

艾拉莫德联合甲氨蝶呤用于单药治疗失败的活动性类风湿关节炎患者的成本-效用分析^Δ

龚小玲^{1*}, 颜建周², 董心月³, 赖永全^{4#} (1. 南昌大学第一附属医院高新医院药剂科, 南昌 330096; 2. 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198; 3. 天津大学社会科学调查与数据中心, 天津 300350; 4. 南昌大学第一附属医院药学部, 南昌 330006)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2131-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.09



摘要 **目的** 评估艾拉莫德联合甲氨蝶呤用于传统合成改善病情抗风湿药(csDMARDs)单药治疗失败的活动性类风湿关节炎(RA)患者的经济性。**方法** 采用成本-效用分析法,基于中国医疗卫生体系视角构建马尔可夫模型,模型周期为6个月,模拟治疗30年后艾拉莫德联合甲氨蝶呤对比不同csDMARDs联合方案的成本和健康[质量调整生命年(QALYs)]产出。其中,有效性和安全性数据通过网状Meta分析整合随机对照试验数据获得,成本参数来自米内网数据库和已发表文献等,折现率为4.5%,意愿支付(WTP)阈值为2025年我国人均国内生产总值的2倍(199 330.00元/QALY)。通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析检验结果的稳健性。**结果** 与甲氨蝶呤+柳氮磺吡啶、柳氮磺吡啶+来氟米特方案相比,艾拉莫德+甲氨蝶呤方案为绝对优势方案;与甲氨蝶呤+来氟米特相比,艾拉莫德+甲氨蝶呤的增量成本-效果比为60 577.10元/QALY,小于WTP阈值。敏感性分析和情境分析结果表明上述结果的稳健性较好。**结论** 在中国医疗卫生体系下,相比甲氨蝶呤+来氟米特、甲氨蝶呤+柳氮磺吡啶和柳氮磺吡啶+来氟米特方案,艾拉莫德+甲氨蝶呤用于csDMARDs单药治疗失败的活动性RA患者具有经济性。

关键词 艾拉莫德;传统合成改善病情抗风湿药;类风湿关节炎;甲氨蝶呤;联合疗法;药物经济学;马尔可夫模型

Cost-utility analysis of iguratimod combined with methotrexate for active rheumatoid arthritis patients with failed monotherapy

GONG Xiaoling¹, YAN Jianzhou², DONG Xinyue³, LAI Yongquan⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Gaoxin Branch of the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330096, China; 2. National Center for Drug Policy and Pharmaceutical Industry Economics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Center for Social Science Survey and Data, Tianjin University, Tianjin 300350, China; 4. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-utility of iguratimod combined with methotrexate in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (RA) who failed monotherapy with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs). **METHODS** A cost-utility analysis was performed. A Markov model was constructed from the perspective of China's healthcare system with a cycle length of 6 months to simulate the costs and health outcomes [quality-adjusted life years (QALYs)] of iguratimod combined with methotrexate versus different combined csDMARDs regimens over a 30-year time horizon. Efficacy and safety data were synthesized from randomized controlled trials via network meta-analysis. Cost parameters were derived from the Menet Database, published literature and other sources. The discount rate was set at 4.5%, and the willingness-to-pay (WTP) threshold was twice China's per capita gross domestic product in 2025 (199 330.00 yuan/QALY). One-way sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis and scenario analysis were conducted to verify the robustness of the results. **RESULTS** Compared with methotrexate+sulfasalazine and sulfasalazine+leflunomide, iguratimod+methotrexate was a dominant regimen. Compared with methotrexate+leflunomide, the incremental cost-effectiveness ratio of iguratimod+methotrexate was 60 577.10 yuan/QALY, which was lower than the WTP threshold. Sensitivity analyses and scenario analysis confirmed favorable robustness of the above findings. **CONCLUSIONS** From the perspective of China's healthcare system, iguratimod+methotrexate is cost-effective

for active RA patients failing csDMARD monotherapy, in comparison with methotrexate+leflunomide, methotrexate+sulfasalazine and sulfasalazine+leflunomide regimens.

KEYWORDS iguratimod; conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; rheumatoid arthritis; methotrexate; combination therapy; pharmacoeconomics; Markov model

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.72274217);南昌大学第一附属医院高新医院院内资助项目(No.院KYZZ202307)

* **第一作者** 药师,硕士。研究方向:药物经济学、临床药学。
E-mail:3319040890@stu.cpu.edu.cn

通信作者 主管药师,硕士。研究方向:药物经济学、临床药学。
E-mail:laiyq2316@163.com

《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》指出,全球范围内,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患病率为0.5%~1%;中国RA患病率为0.42%,全国患者约500万人,且女性发病率显著高于男性(男女比例约1:4)^[1]。RA可导致患者躯体功能受损、生活质量下降,影响其社会参与能力,且RA患者需长期用药,给患者家庭及社会带来沉重的经济负担^[2]。

根据《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》,RA患者标准一线治疗药物为传统合成改善病情抗风湿药(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs),如甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ)或来氟米特(leflunomide, LEF);对于一线药物治疗效果不佳(治疗3个月后,复合疾病活动度指数改善不足50%,或6个月后仍未达到缓解或低疾病活动度)的RA患者,二线治疗优先推荐联合使用或更换csDMARDs,或加用生物改善病情抗风湿药(biological disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs)/靶向合成改善病情抗风湿药(targeted disease-modifying antirheumatic drugs, tDMARDs)^[1]。其中,csDMARDs联合治疗存在较高的不良反应发生率,不仅损害患者健康,还可能导致治疗中断,最终影响整体治疗效果^[3]。

艾拉莫德(iguratimod, IGU)是一种我国自主研发的csDMARDs,被广泛用于RA的治疗。研究表明,IGU+MTX的临床疗效优于MTX单药治疗,且安全性良好,被相关指南推荐为RA的二线治疗方案^[1]。尽管IGU的临床疗效和安全性均在临床研究中得到认可,但其价格较其他csDMARDs贵,且现有针对csDMARDs单药治疗失败的RA患者的药物经济学研究多聚焦于bDMARDs或tDMARDs间的成本-效果分析^[4-7],对csDMARDs联合方案的经济性关注不足。为此,本研究评估了IGU+MTX对比其他csDMARDs联合疗法用于csDMARDs单药治疗失败的活动性RA患者的经济性,以期临床合理用药、医保目录和基本药物目录调整提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群与荟萃分析

本研究目标人群为诊断为活动性RA且既往接受csDMARDs单药治疗失败的患者。

经文献检索发现,目前尚无关于IGU+MTX、MTX+LEF、MTX+SSZ、LEF+SSZ之间直接比较的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),故本研究对上述干预方案的治疗效果进行网状Meta分析。检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed、Web of Science等数据库,中文检索词包括“类风湿关节炎”“甲氨蝶呤”“艾拉莫德”“来氟米特”“柳氮磺吡啶”“随机”“双盲”“对照试验”“无效”“不耐受”“失败”“二线治疗”“联合”等,英文检索词包括“rheumatoid arthritis”“methotrexate”“igurati-

mod”“leflunomide”“sulfasalazine”“randomized”“double blind”“controlled trial”“fail”“inadequate”“suboptimal”“combination”等,检索时限为建库至2026年2月28日。文献纳入标准包括:(1)研究类型为RCT;(2)患者明确诊断为活动性RA且既往接受csDMARDs单药治疗失败;(3)结局指标包含美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)RA疗效应答标准;(4)报告了因不良反应而撤药的患者比例(撤药率);(5)干预措施为本研究试验组或对照组的治疗方案。文献排除标准包括:(1)重复报道的文献;(2)研究药物剂型与本研究干预措施不符的文献。最终纳入7项RCT^[8-14],共1 879例患者。

鉴于部分RCT未报告基线健康评估问卷(Health Assessment Questionnaire, HAQ)评分,本研究中患者的基线HAQ评分取自2项RCT^[8,12]的平均值(1.16分),其余基线特征均引自1项IGU+MTX二线治疗活动性RA的RCT^[12]:患者平均年龄为54.80岁,平均患病时间为53.80个月,女性占81.70%。

1.2 干预措施

本研究试验组和对照组的干预措施见图1。根据《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》,对于csDMARDs治疗效果不佳的RA患者,二线治疗优先推荐联合使用或更换csDMARDs,或加用bDMARDs/tDMARDs^[1];本研究在此基础上参考已发表模型^[13-14],试验组二线治疗选择IGU+MTX,经1周期治疗后若ACR RA应答标准<20(炎症性关节病病情指标改善<20%,下文简称为“ACR<20”)或因不良反应撤药,则序贯后续治疗方案,三、四、五线治疗方案分别为MTX联合阿达木单抗(adalimumab, ADA)、MTX联合托珠单抗(tocilizumab, TCZ)和MTX联合利妥昔单抗(rituximab, RTX),经五线治疗后ACR<20或因不良反应撤药则转入姑息治疗(palliative care, PC)^[10-12]。转入PC时,同时给予MTX、LEF、SSZ、羟氯喹、环孢素、硫唑嘌呤、塞来昔布及泼尼松龙等的联合用药方案。对照组Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ的二线治疗分别设为常规csDMARDs联合方案(MTX+LEF、MTX+SSZ、SSZ+LEF),其后续治疗方案与试验组相同。

1.3 模型构建

本研究基于中国医疗卫生体系角度构建马尔可夫模型。由于上述网状Meta分析纳入的7项RCT中的多数随访周期和疗效评估周期为6个月,因此本研究设定6个月为1个周期;RA为慢性疾病,本研究纳入人群的基线年龄为54岁,考虑到国家卫生健康委公布的我国2025年人均预期寿命为79.25岁,本研究设定研究时限为30年。《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》将ACR RA疗效应答标准作为RA疗效评估的核心指标^[1],因此本研究模型基于ACR RA疗效应答标准设定5种健康状态:ACR<20、ACR20~<50、ACR50~<70、ACR≥70以及死亡状态。因本研究目标人群为csDMARDs单药治



IGU: 25 mg, 口服, bid; MTX: 15 mg, 口服, 每周1次; LEF: 20 mg, 口服, qd; SSZ: 1 g, 口服, bid; ADA: 40 mg, 皮下注射, 每2周1次; TCZ: 8 mg/kg, 静脉滴注, 每4周1次; RTX: 1个疗程(24周)包括2次静脉输注, 每次1 g, 间隔2周。PC: MTX、LEF、SSZ用法同前; 环孢素3 mg/(kg·d), 分2次口服; 羟氯喹400 mg, 口服, qd; 硫唑嘌呤3 mg/kg, 口服, qd; 塞来昔布100 mg, 口服, bid; 泼尼松龙7.5 mg, 口服, qd。

图1 各组患者的干预措施

疗失败患者,故假设模型开始时所有患者均处于ACR<20状态,经相应干预措施治疗后,患者可维持在该状态或转移至下一状态,或者死亡。模型各状态间的转移情况见图2。

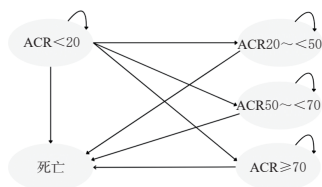


图2 马尔可夫模型

1.4 模型参数

1.4.1 有效性与安全性数据

(1)有效性与因不良反应撤药率:本研究通过ADDIS软件进行网状Meta分析,通过计算链内方差与链间方差获得潜在尺度缩减因子(potential scale reduction factor, PSRF),当PSRF值趋近于1时提示模型已达到近似收敛状态。基于一致性模型所得网状Meta分析结果见表1。

MTX+SSZ方案的ACR20结果来自RCT研究^[9],其余方案均通过网状Meta分析得出。各方案的ACR50、ACR70和因不良反应撤药率均来自RCT研究^[8-9,12-13]。后线治疗方案中,MTX分别联合ADA、TCZ及RTX的

表1 各二线治疗方案ACR20与因不良事件撤药率的网状Meta分析结果

治疗方案	ACR20 OR(95%CI)	因不良反应撤药率OR(95%CI)
IGU+MTX	1.67(0.13,18.35)	1.17(0.05,22.47)
MTX+LEF	1.50(0.09,23.50)	1.27(0.07,19.03)
SSZ+LEF	0.57(0.07,10.48)	2.04(0.13,33.21)

OR:相较于MTX+SSZ方案的比值比;CI:置信区间。

ACR20、ACR50、ACR70及因不良反应撤药率则来自已发表的网状Meta分析和RCT研究^[15-17]。具体数据见表2。

(2)不良反应发生率:通过文献回顾,本研究纳入的不良反应包括常见不良反应腹泻、肝功能异常、骨髓抑制和严重不良反应肺炎、带状疱疹,将这些不良反应导致的额外医疗费用纳入模型进行计算。各治疗方案相关的不良反应概率均来自RCT^[8,11-12,17-21],详见表3。

(3)死亡率:根据Barton等^[22]的研究,RA会增加患者死亡风险。本研究的死亡率计算公式如下:死亡率=自然死亡率×1.33^{HAQ评分},其中自然死亡率采用国家统计局公布的中国人2024年自然死亡率^[23]。

1.4.2 健康产出

本研究利用HAQ评分计算不同治疗周期及健康状态下患者的健康产出。首个周期的HAQ评分基于ACR RA疗效应答标准推算获得^[24];其余治疗周期的HAQ评分则根据相应治疗方案在相应周期内的HAQ评分降幅来计算。进入PC的患者预计会出现病情恶化,故PC第二周期及以后的HAQ评分呈上升趋势^[25]。各治疗方案不同周期的HAQ评分见表4。

基于Tanno等^[28]的研究方法,本研究采用下述公式将HAQ评分换算为健康效用值:健康效用值=0.74-0.17×HAQ评分。本研究采用质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)作为健康产出指标,并根据《中国药物经济学评价指南(2025中英双语版)》,采用4.5%的折现率对健康产出进行折现^[29]。

1.4.3 成本

本研究基于中国医疗卫生体系视角构建模型,仅纳入直接医疗成本,包括药物成本、诊疗检查成本(每3个月检查1次)及不良反应治疗成本(表5),采用4.5%的折现率对成本进行折现^[29]。本研究药物成本采用米内网数据库的中标价格中位数^[30]。

表2 各治疗方案的有效性与因不良反应撤药率参数[基线值(范围)]/%

参数	IGU+MTX	MTX+LEF	MTX+SSZ	SSZ+LEF	MTX+ADA	MTX+TCZ	MTX+RTX
ACR20	40.05(32.04~48.06)	37.50(30.00~45.00)	28.57(22.86~34.28)	18.57(14.85~22.28)	58.93(47.14~70.72)	55.25(44.20~66.30)	51.00(40.80~61.20)
ACR50	38.40(30.72~46.08)	25.40(20.32~30.48)	10.71(8.57~12.85)	8.90(7.12~10.68)	35.52(28.42~42.63)	35.00(28.00~42.00)	27.00(21.60~32.40)
ACR70	17.10(13.68~20.52)	9.20(7.36~11.04)	3.57(2.86~4.28)	0	10.48(8.39~12.58)	19.41(15.52~23.29)	12.00(9.60~14.40)
因不良反应撤药率	24.19(19.35~29.03)	25.73(20.58~30.87)	21.43(17.14~25.72)	35.75(28.60~42.90)	4.78(3.82~5.70)	7.10(5.68~8.50)	2.60(2.08~3.12)

表3 各治疗方案的不良反应发生率[基线值(范围)]/%

不良反应类型	IGU+MTX ^[12,18]	MTX+LEF ^[8,18]	MTX+SSZ ^[11,19]	SSZ+LEF ^[13]	MTX+ADA ^[20]	MTX+TCZ ^[21]	MTX+RTX ^[17]
肺炎	0	1.50(1.20~1.80)	0	0	1.99(1.59~2.39)	1.53(1.22~1.84)	0
带状疱疹	0	0	0	0	1.33(1.06~1.60)	1.09(0.87~1.31)	0
腹泻	3.70(2.96~4.44)	25.40(20.32~30.48)	8.00(6.40~9.60)	21.00(16.80~25.20)	0	0	6.00(4.80~7.20)
肝功能异常	16.70(13.36~20.04)	42.00(33.60~50.40)	5.56(4.45~6.67)	1.79(1.43~2.15)	0	0	0
骨髓抑制	3.30(2.64~3.96)	12.6(10.08~15.12)	0	3.57(2.86~4.28)	0	0	0

表4 各治疗方案不同周期的HAQ评分

周期/状态/方案	HAQ 评分变化值	数据来源
第一周期		
ACR<20	-0.156	文献[24]
ACR20~<50	-0.452	文献[24]
ACR50~<70	-0.704	文献[24]
ACR≥70	-1.018	文献[24]
二线治疗第二周期		
IGU+MTX	-0.060	文献[12]
MTX+LEF	-0.020	文献[8]
MTX+SSZ	0	文献[9]
SSZ+LEF	-0.090	文献[13]
非二线治疗第二周期		
MTX+ADA	-0.030	文献[26-27]
MTX+TCZ	-0.013	文献[26-27]
MTX+RTX	-0.022	文献[26-27]
PC第一周期	-0.040	文献[24]
PC第二周期及以后	0.200	文献[24]

表5 模型中的成本参数(元/周期)

参数	基线值	下限值	上限值	来源
二线治疗药物成本				
IGU+MTX	4 380.30	3 504.24	5 256.36	文献[30]
MTX+LEF	649.23	519.38	779.08	文献[30]
MTX+SSZ	3 076.85	2 461.48	3 692.21	文献[30]
SSZ+LEF	3 120.39	2 496.31	3 744.46	文献[30]
三、四、五线治疗药物成本				
MTX+ADA	12 308.85	9 847.08	14 770.61	文献[30]
MTX+TCZ	24 956.80	19 965.44	29 948.16	文献[30]
MTX+RTX	27 941.25	22 353.00	33 529.49	文献[30]
PC药物成本				
MTX	302.85	242.28	363.41	文献[30]
LEF	346.39	277.11	415.66	文献[30]
SSZ	2 774.00	2 219.20	3 328.80	文献[30]
环孢素	151.11	120.89	181.33	文献[30]
羟氯喹	335.80	268.64	402.96	文献[30]
硫唑嘌呤	1 064.34	851.47	1 277.21	文献[30]
塞来昔布	136.88	109.50	164.25	文献[30]
泼尼松龙	500.96	400.77	601.16	文献[30]
诊疗检查成本				
血常规	48.00	38.40	57.60	文献[31-32]
血脂	62.00	49.60	74.40	文献[31-32]
超声	74.00	59.20	88.80	文献[31-32]
CT	227.00	181.60	272.40	文献[31-32]
骨密度	193.00	154.40	231.60	文献[31-32]
类风湿因子测定	14.00	11.20	16.80	文献[31-32]
抗环瓜氨酸肽抗体	204.00	163.20	244.80	文献[31-32]
不良反应治疗成本				
肺炎	38 563.61	30 850.89	46 276.33	文献[33]
带状疱疹	8 567.27	6 853.82	10 280.72	文献[34]
腹泻	69.23	55.38	83.08	文献[35]
肝功能异常	3 599.00	2 879.20	4 318.80	文献[36]
骨髓抑制	2 516.15	2 012.92	3 019.38	文献[36]

1.5 意愿支付阈值

本研究采用《中国药物经济学评价指南(2025中英双语版)》^[29]推荐的2倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)(2025年2倍人均GDP 199 330.00元)为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值^[23],当试验组方案相比于对照组方案的增量成本-效果比(incremental

cost-effectiveness ratio, ICER)低于WTP阈值时,即判定该治疗方案具有成本-效果优势。

1.6 敏感性分析和情境分析

为检验结果的稳健性,本研究进行了单因素敏感性分析,考察单个因素在规定范围内波动对ICER的影响,结果以龙卷风图展示;并采用蒙特卡洛模拟法抽样1 000次进行概率敏感性分析,考察多个因素同时波动对ICER的影响,结果以成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线展示。其中,成本参数及HAQ评分变化采用Gamma分布,ACR RA疗效、因不良反应撤药率及不良反应发生率采用Beta分布。各变量以基线值的±20%进行波动,折现率在0~5%范围内波动。

由于本研究所涉及的三、四、五线治疗方案只包含3种bDMARDs/tDMARDs,但实际临床可选择的药物较多,因此本研究另选取托法替布(5 mg,口服,bid)、英夫利西单抗(3 mg/kg,静脉滴注,每8周1次)、依那西普(25 mg,皮下注射,每周2次)作为三、四、五线方案代入模型进行成本-效果分析,以探索选择不同序贯治疗方案对研究结果的影响。研究表明,托法替布先于其他bDMARDs/tDMARDs使用具有更好的经济性^[25],因此将托法替布作为三线治疗方案以降低后续治疗方案经济性劣势对结果的影响。

2 结果

2.1 基础分析结果

与MTX+LEF的二线治疗方案比较,IGU+MTX方案患者可多获得0.17 QALYs,同时成本增加10 271.54元,ICER为60 577.10元/QALY,低于我国2倍人均GDP的WTP阈值,具有成本-效果优势;与MTX+SSZ、SSZ+LEF方案相比,IGU+MTX方案患者获得的效果更优而成本更低,均为绝对优势方案。4种方案的成本与效果产出见表6。

表6 4种方案的成本与效果产出

分组	干预措施	成本/元	效果/QALYs
试验组	IGU+MTX	438 663.44	11.77
对照组Ⅰ	MTX+LEF	428 391.90	11.61
对照组Ⅱ	MTX+SSZ	467 701.70	11.57
对照组Ⅲ	SSZ+LEF	517 137.21	11.69

2.2 单因素敏感性分析结果

本研究针对3组对比方案分别进行了单因素敏感性分析(图3,限于篇幅,图中仅展示对结果影响较大的前10个参数)。与MTX+LEF方案相比,对结果影响最大的参数为IGU+MTX的治疗药物成本,该参数增大20%时ICER值升高至164 393.41元/QALY,但仍低于WTP阈值,该参数缩减20%时IGU+MTX方案为绝对优势方案,表明基础分析结果稳健(图3A);与MTX+SSZ、SSZ+LEF方案相比,对结果影响最大的参数分别为IGU+MTX的治疗药物成本和成本折现率,但无论参数如何波动,IGU+MTX方案均具有绝对成本-效果优势,表明基础分析结果稳健性良好(图3B、3C)。

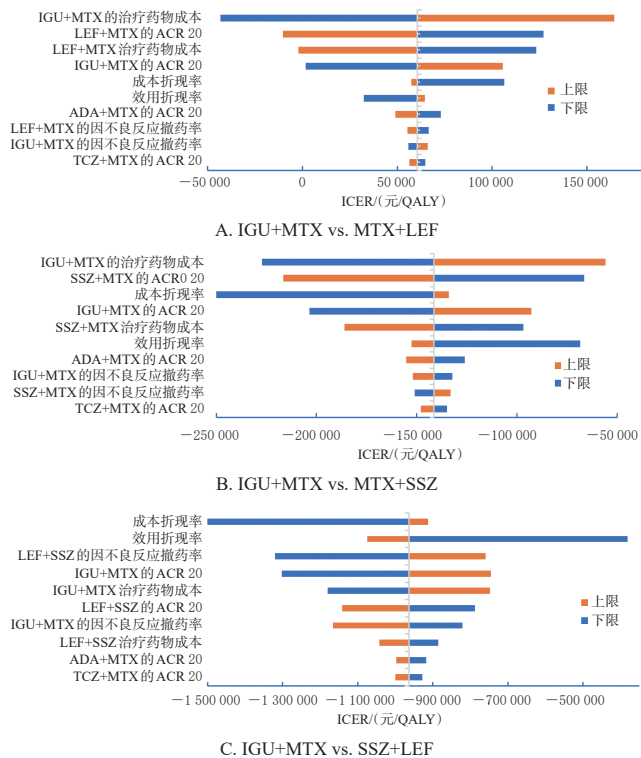


图3 单因素敏感性分析龙卷风图

2.3 概率敏感性分析结果

与MTX+LEF方案相比,75.9%的散点分布于2倍我国2025年人均GDP的WTP阈值线下方,57.7%的散点分布于1倍人均GDP的WTP阈值线下方(图4);与MTX+SSZ和SSZ+LEF方案相比,IGU+MTX方案在1~2倍人均GDP的阈值区间具有成本-效果优势的概率均在95%以上(限于篇幅,相关散点图可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图1、附图2)。

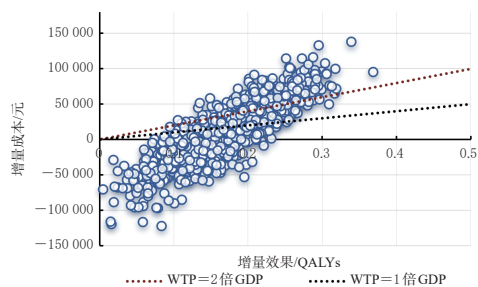


图4 IGU+MTX vs. MTX+LEF的成本-效果散点图

成本-效果可接受曲线(图5)显示,当WTP阈值超过60 577.10元/QALY时,IGU+MTX方案较MTX+LEF方案具有成本-效果优势;相较于MTX+SSZ和SSZ+LEF方案,IGU+MTX始终具有成本-效果优势。

2.4 情境分析结果

根据临床用药情况,更换三、四、五线治疗方案后,IGU+MTX与3个对照方案相比的ICER仍低于本研究设定的WTP阈值(表7),表明基础分析结果稳健。

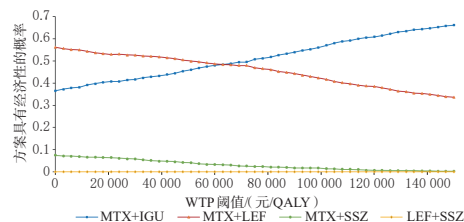


图5 成本-效果可接受曲线

表7 情境分析结果

分组	干预措施	成本/元	效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
试验组	IGU+MTX	189 062.82	11.68	
对照组Ⅰ	MTX+LEF	159 562.29	11.48	152 370.63
对照组Ⅱ	MTX+SSZ	184 075.01	11.44	20 669.67
对照组Ⅲ	SSZ+LEF	170 950.07	11.54	127 801.79

3 讨论

本研究基于中国医疗卫生体系视角,通过网状Meta分析整合临床证据,构建马尔可夫模型,系统评估了IGU+MTX对比其他csDMARDs联合方案(MTX+LEF、MTX+SSZ、SSZ+LEF)用于csDMARDs单药治疗失败的活动性RA患者的成本-效果。结果显示,IGU+MTX与MTX+SSZ、SSZ+LEF相比具有绝对成本-效果优势,与MTX+LEF方案相比的ICER(60 577.10元/QALY)低于2倍2025年人均GDP的阈值(199 330.00元/QALY)。同时,IGU+MTX方案的优势也体现在:使用传统二线药物常因不良反应撤药或因疗效不达标需升级治疗,且升级后的bDMARDs或tDMARDs虽疗效确切但存在严重不良反应(如严重感染)风险或需要支付高昂药费;IGU+MTX相较于其他csDMARDs联合治疗方案可显著降低因不良反应撤药率或疗效不达标的患者比例,从而最终减少需接受PC的患者数量或延迟PC的启动时间。

单因素敏感性分析显示,IGU的药品价格是影响模型不确定性的最显著因素,提示价格变动对经济性结论具有决定性作用,若IGU集采后的价格较集采前下降20%,IGU+MTX方案相比于MTX+LEF方案的ICER已跨越阈值,为绝对优势方案。综合上述证据,集采降价后的IGU+MTX方案极有可能成为我国RA患者二线治疗中经济性最优的选择。该结论不仅为临床决策提供了明确的经济学依据,亦对医保目录的动态调整及国家基本药物目录的遴选具有潜在参考价值。

本研究涉及的二线治疗方案由于缺乏直接比较研究或Meta分析数据,故本研究首先对二线治疗方案进行了网状Meta分析以确保模型输入参数的可靠性。对于本研究中三、四、五线用药方案的选择,由于《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》尚未明确后线治疗方案的优先顺序,本研究参考已发表的RA药物经济学模型^[37],采用成本从小到大的排列顺序,以模拟真实用药场景——通常在指南没有强推荐和无法确认哪类药物更适合的情况下会优先选择便宜的药物;此外,由于肿瘤坏死因子α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂是临床实际使用较多的bDMARDs,且《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》也认为TNF- α 抑制剂是目前证据较为充分、应用较为广泛的治疗RA的bDMARDs,加之其价格较低,因此本研究将TNF- α 抑制剂排在三线治疗中,其后的序贯用药顺序在整体兼顾用药原则的基础上根据成本从小到大排列。由于上述研究方案为假设方案,因此本研究对后线方案又设置了情境分析,以探索选择不同序贯治疗方案对研究结果的影响。结果表明,三、四、五线治疗选择价格较低的治疗方案后,IGU+MTX相比于对照方案的ICER较基础分析有所升高,表明若后续选择性价比较高的治疗方案,则会削弱IGU+MTX的成本-效果优势,但ICER值依然在WTP阈值以下,说明基础分析结果相对稳健。

此外,本研究引入半循环校正对结果进行校准,使健康状态累积效用更接近真实疾病转归过程,提升经济学评价结果的可靠性。在概率敏感性分析中,用1倍人均GDP、2倍人均GDP两种不同WTP阈值充分检验了基础分析结果的稳健性。本研究选择ACR而非28处关节疾病活动度评估或HAQ评分作为临床疗效评价指标,虽然后者同样与健康效用值具有良好的相关性^[38],但因本研究所评价药物相关的RCT中ACR数据可获得性更佳,故最终选用该指标。

本研究尚存在一定的局限性:(1)由于本研究基于中国医疗卫生体系视角,所有成本参数均采用本地化数据,但有效性数据和安全性数据来源于国际多中心RCT研究。(2)不良反应数据存在部分缺失,已考虑除RCT研究之外更广泛的数据来源,但依然不可及,故模型中相应参数假设为0;针对MTX+SSZ治疗方案缺失者的腹泻不良反应数据,本研究假设其与SSZ单药治疗时的腹泻发生率相同。(3)RCT研究中的随访时间有限,不能反映干预措施对成本和健康产出的长期影响。

综上,本研究基于中国卫生体系视角,比较了当前csDMARDs单药治疗失败RA患者使用不同csDMARDs联合方案的经济性,结果发现,IGU+MTX与MTX+SSZ、SSZ+LEF相比为绝对优势方案,与MTX+LEF方案相比也具有经济性优势。本研究为临床二线治疗方案选择提供了循证依据,也为医保目录优化及合理用药决策提供了参考。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院),中国医师协会风湿免疫专科医师分会,中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会,等. 2024中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2024,63(11):1059-1077.
- [2] 杨丽,刘荣华,黄四碧,等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房,2021,32(17):2154-2159.
- [3] 张云云,李龙. 类风湿关节炎药物联合治疗现状[J]. 中国临床医生杂志,2025,53(11):1366-1371.
- [4] 熊效墨,王璐颖,田磊. 传统改善病情抗风湿药物疗效不佳或不耐受的类风湿关节炎患者药物经济学研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(11):1300-1307.
- [5] Kumar S S, Bagepally B S, Sasidharan A. Cost effectiveness of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cost-utility studies[J]. Clin Drug Investig, 2023, 43(2): 97-108.
- [6] Kumar S S, Haridoss M, Venkataraman K, et al. Cost-effectiveness of Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cost-utility studies[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1090361.
- [7] Fatemi B, Yaghoubi N, Shobeiri N, et al. Cost-effectiveness analysis of tofacitinib for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2025, 25(1): 29-38.
- [8] Kremer J, Genovese M, Cannon G W, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. J Rheumatol, 2004, 31(8):1521-1531.
- [9] Capell H A, Madhok R, Porter D R, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(2): 235-241.
- [10] Xia Z, Lyu J, Hou N, et al. Igaratimod in combination with methotrexate in active rheumatoid arthritis: therapeutic effects[J]. Z Rheumatol, 2016, 75(8): 828-833.
- [11] Haagsma C J, van Riel P L, de Jong A J, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial[J]. Br J Rheumatol, 1997, 36(10): 1082-1088.
- [12] Hara M, Ishiguro N, Katayama K, et al. Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: an open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(3): 410-418.
- [13] Dougados M, Emery P, Lemmel E M, et al. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(1): 44-51.
- [14] Du F, Dai Q, Teng J L, et al. The SMILE study: study of long-term methotrexate and iguratimod combination

- therapy in early rheumatoid arthritis[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(14):1705-1713.
- [15] van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690 550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3):559-570.
- [16] Bergrath E, Gerber R A, Gruben D, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to nonbiologic DMARDs: systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Int J Rheumatol*, 2017, 2017: 8417249.
- [17] Cohen S B, Emery P, Greenwald M W, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9):2793-2806.
- [18] 田新平, 刘升云, 李芹, 等. 艾拉莫德或来氟米特联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎的疗效和安全性比较: 一项多中心随机双盲双模拟对照的临床研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(3):148-158.
- [19] Smolen J S. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 1999, 28 (Suppl. 112):15-21.
- [20] Tanaka Y, Mimori T, Yamanaka H, et al. Effectiveness and safety of initiating adalimumab plus ≥ 12 mg/week methotrexate with adjustable dosing in biologic-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HAWK study post-marketing surveillance in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(4):572-580.
- [21] Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7 901 patients with rheumatoid arthritis in Japan[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(1):15-23.
- [22] Barton P, Jobanputra P, Wilson J, et al. The use of modeling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis[J]. *Health Technol Assess*, 2004, 8(11):1-91.
- [23] 国家统计局. 中华人民共和国2025年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. [2026-08-07]. https://www.gov.cn/lianbo/202602/content_7059980.htm.
- [24] Lee M Y, Park S K, Park S Y, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in South Korea[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(8):1662-1676.e2.
- [25] Tian L, Xiong X M, Guo Q, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib for patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in China[J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38(12):1345-1358.
- [26] Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(12):1578-1584.
- [27] Claxton L, Taylor M, Gerber R A, et al. Modelling the cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(11):1991-2000.
- [28] 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[J]. *Mod Rheumatol*, 2006, 16(2):77-84.
- [29] 吴晶, 刘国恩. 中国药物经济学评价指南: 2025中英双语版[M]. 北京: 中国计划出版社, 2025:6-53.
- [30] 米内网. 中国医药信息数据库[EB/OL]. [2026-01-03]. <https://db.menet.com.cn/>.
- [31] 山西省医疗保障局, 山西省卫生健康委员会. 关于印发《山西省公立医疗机构医疗服务项目价格(2020版)》的通知: 晋医保发〔2019〕63号[EB/OL]. (2019-12-11) [2026-08-13]. https://ybj.shanxi.gov.cn/xxfb/xxgkml/201912/t20191212_2736947.html.
- [32] 湖南省发展和改革委员会. 关于在长部、省属公立医院医药价格改革的实施意见[EB/OL]. (2016-01-11) [2026-03-02]. https://www.hunan.gov.cn/hnszf/xxgk/wjk/szbm/szfzcbm_19689/sfzhggyh_19690/gfxwj_19691/201601/t20160112_4884516.html.
- [33] 崔欢欢, 冯海欢, 杨华, 等. 四川省某三甲医院成人肺炎DRG分组效果评价与住院费用分析[J]. *医学与社会*, 2024, 37(8):86-91.
- [34] 杨瑛莹. 免疫功能低下人群带状疱疹及其并发症的发病及经济负担研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022:50.
- [35] 柴程良, 吕华坤, 余昭, 等. 浙江省人群腹泻病经济负担研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(10):1005-1009.
- [36] 周天琦, 吴楠, 白兆石, 等. DRG付费下乳腺癌患者化疗致骨髓抑制及肝损伤治疗方案药物经济学评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(22):2633-2639.
- [37] Diamantopoulos A, Finckh A, Huizinga T, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK[J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(8):775-787.
- [38] 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[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(8):1174-1179.

(收稿日期:2026-03-31 修回日期:2026-08-13)

(本文责编:孙 冰)