

中图分类号: R969.3; R593.22 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)16-0131-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.031



托法替布与巴瑞替尼治疗类风湿关节炎成本-效果比较分析*

牟瑶, 江龙洋, 钟小燕, 张成斌, 李劲薇

(西南医科大学附属医院, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 比较托法替布与巴瑞替尼治疗类风湿关节炎(RA)的经济性。方法 基于我国卫生体系,获取巴瑞替尼与托法替布临床疗效头对头对比的真实世界研究数据,从四川省药械招标采购服务中心获得两种药品的价格,利用TreeAge Pro 2011软件建立决策树模型,计算增量成本-效果比(ICER),并进行情境分析、单因素敏感性分析和概率敏感性分析,比较两药的经济性。结果 分别以临床缓解[临床疾病活动指数(CDAI)≤2.8分]率或低疾病活动度(2.8分<CDAI≤10分,LDA)达成率为结局指标时,巴瑞替尼相比托法替布的ICER分别为27 574.214 88,27 125.853 66。单因素敏感性分析,两药以缓解率为结局指标时,巴瑞替尼成本及巴瑞替尼缓解率对结果影响较大;以低疾病活动度达成率为结局指标时,巴瑞替尼成本及两药低疾病活动度达成率对结果影响较大。托法替布的成本对结果影响不大。同时考虑原研药和仿制药(且两者临床疗效均达到缓解及低疾病活动度)时,ICER分别增至67 221.74,66 128.70。概率敏感性分析中的成本-效果可接受曲线显示,每单位效果的意愿支付阈值(WTP)为0时,托法替布为100%优势方案;以临床缓解率及低疾病活动度达成率为结局指标,WTP分别大于28 766元及24 743元时,巴瑞替尼为最优方案的概率更大。**结论** 判断托法替布与巴瑞替尼治疗RA的经济性时需结合不同结局指标及WTP。

关键词: 类风湿关节炎;巴瑞替尼;托法替布;成本-效果分析

Comparative Analysis on Cost - Effectiveness of Tofacitinib Versus Baricitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

MOU Yao,JIANG Longyang,ZHONG Xiaoyan,ZHANG Chengbin,LI Jinwei

(The Affiliated Hospital of Southwest Medical University,Luzhou,Sichuan,China 646000)

Abstract: Objective To compare the economy of tofacitinib versus baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Based on China's healthcare system, the head to head real - world researches comparing the clinical efficacy of baricitinib versus tofacitinib were obtained,the prices of the two drugs were obtained from the website (<https://www.scyxzbcg.cn>),a decision tree model was constructed by the TreeAge Pro 2011 software,the incremental cost - effectiveness ratio (ICER) was calculated,the scenario analysis,one - way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were performed to compare the economy of two drugs. **Results** With clinical remission (clinical disease activity index (CDAI) ≤ 2.8 points) rate or reaching rate of low disease activity (2.8 points < CDAI ≤ 10 points, LDA) as the outcome indicator,the ICER of baricitinib compared to tofacitinib were 27 574.214 88 and 27 125.853 66, respectively. The one - way sensitivity analysis showed that the cost and remission rate of baricitinib had a significant effect on the outcomes with the remission rate of the two drugs as the outcome indicator;the cost of baricitinib and LDA reaching rate of the two drugs had a significant effect on the outcomes with the LDA reaching rate as the outcome indicator. The cost of tofacitinib had a little effect on the outcomes. When considering both the original - patented and the generic drugs (both tofacitinib and baricitinib reaching remission and LDA in clinical efficacy), the ICERs of baricitinib compared to tofacitinib were 67 221.74 and 66 128.70, respectively. The cost - effectiveness acceptable curve in probability sensitivity analysis showed that when the willingness to pay (WTP) per unit effect was 0, tofacitinib was optimal, with the cost - effectiveness probability of 100%; when the clinical remission rate and LDA reaching rate were taken as the outcome indicators, baricitinib was optimal, with the WTP per unit effect were greater than CNY 28 766 and CNY 24 743, respectively. **Conclusion** When comparing the economy of tofacitinib versus baricitinib in the treatment of RA, different outcome indicators and WTPs should be considered.

Key words: rheumatoid arthritis; baricitinib; tofacitinib; cost - effectiveness analysis

类风湿关节炎(RA)为最常见的自身免疫性炎性疾病,其特征是滑膜炎、关节软骨破坏和骨侵蚀,最终可导致关节畸形和残疾^[1]。RA好发于青壮年及少儿,女性发病率高于男性,平均患病率为0.5%~1%^[2],我国约为0.42%,总患病人群约为500万^[3](数据不包括港

澳台地区)。RA治疗方案应根据疾病的程度、症状和患者的整体状况制订。一经确诊,应尽早开始传统合成的改善病情的抗风湿药(DMARD)^[3]治疗,单用疗效未达标时,建议采用联合治疗,包括联合另一种或两种传统合成DMARD,或联合1种生物制剂DMARD或联合1种

*基金项目:西南医科大学校级科研项目[2019ZQN083]。

第一作者:牟瑶,女,硕士研究生,药师,研究方向为药学与药事管理,(电子信箱)386709141@qq.com。

靶向合成DMARD治疗^[3]。靶向合成DMARD为具有新作用机制的抗风湿药,目前仅指JAK抑制剂,托法昔布和巴瑞替尼属此类型,两者单药治疗的疗效已被证实,并在多个国家及地区用于RA的治疗^[4-5]。但目前尚缺乏经济学证据。本研究旨在从我国卫生体系角度评价两药治疗RA的经济性,以期优化卫生资源及临床合理用药提供经济学证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 模型建立

本研究基于我国卫生体系,通过文献检索获取头对头对比巴瑞替尼和托法昔布临床疗效的真实世界研究数据^[6],从四川省药械招标采购服务中心获得药品价格,利用TreeAge Pro 2011软件建立决策树模型进行成本-效果分析,评价巴瑞替尼和托法昔布的经济性^[7]。决策树模型见图1。

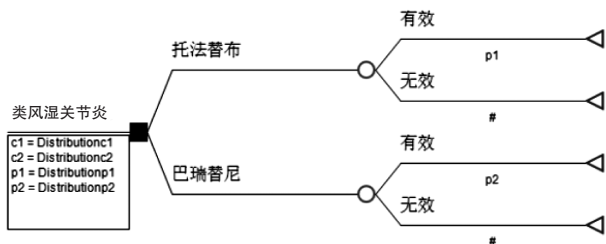


图1 类风湿关节炎治疗的决策树模型

Fig. 1 Decision tree model of RA therapy

1.2 模型参数及来源

临床数据:临床数据来源于一项真实世界头对头研究,该研究比较了托法昔布组(156例)和巴瑞替尼组(138例)RA患者的疗效和安全性,随访时间 ≥ 6 个月。主要终点是两组患者治疗24周时的病情改善情况[以临床疾病活动指数(CDAI)判断, ≤ 2.8 分为缓解, $> 2.8 \sim 10$ 分为低疾病活动度(LDA)]。使用逆概率处理加权法(IPTW)校正性别、年龄、病程等患者特征后,托法昔布组和巴瑞替尼组CDAI缓解率(28.3%比40.4%, $P = 0.04$)和LDA达成率(69.3%比81.6%, $P = 0.02$)均有显著差异^[6]。

成本与效果:药物经济学成本包括直接成本、间接成本、隐性成本。由于此次研究为口服药物,且两组严重不良反应发生率分别为6.4%和2.9%,严重感染发生率分别为1.3%和1.5%,带状疱疹的发生率分别为1.3%和3.6%^[6],均小于10%,其他不良反应可通过调节用药剂量来避免或减轻,无须额外处理,故暂不计入不良反应的处理成本^[8]。由于药品费用占比较高及受数据可得性的影响,故只考虑药品费用(直接成本)。本研究的时间较短,并未进行贴现处理。因RA疾病转归周期为半年至1年,符合纳入文献的观察周期为24周(168 d),故药品费用 = 每日用药剂量 \times 药品价格 \times 168,见表1。

表1 托法昔尼和巴瑞替尼治疗24周总费用

Tab. 1 Total costs of 24 weeks of treatment with tofacitinib and baricitinib

药品	生产企业	批号	剂型	规格(mg)	日用量(mg)	价格(元)/片	药品总费用(元)
托法替布	Pfizer Limited	GJ2079	片剂	5	10	28.07	9 431.52
巴瑞替尼	Lilly del Caribe, Inc.	D497830	片剂	2	4	38.00	12 768.00

1.3 数据统计与分析

成本-效果分析中,使用托法替布和巴瑞替尼原研药的成本计算增量成本-效果比(ICER);情境分析中,假设原研药和国产药的临床疗效相同,代入市场份额计算加权价格:托法替布5家生产企业的药品总费用及市场份额分别为537.60元,9.48%;660元,5.40%;2 373元,13.95%;1 476元,31.37%;11 760元,39.80%;加权后该药药品总费用为4 634.17元。单因素敏感性分析中,通过改变有效率和成本(变动范围 $\pm 20\%$),观察结果的变化情况;概率敏感性分析中,通过假设有效率和成本分布进行二阶蒙特卡洛模拟,得出成本-效果可接受曲线。

2 结果

2.1 增量分析

结果见表2和表3。

表2 以CDAI ≤ 2.8 分为结局指标的成本-效果分析结果

Tab. 2 Results of cost-effectiveness analysis with CDAI ≤ 2.8 points as the outcome indicator

用药	效果	增量效果	成本(元)	增量成本(元)	增量成本-效果比	绝对优势方案	平均成本-效果比
托法替布	0.283	0	9 431.52	0	0	0	33 326.925 8
巴瑞替尼	0.404	0.121	12 768	3 336.48	27 574.214 88	0	31 603.960 4

表3 以 $2.8 < \text{CDAI} \leq 10.0$ 分为结局指标的成本-效果分析结果

Tab. 3 Results of cost-effectiveness analysis with 2.8 points $< \text{CDAI} \leq 10.0$ points as the outcome indicator

用药	效果	增量效果	成本(元)	增量成本(元)	增量成本-效果比	绝对优势方案	平均成本-效果比
托法替布	0.693	0	9 431.52	0	0	0	13 609.696 97
巴瑞替尼	0.816	0.123	12 768	3 336.48	27 125.853 66	0	15 647.058 82

2.2 单因素敏感性分析

以临床缓解率为结局指标:对2种治疗方案的临床缓解率和成本进行单因素敏感性分析[假设意愿支付阈值(WTP)为2022年中国人均国内生产总值85 698元],得旋风图,详见图2(NMB为净货币效益,用于评估医疗干预措施的成本效益。可知,巴瑞替尼的成本及巴瑞替尼临床缓解率对结果影响较大,因此对以上2个因素做单因素敏感性分析。巴瑞替尼临床缓解率单因素敏感性分析结果见图3。可知,当巴瑞替尼临床缓解率在0.323 2~0.484 8范围变化时,巴瑞替尼始终为相对劣势方案。托法替布的ICER值较稳定,与基础分析结果基本保持一致。巴瑞替尼成本单因素敏感性分析结果

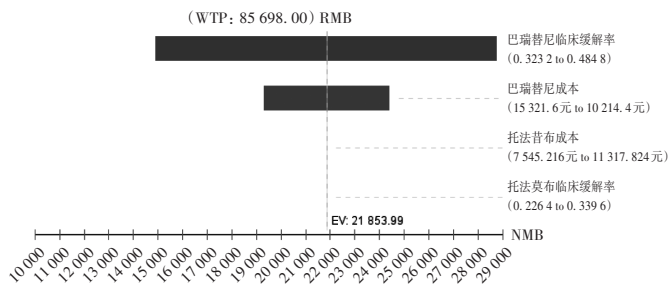


图2 以临床缓解率为结局指标的敏感性分析旋风图

Fig. 2 Sensitivity analysis tornado diagram with the clinical remission rate as the outcome indicator

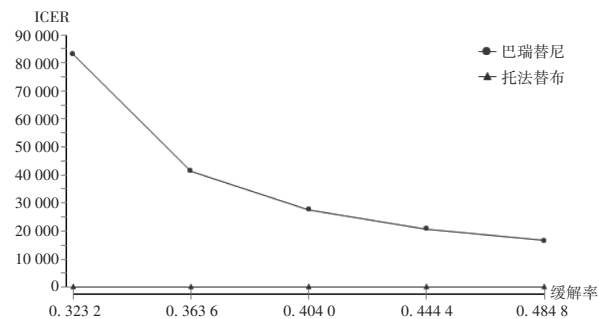


图3 巴瑞替尼临床缓解率单因素敏感性分析

Fig. 3 One-way sensitivity analysis of clinical remission rate of baricitinib

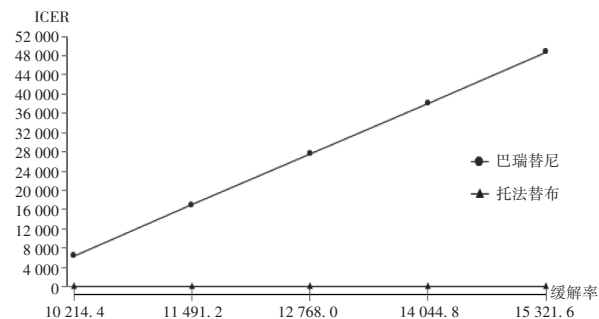


图4 巴瑞替尼成本单因素敏感性分析(基于临床缓解率)

Fig. 4 One-way sensitivity analysis of costs of baricitinib based on the clinical remission rate

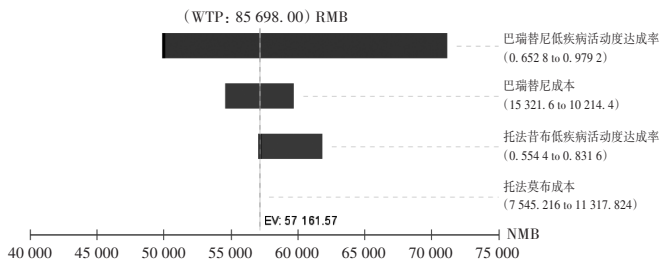


图5 以低疾病活动度达成率为结局指标的敏感性分析旋风图

Fig. 5 Sensitivity analysis tornado diagram with the LDA reaching rate as the outcome indicator

见图4。可知,当巴瑞替尼成本在10214.4~15321.6元范围内变化时,巴瑞替尼始终为相对劣势方案。托法替布的ICER值较稳定,与基础分析结果基本保持一致。

以低疾病活动度达成率为结局指标:对2种治疗方案的低疾病活动度达成率和成本进行单因素敏感性分析,得旋风图,见图5。可见,巴瑞替尼的成本及两药的

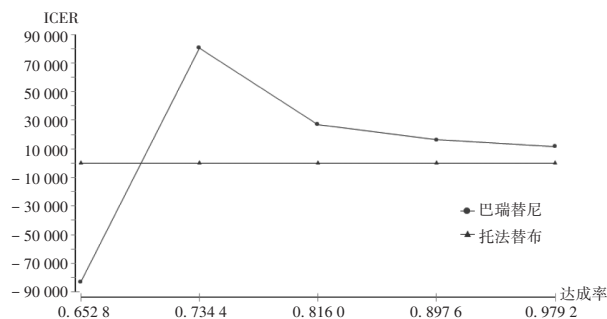


图6 巴瑞替尼低疾病活动度达成率单因素敏感性分析

Fig. 6 One-way sensitivity analysis of LDA reaching rate of baricitinib

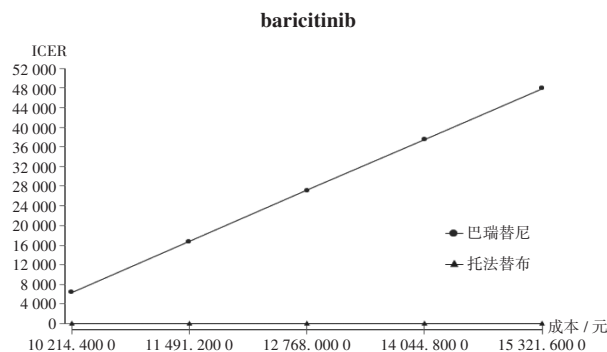


图7 巴瑞替尼成本单因素敏感性分析(基于低疾病活动度达成率)

Fig. 7 One-way sensitivity analysis of costs of baricitinib based on the LDA reaching rate

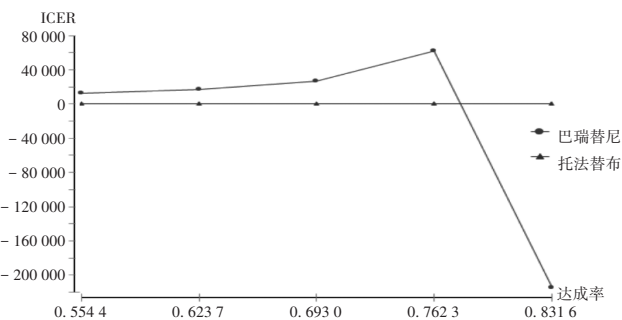


图8 托法替布低疾病活动度达成率单因素敏感性分析

Fig. 8 One-way sensitivity analysis of LDA reaching rate of tocilizumab

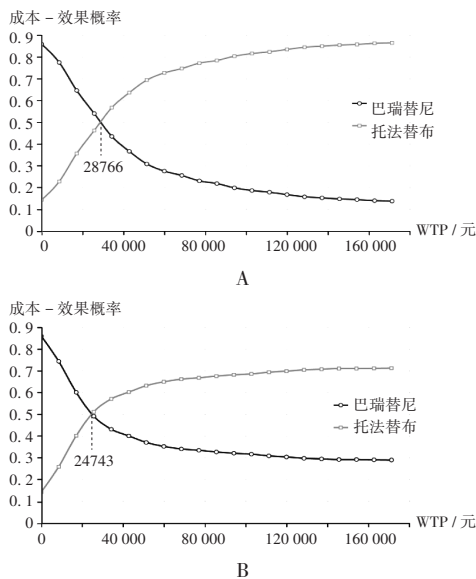
低疾病活动度达成率对结果影响较大,因此对以上3个因素做单因素敏感性分析。巴瑞替尼低疾病活动度达成率单因素敏感性分析结果见图6。可知,当 $0.6528 \leq$ 低疾病活动达成率 < 0.6942 时巴瑞替尼为绝对劣势方案, $0.6942 <$ 低疾病活动达成率 ≤ 0.9792 巴瑞替尼成为相对劣势方案。托法替布的ICER值较稳定,与基础分析结果基本保持一致。巴瑞替尼成本单因素敏感性分析结果见图7。可见,巴瑞替尼成本在10214.4~15321.6元范围变化时,巴瑞替尼均为相对劣势方案。托法替布的ICE值较稳定,与基础分析结果基本保持一致。托法替布低疾病活动度达成率单因素敏感性分析结果见图8。可知,当托法替布 $0.7779 <$ 低疾病活动达成率 ≤ 0.8316 时,巴瑞替尼为绝对劣势方案。托法替布的ICER值较稳定,与基础分析结果基本保持一致。

2.3 情景分析

2个旋风图均显示,托法替布的成本对结果影响较小。托法替布有4个不同生产企业的仿制药,当假设原研药和仿制药的临床疗效相同,同时考虑达到临床缓解及低疾病活动度水平时,巴瑞替尼相较托法替布的ICER分别增至67 221.74元和66 128.70元。

2.4 概率敏感性分析

假设成本服从 γ 分布,效果服从 β 分布,采用非参数 Bootstrap 法进行 1 000 次抽样模拟,得到成本 - 效果可接受曲线(见图9)。当每单位效果的WTP为0时,托法替布为最优方案的概率为100%。随每单位效果的WTP不断增加,托法替布成为最优方案的概率不断下降,而巴瑞替尼成为最优方案的概率不断上升。分别以 CDAI 缓解率及低疾病活动度达成率为结局指标,每单位效果的WTP大于28 766元和24 743元时,巴瑞替尼成为最优方案的概率超过托法替布。



A. 临床缓解率 B. 低疾病活动度达成率

图9 成本 - 效果可接受曲线

A. Clinical remission rate B. LDA reaching rate

Fig.9 Cost - effectiveness acceptable curve

3 讨论

托法替布和巴瑞替尼均为治疗RA的口服小分子药物,其中托法替布是JAK1及JAK3的选择性抑制剂,巴瑞替尼是JAK1及JAK2的选择性抑制剂。由于RA的发病机制涉及多个JAK途径,两药均能有效地抑制炎症反应^[9-10]。随机对照试验表明,托法替布和巴瑞替尼单用对未接受过甲氨蝶呤(MTX)治疗^[11-12]或MTX疗效欠佳的患者^[13-14],肿瘤坏死因子抑制剂疗效欠佳的患者^[14-15]及生物制剂疗效欠佳的患者是有效的治疗方案^[16-17]。一项真实世界头对头的研究表明,巴瑞替尼与托法替布的安全性相当,而巴瑞替尼的临床疗效更好,患者对巴瑞替尼产生耐药的可能性低于托法替

布^[6]。价格方面,托法替布2019年通过国家谈判进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(简称医保目录),2020年被纳入第3批国家集中带量采购,2020年巴瑞替尼也通过国家谈判进入医保目录。相比于初上市价格,2种药品经谈判并纳入医保目录后价格均有较大幅度下降,但巴瑞替尼由于上市时间较短,在我国尚无仿制药,其价格相比托法替布较高。目前尚缺乏对托法替布与巴瑞替尼治疗RA的药物经济学评价。本研究中从我国卫生体系角度出发,基于一项已发表的真实世界研究构建了治疗RA的决策树模型,并对其干预效果的经济性进行探讨。结果表明,托法替布和巴瑞替尼需根据不同结局指标及WTP判断是否为最优方案。为更全面地评估不同药物治疗的效果和经济性,本研究中同时选用了两个结局指标。

本研究也有一定局限性,如输入模型的健康状态效果值来源于日本研究,非中国患者的数据,故其在中国人中的真实有效率尚需本土化的大规模高质量临床试验来证实。成本数据略显单一,仅考虑了药品的直接成本,未考虑其他成本。在以后的研究中,会考虑包括间接成本及隐性成本在内的所有成本,进行长期的RA疗效和经济性评价。

参考文献

- [1] DENG C, ZHANG Q, HE P, et al. Targeted apoptosis of macrophages and osteoclasts in arthritic joints is effective against advanced inflammatory arthritis [J]. Nat Commun, 2021,12(1):2174.
- [2] BOISSIER M, BITON J, SEMERANO L, et al. Origins of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine,2020,87(4):301-306.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2018,57(4):10.
- [4] HONG X, WANG X, RANG X, et al. The shared mechanism and candidate drugs of multiple sclerosis and sjögren's syndrome analyzed by bioinformatics based on GWAS and transcriptome data[J]. Front Immunol,2022,13:857014.
- [5] DILLER M, HASSELI R, HÜLSER ML, et al. Targeting Activated Synovial Fibroblasts in Rheumatoid Arthritis by Peficitinib[J]. Front Immunol,2019,10:541.
- [6] MIYAZAKI Y, NAKANO K, NAKAYAMADA S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score - based inverse probability of treatment weighting[J]. Ann Rheum Dis,2021,80(9):1130-1136.
- [7] 肖敦明,孙阿敏,孙园园,等. 依那西普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的成本-效果分析[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(7):843-847.
- [8] GONG HY, SIEW CO, LI F, et al. Cost-effectiveness analysis of sorafenib, lenvatinib, atezolizumab plus bevacizumab and sintilimab plus bevacizumab for the treatment of advanced