

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0113-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.027



# 他克莫司常释与缓释胶囊预防肝移植术后排斥反应 成本-效果分析\*

王晓剑<sup>1</sup>, 韩宝峰<sup>2</sup>, 刘冉佳<sup>1</sup>, 崔向丽<sup>1△</sup>

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050; 2. 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200090)

**摘要:**目的 评价他克莫司常释胶囊与缓释胶囊预防肝移植术后排斥反应的成本-效果。方法 选取首都医科大学附属北京友谊医院肝移植门诊2016年1月1日至2023年6月30日收治的肝移植术后患者1520例。其中,1031例患者术后口服常释胶囊,489例患者口服缓释胶囊,并在此基础上加用吗替麦考酚酯胶囊(用法用量相同)行免疫抑制治疗。利用TreeAge Pro 2021软件构建Markov模型,研究时限设为30年。以我国医疗卫生体系视角收集成本(直接医疗成本)及效果参数,对缓释胶囊和常释胶囊预防肝移植术后排斥反应的成本-效果进行分析,并通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证模型。结果 与常释胶囊比较,缓释胶囊的增量成本-效果比(ICER)为159357.86元/质量调整生命年(QALY),小于意愿支付阈值(25.7094万元)。缓释胶囊的价格、贴现率和常释胶囊的价格对模型结果影响较大。肝移植术后30年,缓释胶囊具有成本-效果的概率为63.72%。结论 肝移植术后30年时限内,与常释胶囊比较,缓释胶囊预防肝移植术后排斥反应更有药物经济学优势。

**关键词:**肝移植;排斥反应;他克莫司;常释胶囊;缓释胶囊;成本-效果分析

## Cost - Effectiveness Analysis of Tacrolimus Regular - Release and Sustained - Release Capsules for Prevention of Rejection After Liver Transplantation

WANG Xiaojian<sup>1</sup>, HAN Baofeng<sup>2</sup>, LIU Ranjia<sup>1</sup>, CUI Xiangli<sup>1</sup>

(1. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100050; 2. Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai, China 200090)

**Abstract: Objective** To evaluate the cost - effectiveness of tacrolimus regular - release capsules and sustained - release capsules for prevention of the rejection after liver transplantation. **Methods** A total of 1 520 patients underwent liver transplantation admitted to the Outpatient Department of Liver Transplantation in the Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from January 1, 2016 to June 30, 2023 were selected, 1 031 of them took the regular - release capsules orally after surgery, 489 took the sustained - release capsules orally, and on this basis, Mycophenolate Mofetil Capsules (same usage and dosage) were added for immunosuppressive therapy. A Markov model was constructed by the TreeAge Pro 2021 software, with a research period of 30 years. The costs (direct medical costs) and utility parameters were collected based on the China's healthcare system to perform the cost - effectiveness analysis of sustained - release capsules and regular - release capsules for prevention of the rejection after liver transplantation, and the model was verified by the univariate sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **Results** The incremental cost - effectiveness ratio (ICER) of sustained - release capsules to regular - release capsules was CNY 159 357.86 / quality - adjusted life year (QALY), which was less than the willingness - to - pay (CNY 257 094). The price, discount rate of

\*基金项目:国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目[NIHAYS2302]。

第一作者:王晓剑,男,硕士,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)wxjhxj2006@163.com。

△通信作者:崔向丽,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)cui10@163.com。

[17] CHADWICK JA, HAUCK JS, LOWE J, et al. Mineralocorticoid receptors are present in skeletal muscle and represent a potential therapeutic target [J]. *FASEB J*, 2015, 29(11):4544 - 4554.

[18] RAFAEL - FORTNEY JA, CHIMANJI NS, SCHILL KE, et al. Early treatment with lisinopril and spironolactone preserves cardiac and skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy mice [J]. *Circulation*, 2011, 124(5):582 - 588.

[19] CHADWICK JA, HAUCK JS, GOMEZ - SANCHEZ CE, et al. Gene expression effects of glucocorticoid and mineralocorticoid

receptor agonists and antagonists on normal human skeletal muscle [J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(6):277 - 286.

[20] HAUCK JS, LOWE J, RASTOGI N, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists improve membrane integrity independent of muscle force in muscular dystrophy [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(12):2030 - 2045.

[21] 郭志琴,刘坤申,彭应心,等. 螺内酯对慢性心力衰竭患者醛固酮水平及心功能的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2002, 17(4):30 - 32.

(收稿日期:2023-09-11;修回日期:2024-04-20)

sustained - release capsules and price of regular - release capsules had a significant effect on the model. The cost - effectiveness probability of sustained - release capsules was 63.72% within 30 years after liver transplantation. **Conclusion** Within 30 years after liver transplantation, sustained - release capsules have more pharmacoeconomic advantages for prevention of the rejection after liver transplantation than regular - release capsules.

**Key words:** liver transplantation; rejection; tacrolimus; regular - release capsules; sustained - release capsules; cost - effectiveness analysis

肝移植为治疗终末期肝病的有效方法。随着手术操作技术的发展和围手术期管理水平的提升,术后长期存活率逐渐升高,但需关注其术后的生存质量<sup>[1]</sup>。免疫抑制剂是肝移植术后患者长期生存的重要保障,但给社会和家庭带来沉重的经济负担。他克莫司是当前肝移植临床应用广泛的免疫抑制剂。原研药他克莫司胶囊(下文以常释胶囊指代)和他克莫司缓释胶囊(下文以缓释胶囊指代)的价格分别为23.11元/mg、29.35元/mg,以常规平均维持剂量2mg/d估算,年费用分别为16870.30元和21425.50元。BZEIZI等<sup>[1]</sup>证实,常释胶囊与缓释胶囊预防排斥反应的能力相似,药品不良反应无明显差异,且在安全性、有效性方面均具有可比性。目前,国内外已有相关研究发表<sup>[2-3]</sup>,但国外的研究背景和研究角度与我国差异较大;国内的研究时间较早,但研究方法与《中国药物经济学评价指南(2020)》<sup>[4]</sup>相差甚远,故研究结论的参考价值有限。因此,本研究中在我国医疗卫生体系背景下开展了常释胶囊和缓释胶囊的药物经济学研究,以期优化中国肝移植患者术后的免疫抑制方案提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择与用药方案

选取首都医科大学附属北京友谊医院(以下简称我院)肝移植门诊2016年1月1日至2023年6月30日收治的肝移植术后患者1520例。其中,1031例患者术后予以常释胶囊(Astellas Pharma Co. Ltd., 国药准字J20150102,规格为每粒1mg)为基础的免疫抑制方案,维持免疫抑制方案为常释胶囊(每次1mg,每12h1次)+吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20031240,规格为每粒0.25g,每次0.5g,每12h1次)口服;489例患者术后予以缓释胶囊(Astellas Pharma Europe B. V., 国药准字J20150055,规格为每粒0.5mg)为基础的免疫抑制方案,维持免疫抑制方案为缓释胶囊(每次2mg,每日1次)+吗替麦考酚酯胶囊(用量用前)口服。

### 1.2 Markov模型构建

本研究中根据肝移植术后的自然发展规律构建疾病进展过程,并确定各状态之间可能存在的转换;同时参考MUDUMA等<sup>[2]</sup>的研究,利用TreeAge Pro 2021软件

构建Markov模型。模型包括前2次肝移植术后和死亡3种健康状态(见图1)。本研究中将排斥反应患者需住院治疗纳入分析。经治疗后患者的排斥反应可能出现2种结局:1)治愈,患者回到排斥反应前的状态;2)不可逆转,患者病情进展,移植肝失去功能最终致肝衰竭,患者进行二次肝移植或死亡。肝移植术后患者初始年龄为47岁,模型循环周期为1年,研究时限为30年(按我国人均年龄77.93岁设计)<sup>[5]</sup>。

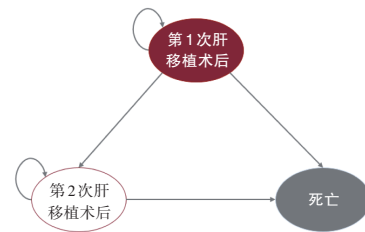


图1 Markov模型

Fig. 1 Markov model

### 1.3 研究角度与成本

从我国医疗卫生体系角度进行研究。分析的成本主要考虑直接医疗成本,包括药品费用、检查检验费用、发生排斥反应等并发症后住院治疗的费用、二次肝移植手术费用。其中,药品费用来自北京市药品阳光采购平台;检查检验费数据来自北京市卫生健康委员会统一收费标准;后2种费用均为我院医院信息系统中相关患者的平均花费。隐性成本以生存质量较低的形式表示。本研究中成本和效果的贴现率设为5%,敏感性分析贴现率设为0~8%<sup>[4]</sup>。

### 1.4 健康效用值和转移概率

采用质量调整生命年(QALY)作为健康收益评价指标,1个QALY表示1个完全健康的人存活1年;按照公式[存活时间(年)×效用值]计算。转移概率为1个循环中不同事件间发生转移的概率。本研究中采用既往已发表的肝移植文献中的健康效用值和转移概率<sup>[6-9]</sup>。

### 1.5 成本-效果分析

采用TreeAge Pro软件进行成本-效果分析。计算成本-效果比(C/E)与增量成本-效果比(ICER)。计算公式为 $ICER = \Delta C / \Delta E$ (其中, $\Delta C$ 和 $\Delta E$ 分别表示增量成本和增量效果)。2022年我国人均国内生产总值(GDP)为85698元<sup>[10]</sup>。本研究中采用该值的3倍(257094元)作为意愿支付阈值(WTP)。

### 1.6 敏感性分析

包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析。前者是指在其他参数不变的情况下,分析单个不确定因素的变动对方案成本效果的影响;后者是指分析多个不确定因素的变动对方案成本效果的影响,采用不同参数分布。Markov模型参数见表1。

表1 Markov模型参数

Tab. 1 Parameters of Markov model

参数	项目	数值	来源	参数分布	
直接医疗	他克莫司血药浓度检测	每次90元	北京市卫生健康委员会收费标准	$\gamma$	
成本	肝移植生化指标检测	每次132元	北京市卫生健康委员会收费标准	$\gamma$	
	常释胶囊(每粒1mg)	23.113元	北京市药品阳光采购平台	$\gamma$	
	缓释胶囊(每粒1mg)	29.3524元	北京市药品阳光采购平台	$\gamma$	
	吗替麦考酚酯胶囊(每粒0.25g)	12.5元	北京市药品阳光采购平台	$\gamma$	
	急性排斥反应	16832元	我院病例研究	$\gamma$	
	二次肝移植	230991元	我院病例研究	$\gamma$	
健康效	第1次肝移植术后	0.87	文献 <sup>[6]</sup>	$\beta$	
	用值	第2次肝移植术后	0.81	文献 <sup>[6]</sup>	$\beta$
	死亡	0	文献 <sup>[6]</sup>	$\beta$	
转移概率	常释胶囊排斥率	1.18%	文献 <sup>[7-9]</sup>	$\beta$	
	缓释胶囊排斥率	1.20%	文献 <sup>[7-9]</sup>	$\beta$	
	常释胶囊死亡率	随时间改变	文献 <sup>[8-9]</sup>	$\beta$	
	缓释胶囊死亡率	随时间改变	文献 <sup>[8-9]</sup>	$\beta$	
	排斥反应治愈率	95%	临床专家意见	$\beta$	
	二次移植率	30%	临床专家意见	$\beta$	
其他	贴现率	5%	指南 <sup>[5]</sup>		
	初始年龄	45岁	文献 <sup>[9]</sup>		

## 2 结果

### 2.1 成本-效果分析

结果显示,缓释胶囊比常释胶囊多使用89 240.4元,健康产出多获得0.56个QALY,ICER为159 357.86元/QALY,小于WTP(见表2和图2)。故缓释胶囊在预防肝移植术后排斥反应更具经济学优势。

表2 成本-效果分析数据

Tab. 2 Data of cost-effectiveness analysis

剂型	成本(元)	增量成本(元)	效果(QALY)	增量效果(QALY)	成本-效果比(元/QALY)	ICER(元/QALY)
常释胶囊	427 257.9	0	18.20	0	23 475.71	0
缓释胶囊	516 498.3	89 240.4	18.76	0.56	27 531.89	159 357.86

### 2.2 单因素敏感性分析

结果见图3。可见,模型结果影响程度较大的3个因素分别为缓释胶囊的价格、贴现率和常释胶囊的价格。当缓释胶囊涨价至33.08元/mg(升高3.73元/mg),或贴现率低于2.1%,或常释胶囊降价至19.12元/mg(降低3.99元/mg)时,常释胶囊具有经济学优势。

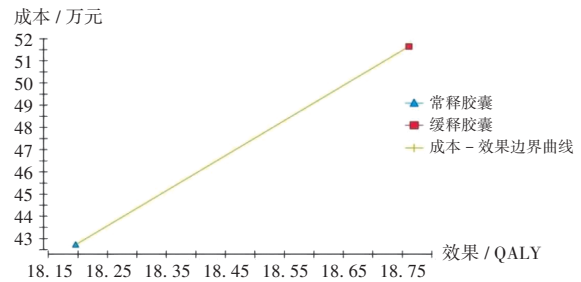


图2 成本-效果分析图

Fig. 2 Graph of cost-effectiveness analysis

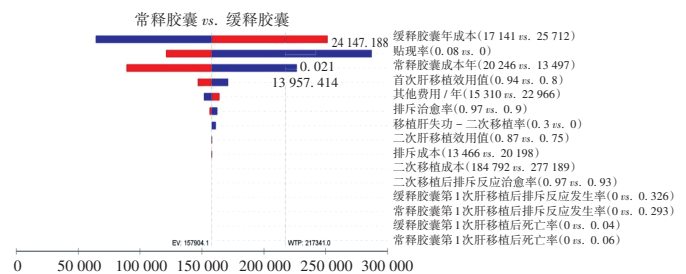


图3 单因素敏感性分析飓风图

Fig. 3 Hurricane plot of the univariate sensitivity analysis

### 2.3 概率敏感性分析

结果显示,当WTP为25.7094万元时,缓释胶囊具有经济学优势的概率为63.72%(见图4);当WTP为20万元时,缓释胶囊和常释胶囊具有经济学优势的概率相当(50.35%比49.65%);当WTP为35万元时,缓释胶囊具有经济学优势的概率为92.09%(见图5)。

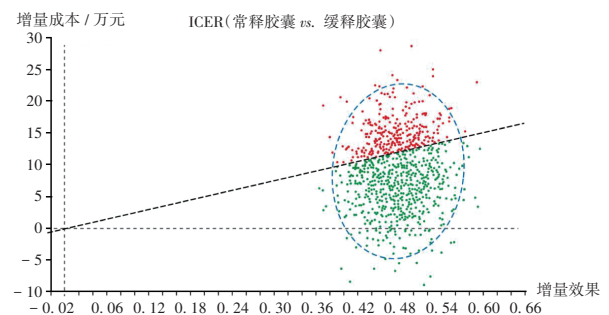


图4 概率敏感性分析散点图

Fig. 4 Scatter plot of the probabilistic sensitivity analysis

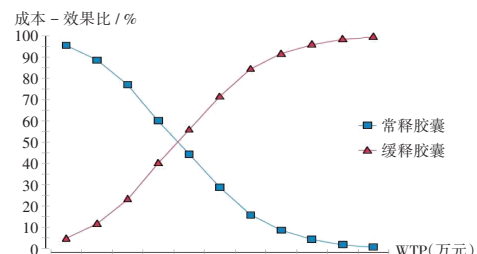


图5 成本-效果可接受曲线图

Fig. 5 Acceptable curve of cost-effectiveness

## 3 讨论

本研究结果显示,缓释胶囊在30年时限内较常释胶囊具有经济学优势,与MUDUMA等<sup>[2,11]</sup>时限分别为25年、3年的2项研究的成本-效果研究结果类似。本

研究中采用了与时间相关的排斥反应转移概率和死亡率,肝移植术后排斥反应多为急性排斥反应,在术后早期发生率更高<sup>[12]</sup>,随时间改变的转移概率使模型更接近实际疾病进展情况。研究表明,用药早期每日用药2次的常释胶囊能提供更稳定的血药浓度,且在相同剂量下药-时曲线下面积比每日用药1次的缓释胶囊更大<sup>[13]</sup>。故术后早期应用常释胶囊发生排斥反应的概率更低。

目前,国内已上市的他克莫司剂型包括进口、国产常释胶囊和进口缓释胶囊。美国的一项研究显示,其本土生产的他克莫司和吗替麦考酚酯于2013年上市后,进口免疫抑制剂用量明显减少,他克莫司的使用金额下降了21%~54%,吗替麦考酚酯下降了72%~74%<sup>[14]</sup>。开展术后免疫抑制剂的成本-效果分析是医保部门、肝移植医师和药物经济学专家共同关注的科学问题。本研究中结果显示,模型的主要影响因素有缓释胶囊的价格、贴现率和常释胶囊的价格。贴现率根据指南<sup>[4]</sup>推荐通常选用5%,真实世界中贴现率降至2.1%的可能性较小。故当他克莫司价格改变时可参考本研究结果在一定范围内进行判断,或再次进行成本-效果分析。

本研究存在一定的局限性,如以我国医疗卫生体系的视角开展成本测算,仅纳入直接医疗成本,且根据北京市的医疗价格计算,未将不同地区的发展差异纳入考虑;由于肝移植在中国发展较晚,肝移植受者30年随访结果较少,且目前缓释胶囊应用未普及等,可用数据较少,部分参数未能通过文献获取,仅能结合临床实际情况和肝移植专家意见设定,可能存在偏倚;本研究结果仅适用于成人肝移植患者,儿童肝移植存活率和预期寿命远超成人,但同时依从性差异更大,故可能影响2种剂型的成本-效果,后续需开展针对儿童肝移植的相关研究,为临床合理用药提供参考。

综上所述,肝移植术后30年时限内,缓释胶囊预防肝移植术后排斥反应较常释胶囊更具药物经济学优势。本研究结果仅适用于中国成人肝移植患者,儿童肝移植存活率和预期寿命远超成人,但同时依从性差异更大,故可能影响他克莫司胶囊2种剂型的成本-效果。未来希望国内可继续开展针对移植人群的药物经济学研究,为临床选择具有较好成本-效果的免疫抑制方案提供参考。

#### 参考文献

[1] BZEIZI KI, ALBENMOUSA A, SHAWKAT AM, et al. Efficacy and safety of once daily tacrolimus compared to twice daily tacrolimus after liver transplantation [J]. World J Hepatol,

2021,13(3):375-383.

- [2] MUDUMA G, ODEYEMI I, POLLOCK RF. A cost - utility analysis of prolonged - release tacrolimus relative to immediate - release tacrolimus and ciclosporin in liver transplant recipients in the UK [J]. Journal of Medical Economics, 2016, 19(10): 995 - 1002.
- [3] 韩宝峰,朱志军,沈素,等. 肝移植受者免疫抑制药应用的药物经济学研究系统评价[J]. 药物流行病学杂志,2021,30(4):260-265.
- [4] 刘国恩,胡善联,吴久鸿,等. 中国药物经济学评价指南(2020)[M]. 北京:中国市场出版社,2020:20-30.
- [5] 国家统计局. 中国统计年鉴(2022)[EB/OL]. [2023-10-02]. <https://www.stats.gov.cn/sj/ndsj/2022/indexch.htm>.
- [6] TENGS TO, WALLACE A. One thousand health - related quality - of - life estimates[J]. Med Care,2000,38(6):583-637.
- [7] 栗光明,郑树森,刘永锋,等. 他克莫司胶囊和缓释胶囊预防肝移植急性排斥反应的效果和安全性[J]. 中华器官移植杂志,2011,32(4):217-220.
- [8] TRUNECKA P, BOILLOT O, SEEHOFER D, et al. Once - daily prolonged - release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice - daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation[J]. Am J Transplant,2010,10(10):2313-2323.
- [9] ADAM R, KARAM V, DELVART V, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged - release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry[J]. Am J Transplant,2015,15(5):1267-1282.
- [10] 国家统计局. 中华人民共和国2022年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2023-02-28)[2023-10-05]. [https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228\\_1919011.html](https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html).
- [11] MUDUMA G, ODEYEMI I, POLLOCK RF. Evaluating the Cost - Effectiveness of Prolonged - Release Tacrolimus Relative to Immediate - Release Tacrolimus in Liver Transplant Patients Based on Data from Routine Clinical Practice[J]. Drugs Real World Outcomes,2016,3(1):61-68.
- [12] EBERLIN M, OTTO G, KRAMER I. Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice - daily to a once - daily tacrolimus - based immunosuppressive regimen[J]. Transplant Proc,2013,45(6):2314-2320.
- [13] FISCHER L, TRUNECKA P, GRIDELLI B, et al. Pharmacokinetics for once - daily versus twice - daily tacrolimus formulations in de novo liver transplantation: a randomized, open - label trial[J]. Liver Transpl,2011,17(2):167-177.
- [14] HELMUTH ME, LIU Q, TURENNE MN, et al. Secular Trends in the Cost of Immunosuppressants after Solid Organ Transplantation in the United States [J]. Clin J Am Soc Nephrol,2019,14(3):421-430.

(收稿日期:2023-11-06;修回日期:2024-06-19)