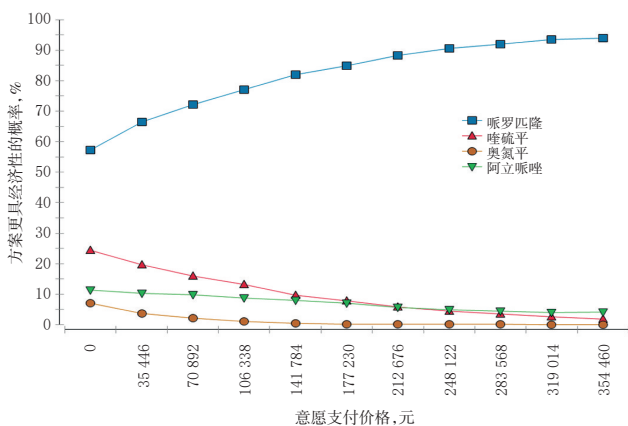


图2 成本-效果可接受曲线

Fig 2 Cost-effectiveness acceptability curves

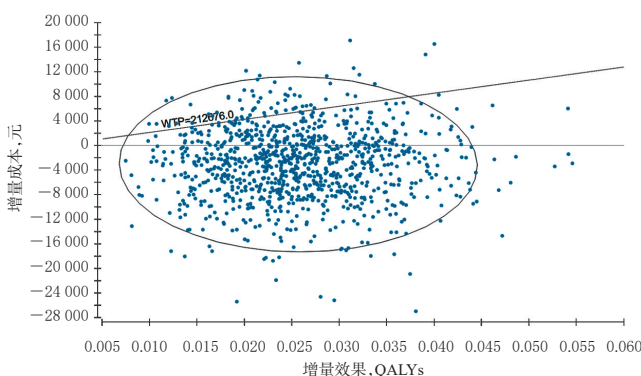


图3 哌罗匹隆对比喹硫平的成本-效果分析散点图

Fig 3 Scatterplots of cost-effectiveness analysis for perospirone vs. quetiapine

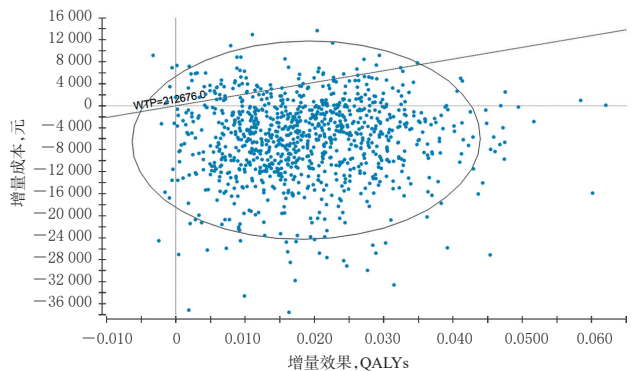


图4 哌罗匹隆对比阿立哌唑成本-效果分析散点图

Fig 4 Scatterplots of cost-effectiveness analysis for perospirone vs. aripiprazole

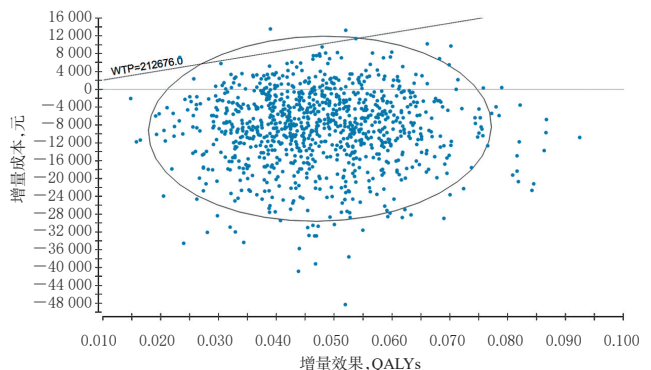


图5 哌罗匹隆对比奥氮平的成本-效果分析散点图

Fig 5 Scatterplots of cost-effectiveness analysis for perospirone vs. olanzapine

由图2可知,当WTP在0~354 460元(0~5倍人均GDP)范围内变动时,相对于其他3种药物,使用哌罗匹隆更具经济性的可能性更高。当WTP为212 676.0元/QALY(3倍人均GDP)时,哌罗匹隆、喹硫平、阿立哌唑、奥氮平具有经济性的概率分别为88.2%、5.9%、5.7%、0.2%。

由图3~图5(概率敏感性分析的成本-效果分析散点图,虚斜线表示WTP)可知,哌罗匹隆与喹硫平、阿立哌唑和奥氮平分别进行比较时,3种治疗方案敏感性分析的概率分布均接近于正态分布,说明概率敏感性分析结果较为集中分布,结果可信度较高。

3 讨论

作为新型非典型抗精神病药物,哌罗匹隆作可通过阻断多巴胺2受体、5-羟色胺受体来分别改善精神分裂症患者的阳性和阴性症状、认知功能,且更少引起锥体外系反应和运动功能障碍^[14-15]。临床研究发现,利培酮、奥氮平、喹硫平等部分抗精神病类药物会导致体内血清催乳素的上升,诱发高催乳素血症,进而引发女性泌乳、男性乳房发育等不良事件,还有可能产生不孕不育、骨质疏松等诸多危害^[16-18]。但使用哌罗匹隆或阿立哌唑治疗精神分裂症对血液中催乳素的影响更小,患者在服药治疗中出现的内分泌紊乱现象更少,安全性更

本研究从医保支付者角度构建了短期决策树模型,考虑药物治疗中出现的主要不良事件,对哌罗匹隆与喹硫平、阿立哌唑、奥氮平治疗精神分裂症的成本-效用进行了分析。基础分析结果显示,哌罗匹隆相比奥氮平、喹硫平和阿立哌唑均表现出了经济性优势,即相对于其他3种药物,哌罗匹隆成本更低,健康效用更高。敏感性分析结果与基础分析结果一致。综合来看,在目前用于治疗精神分裂症的主要新型非典型抗精神病药物中,哌罗匹隆是更具有成本-效用优势的治疗方案。

受制于数据和方法的局限,本研究仅对比分析了哌罗匹隆与几种主要对照药物短期的成本和产出,并未进一步探讨相关药物在精神分裂症治疗中的长期影响。本研究采用的不良事件发生率数据部分来源于国外临床研究,不同国家人群的疾病特点和转归情况可能具有一定差异,因此非本土化的数据来源可能给研究结果带来一定偏倚。此外,受数据获取的限制,本研究中药品成本、不良事件处理成本的来源年份有所差异。由于药品成本受政策影响较大,因此应使用最新的成本数据进行计算;而近两年不良反应治疗路径无明显变化,因此本研究使用2019年数据进行分析,对结果的影响可能较为有限。此外,本研究仅选择原研药作为对照,对照药物成本仅考虑原研药价格,因此本研究结果对于相同通用名下其他仿制药的外推性未知,有待进一步研究。

综上,相比其他常用的新型非典型抗精神病药物,精神分裂症患者使用哌罗匹隆是一种更具经济学优势的方案。本研究基于不良反应事件构建模型的研究假设可能低估了哌罗匹隆对患者生命质量的改善,由此造成的偏倚虽不会影响本研究的结论,但若准确测量效用增量,需要未来进一步开展基于真实世界的研究。由于精神分裂症具有间接经济负担远高于直接经济负担的特点,基于全社会视角探索不同治疗方案的经济影响将具有更为深远的社会经济意义,这也是未来研究的重要方向。

参考文献

- [1] 张玲.精神分裂症治疗依从性的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2007(5):404-407.
- [2] 舒良.精神分裂症防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2007:35-76.
- [3] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [4] CHONG H Y, TEOH S L, WU D B, et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 357-373.
- [5] 赵靖平.精神分裂症防治指南(第二版)解读[C]//浙江省预防医学会精神卫生专业委员会成立大会暨学术交流会论文集,杭州:浙江省预防医学会,2015:5-16.
- [6] LIN L, ZHAO Y J, ZHOU H J, et al. Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31(2): 84-92.
- [7] YAMASHITA H, MORI K, NAGAO M, et al. Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(11): 1525-1530.
- [8] OKUGAWA G, KATO M, WAKENO M, et al. Randomized clinical comparison of perospirone and risperidone in patients with schizophrenia: Kansai psychiatric multi-center study[J]. *Psychiat Clin Neuros*, 2009, 63(3): 322-328.
- [9] ASCHER-SVANUM H, FURIAK N M, LAWSON A H, et al. Cost effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(3): 531-547.
- [10] ZHAO J P, JIANG K D, LI Q W, et al. Cost-effectiveness of olanzapine in the first-line treatment of schizophrenia in China[J]. *J Medical Econ*, 2019, 22(5): 439-446.
- [11] 官丹蕊,卓东炳.第二代抗精神病药物不良反应的比较研究[J].海南医学,2011,22(11):46-48.
- [12] 刘国恩.中国药物经济学评价指南[M].2020版.北京:中国市场出版社,2020:36-46.
- [13] 统计局.中国统计年鉴:2020[M].北京:中国统计出版社,2020:4.
- [14] 雷黎.哌罗匹隆与阿立哌唑治疗首发女性精神分裂症的临床对比研究[J].内科,2013,8(5):496-497,517.
- [15] 刘艳.哌罗匹隆治疗精神分裂症患者的效果以及对内分泌的影响[J].影像研究与医学应用,2017,1(14):12-14.
- [16] 赖自聪.阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症的临床效果[J].中外医学研究,2018,16(25):36-38.
- [17] 张淑芬,兰光华.奥氮平、喹硫平与阿立哌唑对精神分裂症患者血清甲状腺激素和催乳素水平的影响[J].临床精神医学杂志,2015,25(1):51-53.
- [18] 邱允,郑伟,李先宾,等.抗精神病药物所致高催乳素血症的相关不良危害[J].四川精神卫生,2018,31(1):84-88.
- [19] 周芳珍,程琳,石广念.哌罗匹隆治疗精神分裂症患者的疗效以及对内分泌的影响[J].临床精神医学杂志,2013,23(3):194-195.
- [20] 张淑芬,兰光华.奥氮平、喹硫平与阿立哌唑对精神分裂症患者血清甲状腺激素和催乳素水平的影响[J].临床精神医学杂志,2015,25(1):51-53.
- [21] 何凌霜.阿立哌唑治疗第二代抗精神病药物所致高催乳素血症的有效性和安全性Meta分析[J].吉林医学,2018,39(11):2074-2076.

(收稿日期:2020-04-29 修回日期:2021-04-26)

(编辑:孙冰)