

两种剂型卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的成本-效用对比分析*

屈思元^①, 刘立^②, 关鑫磊^②, 宋红萍^{①②}

摘要 目的: 从我国医疗卫生系统角度出发, 评价卡巴拉汀胶囊剂对比卡巴拉汀透皮贴剂治疗阿尔茨海默病的经济性。方法: 构建马尔可夫模型, 模拟患者终身的质量调整生命年和增量成本-效用比, 并进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析进一步检验模型结果的正确性和稳定性。结果: 基础分析结果显示透皮贴剂组患者比胶囊剂组多获得1.10个QALYs的同时, 少花费79 758.79元, 增量成本-效用比为-72 507.99元/QALY, 为绝对优势方案; 单因素敏感性分析显示对模型最敏感的3个因素分别是胶囊剂每周期成本、贴现率及重度状态效用值; 概率敏感性分析显示无论意愿支付值多大, 透皮贴剂组始终更具成本效用优势。结论: 卡巴拉汀透皮贴剂相对于卡巴拉汀胶囊剂成本更低, 效用更高, 是更具经济性的优势方案。

关键词 阿尔茨海默病; 卡巴拉汀; 成本-效用分析

中图分类号 R1-9; [R956] **文献标志码** A **文章编号** 1003-0743(2023)03-0059-05

Comparative Cost-utility Analysis of Two Dosage Forms of Rivastigmine in the Treatment of Alzheimer's Disease/QU Si-yuan, LIU Li, GUAN Xin-lei, et al./Chinese Health Economics, 2023,42(3):59-63

Abstract Objective: To evaluate the economic efficiency of rivastigmine capsule versus rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease (AD) from the perspective of Chinese medical and health system. **Methods:** Markov model was constructed to simulate the lifetime quality adjusted life years (QALYs) and incremental cost-utility ratio (ICUR), and one-way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were conducted to further test the correctness and stability of the model results. **Results:** The results of basic analysis showed that patients in the transdermal patch group gained 1.10 QALYs more than those in the capsule group while spending 79 758.79 yuan less, with an ICUR of -72 507.99 yuan/QALY, which was the absolute advantage scheme. The one-way sensitivity analysis showed that these three most sensitive factors to the model were the cost per cycle of capsules, the discount rate and the utility value of the severe state. The probability sensitivity analysis showed that transdermal patch group consistently had a cost-effectiveness advantage regardless of the willingness to pay value. **Conclusion:** Compared with rivastigmine capsule, rivastigmine transdermal patch has lower cost and higher utility, which is a more economical and advantageous scheme.

Keywords Alzheimer's disease; rivastigmine; cost-utility analysis

First-author's address School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, 430065, China

Corresponding author GUAN Xin-lei, E-mail: xinleiguan@163.com; SONG Hong-ping, E-mail: songhongping@126.com.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种缓慢进展的神经退行性疾病, 其特征是淀粉样 β 蛋白积累和tau蛋白的过度磷酸化, 导致认知功能混乱、记忆缺失等, 在痴呆患者中有超过半数的人患有AD, 其占比较高^[1]。随着全球人口老龄化程度的加重, 估计到2050年AD患者人数将增至1.52亿^[2-3], 而我国AD患者约占全世界人数的25%^[4]。有研究提示AD患者照护负担重于癌症和精神分裂症患者, AD患者年均医疗费用约为非AD患者的3.3倍^[5], 我国每年治疗AD患者的直接

费用和间接费用合计高达10 000多亿元^[6]。

卡巴拉汀是现在国内外治疗AD的主流药物之一^[7], 其作为一种选择性较高的胆碱酯酶抑制剂 (Cholinesterase inhibitors, ChEIs), 具有双重抑制作用^[8], 它不但能够抑制AD患者脑中的乙酰胆碱酯酶, 还能选择性地抑制脑中的丁酰胆碱酯酶。卡巴拉汀主要有胶囊剂和透皮贴剂两种剂型。卡巴拉汀胶囊剂于2008年在我国上市, 透皮贴剂于2019年在我国上市^[8], 通用名为利斯的明透皮贴剂。《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》对两种剂型的推荐剂量分别为12 mg/d和9.5 mg/d^[9]。

本研究前期通过不良反应信号挖掘等研究方法对比了两种制剂的不良反应情况^[10-11], 结合相关临床试验发现透皮贴剂的不良反应更少, 耐受性更好^[12-14]。此外, 卡巴拉汀两种剂型的价格差异较大, 对其进行成本-效用对比分析, 有助于AD临床用药的筛选。目前尚无文献评估卡巴拉汀胶囊剂和透皮贴剂的经济学差异, 故本研究通过构建马尔可夫模型, 对卡巴拉汀胶

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81803503); 湖北省自然科学基金项目 (2019CFB244); 武汉市卫生健康委科研项目 (WX18Z25)。

① 湖北中医药大学药学院 武汉 430065

② 武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院药学部 武汉 430033

作者简介: 屈思元 (1997—), 女, 硕士在读; 研究方向: 药剂学、医院药学; E-mail: qusiyuan2567@163.com。

通信作者: 关鑫磊, E-mail: xinleiguan@163.com; 宋红萍, E-mail: songhongping@126.com。

囊剂和透皮贴剂的成本-效用进行对比分析，从我国医疗卫生角度评估两种不同剂型的卡巴拉汀的药物经济性，为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 对象与方法

研究对象入选标准与治疗措施来源于1项开展于我国25个研究中心的临床试验^[12]。该试验共601例患者接受筛查，将其中501例随机分为透皮贴剂组（n=248）和胶囊剂组（n=253），最后透皮贴剂组197例和胶囊剂组193例患者完成了研究。患者基线特征见表1。胶囊剂组患者口服卡巴拉汀胶囊12 mg/d；透皮贴剂组应用卡巴拉汀贴片9.5 mg/d。

1.2 研究角度

研究角度主要包括全社会角度、医疗卫生体系角度、医疗保障支付方角度、医疗机构角度以及患者角度等^[5]。本研究从医疗卫生系统角度出发，主要考察卡巴拉汀胶囊剂和透皮贴剂治疗AD患者所带来的卫生资源消耗以及给患者带来的健康收益。

1.3 模型结构

参考AD相关药物经济学文献^[16-20]，采用马尔可夫模型进行成本-效用分析。AD是一种进展性神经退行性疾病，病程跨度较长，根据认知能力和身体机能的恶化程度可以将AD进程划分为3个阶段：轻度AD阶段、中度AD阶段和重度AD阶段。故在马尔可夫模型中设置4种状态：轻度状态、中度状态、重度状态以及死亡状态，构建马尔可夫模型骨架，AD治疗的病程发展见图1。本研究采用TreeAge Pro 2022软件进行马尔可夫模型队列模拟，参考相关经济学分析^[21-22]，模型循环周期设为1年，研究设定模拟时限为患者终身，即模拟至模型中所有患者死亡^[23]。比较透皮贴剂组和胶囊剂组的累计成本以及质量调整生命年（Quality-adjusted life years, QALYs）差异，计算增量成本-效用比（Incremental cost-utility ratio, ICUR），将其与意愿支付值（Willingness-to-pay, WTP）做比较，本研究以2021年中国人均GDP（80 976.00元）^[24]的3倍作为意愿支付阈值，即WTP阈值为242 928.00元/QALY。根据《中国药物经济学评价指南（2020）》推荐，对成本和健康产出均采用5%的贴现率，并行半循环矫正。

1.4 成本和效用参数

本研究从我国医疗卫生系统角度出发，成本仅考虑直接医疗成本。死亡状态直接医疗成本具体包括药

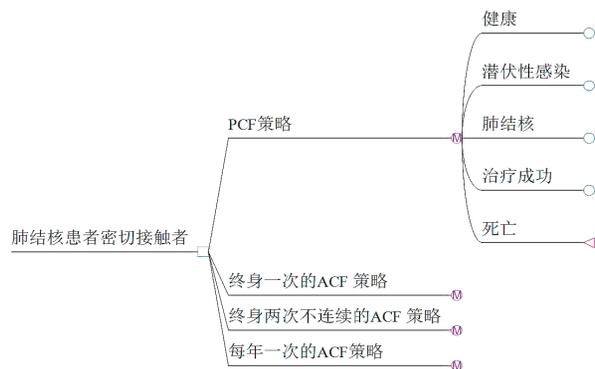


图1 马尔可夫状态转换模型

品费、检查费、治疗费、手术费、床位费、医疗材料费等^[17]。卡巴拉汀两种剂型的药品价格均来源于全国各省份药品集中招标采购官网，本研究收集了近3年各省份的卡巴拉汀胶囊剂和透皮贴剂的省级招标采购的中标价，将3年中标价的均值作为药品价格，根据药品价格、用药剂量和用药时间计算得到卡巴拉汀两种剂型每周药品成本。其他非药物成本参考已发表的相关文献^[17]，各状态的效用值参考我国1篇已发表的AD相关的经济学文献^[22]，具体见表2。

1.5 转移概率

该临床试验中没有划分患者状态，无法统计各状态下患者人数，从而得到转移概率，故检索中国知网数据库、重庆维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science等数据库，检索时限至2022年6月。转移概率参考1篇已公开发表的文献^[21]，取值范围见表3。

1.6 不确定性分析

采用单因素敏感性分析（Deterministic sensitivity analysis, DSA）和概率敏感性分析（Probabilistic sensitivity analysis, PSA）评价模型结果的稳定性以及各参数的不确定性。单因素敏感性分析中数值变动范围的选取是依据文献中报告的参数估计值的95%置信区间、最大值和最小值，或者同类研究中参数估计的高值和低值^[25]。本研究药物成本、效用值和转移概率参数根据计算得到的95%的置信区间，设置参数上下限值，其他成本参数参考其他文献中的最大值和最小值^[17]。贴现率的取值范围为0%~8%，结果以旋风图的形式呈现。概率敏感性分析中成本设置为Gamma分

表1 患者基线特征

分组	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (人)		AD发作持续时间 ($\bar{x}\pm s$,年)	患者生存状况 (人)			MMSE ($\bar{x}\pm s$,分)	AChEI曾使用者 (人)
		男	女		独居	和其他人一起生活	辅助生活		
透皮贴剂组	70.40±8.02	108	140	1.30±2.27	2	245	1	16.00±3.46	63
胶囊剂组	69.80±8.20	114	139	1.10±1.59	3	249	1	16.60±3.08	50

注：MMSE为简易智能精神状态量表评分。

表2 模型成本参数

参数	均值 (元)	上限 (元)	下限 (元)	分布情况
胶囊剂每周期成本	13 742.83	18 068.57	9 417.10	Gamma
透皮贴剂每周期成本	3 574.80	3 578.30	3 571.31	Gamma
检查费	538.70	646.44	430.96	Gamma
治疗费	427.50	513.00	342.00	Gamma
手术费	16.90	20.28	13.52	Gamma
床位费	185.00	222.00	148.00	Gamma
医疗材料费	362.70	435.24	290.16	Gamma
其他费用	22.30	26.76	17.84	Gamma
轻度状态效用值	0.68	0.82	0.54	Beta
中度状态效用值	0.54	0.68	0.40	Beta
重度状态效用值	0.37	0.56	0.18	Beta

表3 各方案转移概率及来源

状态	卡巴拉汀胶囊剂	卡巴拉汀贴剂	分布情况
轻度到中度	0.103	0.103	Beta
轻度到重度	0.019	0.019	Beta
轻度到死亡	0.004	0.002	Beta
中度到轻度	0.052	0.097	Beta
中度到重度	0.250	0.250	Beta
中度到死亡	0.079	0.033	Beta
重度到死亡	0.258	0.109	Beta

布, 转移概率和健康效用值设置为Beta分布, 采用蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析, 重复抽样1 000次, 并绘制增量成本-效用散点图。

2 分析结果

2.1 基础分析结果

马尔可夫模型队列模拟结果显示, 胶囊剂组总费用为139 047.59元, 透皮贴剂组总费用为59 288.80

元。效用方面, 胶囊剂组累计获得5.46 QALYs, 透皮贴剂组累计获得6.56 QALYs。胶囊剂组和透皮贴剂组成本-效用比分别为25 466.59和9 037.93元/QALY。透皮贴剂组相比于胶囊剂组增量成本为-79 758.79元, 增量效用为1.10 QALYs, ICUR为-75 507.99元/QALY, 说明随着成本的减少, 效用却在增加, 该方案为绝对优势。透皮贴剂组是成本更低且效用更高的优势方案。

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析。本研究将成本、转移概率、效用值和贴现率纳入单因素敏感性分析, 结果以旋风图的形式呈现, 见图2。单因素敏感性分析结果显示, 对马尔可夫模型结果影响最大的3个因素是胶囊剂每周期成本、贴现率以及重度状态效用值, 但这些参数变化均未改变ICUR<WTP (WTP=242 928元)的结果, 表明上述成本-效用分析结果是稳健的。

2.2.2 概率敏感性分析。对马尔可夫模型中的各个参

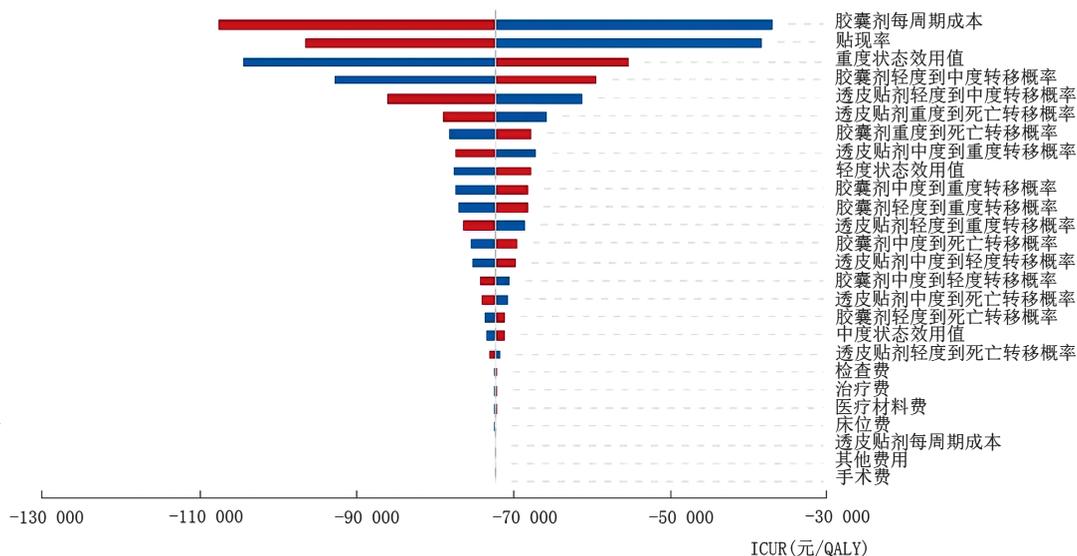


图2 单因素敏感性分析旋风图

数设置合适的分布，采用蒙特卡洛模拟的方法模拟1 000次后得到增量成本-效用散点图，结果见图3。增量成本-效用散点图中大部分散点位于支付阈值标准线之下（WTP=242 928元），蒙特卡洛模拟结果表明透皮贴剂组的治疗方案更具优势的可能性有98.50%。由成本-效用可接受曲线可知，在不同的WTP下，透皮贴剂组经济性更具优势的可能性始终大于胶囊剂组。

3 讨论

目前，我国AD的发病率逐年上升^[26]，AD治疗的社会经济压力也越来越大。为了探讨更具经济性和有效性的AD治疗方法，本研究从医疗卫生系统角度出发，构建马尔可夫模型，比较卡巴拉汀两种不同剂型在经济性差异。结果显示，终身模拟后，透皮贴剂组无论在成本还是效用方面都优于胶囊剂组，单因素敏感性分析和概率敏感性分析结果与上述结论一致，表明了成本-效用分析结果的稳健。

本研究存在一定的局限性。首先，在AD治疗过程中，患者认知功能损伤需要特别照顾^[27]，AD治疗费用中间接成本占比较大^[28]。但因相关资料较少，本研究没有从社会角度考察其经济学差异，未能将间接成本纳入分析。其次，胶囊剂组和透皮贴剂组，各健康状态间的转移概率是由美国阿尔茨海默病协调中心数据库数据计算得来，可能与我国人群间的转移概率存在差异。最后，本研究是从经济性出发，探究卡巴拉汀两种剂型的差异，忽略了卡巴拉汀透皮贴剂的剂型优

势^[29]，卡巴拉汀透皮贴剂使用方便，能够有效减少给药次数，降低副作用，提高患者的顺应性和减轻护理人员的负担^[30-31]。未来应进一步开展相关研究，为临床药物选择提供依据。

参 考 文 献

- [1] 唐毅. 阿尔茨海默病中国负担及非药物治疗[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019,33(6):403-404.
- [2] HODSON R. Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018,559(7715): S1.
- [3] SHUKLA M, GOVITRAPONG P, BOONTEM P, et al. Mechanisms of melatonin in alleviating Alzheimer's disease[J]. Curr neuropharmacol, 2017,15(7):1010-1031.
- [4] 贾建平, 王荫华, 张朝东, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆诊断流程[J]. 中华医学杂志, 2011,91(9):577-581.
- [5] PAPASTAVROU E, CHARALAMBOUS A, TSANGARI H, et al. The burdensome and depressive experience of caring: what cancer, schizophrenia, and Alzheimer's disease caregivers have in common[J]. Cancer nurs, 2012,35(3):187-194.
- [6] 唐毅. 阿尔茨海默病中国负担及非药物治疗: 2019年全国老年痴呆与认知障碍相关疾病学术大会[C]. 贵州: 贵阳, 2019.
- [7] 李建平, 任汝静, 王刚. 阿尔茨海默病的临床诊治进展[J]. 诊断学理论与实践, 2022,21(1):18-21.
- [8] 姜睿琦, 赵志刚. 痴呆治疗药物的选择及进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2022,20(1):30-36.
- [9] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志, 2021,40(3):269-283.
- [10] 屈思元, 刘立, 关鑫磊, 等. 基于FAERS数据库的两种剂型

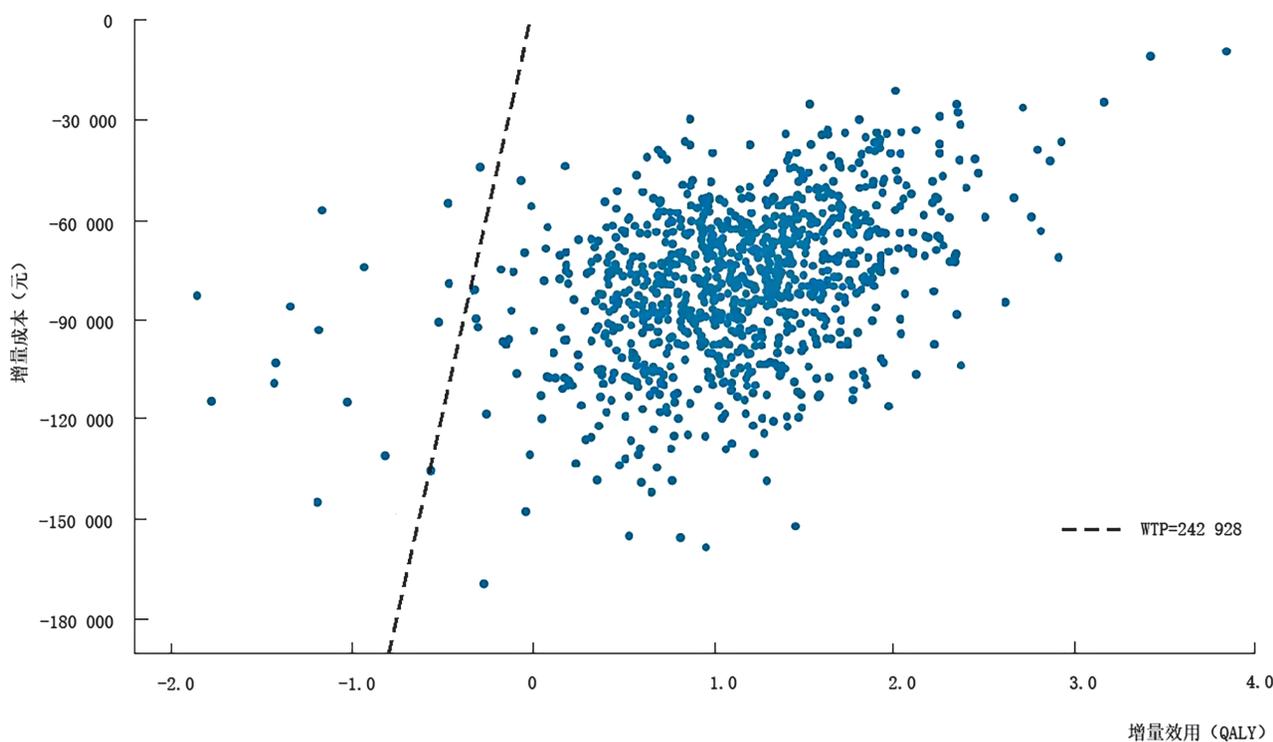


图3 增量成本-效用散点图

- 卡巴拉汀风险信号数据挖掘与比较[J]. 药物流行病学杂志, 2022,31(7):463-468.
- [11] 邹会林, 陈欣悦, 刘立, 等. 3种胆碱酯酶抑制剂上市后不良反应信号的数据挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2021,30(3):192-196.
- [12] ZHANG Z X, HONG Z, WANG Y P, et al. Rivastigmine patch in Chinese patients with probable Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind parallel-group study comparing rivastigmine patch (9.5 mg/24 h) with capsule (6 mg Twice Daily)[J]. CNS neurosci ther, 2016,22(6): 488-496.
- [13] GROSSBERG G T, SADOWSKY C, OLIN J T. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease[J]. Int j clin pract, 2010,64(5):651-660.
- [14] KURZ A, FARLOW M, LEFEVRE G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review[J]. Int j clin pract, 2009,63(5):799-805.
- [15] 王李婷, 彭六保, 彭焱, 等. 2020年版和2011年版中国药物经济学评价指南比较分析[J]. 中国药物经济学, 2021,16(3):5-8.
- [16] JIA J, WEI C, CHEN S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. Alzheimers Dement, 2018,14(4):483-491.
- [17] 王雅楠, 肖敦明, 官海静, 等. 利斯的明透皮贴剂在阿尔茨海默病治疗中的成本效果分析[J]. 中国医疗保险, 2018(7):57-62.
- [18] DA S L, VIANNA C, MOSEGUI G, et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil[J]. Braz j psychiatry, 2019,41(3):218-224.
- [19] WINBLAD B, CUMMINGS J, ANDREASEN N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease rivastigmine patch versus capsule[J]. Int j geriatr psychiatry, 2007,22(5):456-467.
- [20] KONGPAKWATTANA K, CHAIYAKUNAPRUK N. Application of discrete-event simulation in health technology assessment: a cost-effectiveness analysis of alzheimer's disease treatment using real-world evidence in Thailand[J]. Value health, 2020,23(6):710-718.
- [21] YUNUSA I, ALSAHLI S, RANE A, et al. Comparative value of cholinesterase inhibitors and memantine in persons with moderate-to-severe Alzheimer's disease in the United States: a cost-effectiveness analysis1[J]. Journal of Alzheimer's disease reports, 2021,5(1):705-713.
- [22] YANG K C, CHEN H H. Probabilistic cost-effectiveness analysis of vaccination for mild or moderate Alzheimer's disease[J]. Curr alzheimer res, 2016,13(7):809-816.
- [23] 刘佳, 蒋亚文, 倪惟一, 等. 抗VEGF类药物与传统激光疗法用于治疗糖尿病性黄斑水肿的药物经济学评价[J]. 中国药理学杂志, 2020,55(5):402-407.
- [24] 陈洁. 2021年我国人均GDP突破8万元 超世界平均水平[N]. 21世纪经济报道, 2022-03-01(006).
- [25] 沈瑛莹. 瑞舒伐他汀在心血管疾病一级预防的药物经济学评价[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [26] 张静雅, 鲁永博, 李浩然, 等. 中国居民1990—2019年老年痴呆症疾病负担年龄—时期—队列分析及预测[J]. 中国公共卫生, 2022,38(5):523-528.
- [27] PUDELEWICZ A, TALARSKA D, B A CZYK G. Burden of caregivers of patients with Alzheimer's disease[J]. Scand j caring sci, 2019,33(2):336-341.
- [28] 黄丽, 徐英. 阿尔兹海默病患者经济负担的研究进展[J]. 成都医学院学报, 2021,16(6):805-808.
- [29] YATAWARA C, ZAILAN F Z, CHUA E V, et al. The efficacy of transdermal rivastigmine in mild to moderate Alzheimer's disease with concomitant small vessel cerebrovascular disease: Findings from An Open-Label Study[J]. clin interv aging, 2021,16(2):301-309.
- [30] 贾建平, 陈生弟, 郭起浩, 等. 利斯的明透皮贴剂治疗阿尔茨海默病若干问题解析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(1): 9-4.
- [31] 陈亚楠. 卡巴拉汀透皮贴剂的研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2020.

[收稿日期: 2022-12-25] (编辑: 高非)

(◀◀上接第49页◀◀)

山东大学, 2020.

- [10] 赵希畅, 张泉, 陈盼盼, 等. 用作业成本法测算上海浦东新区基本公共卫生服务项目成本[J]. 公共卫生与预防医学, 2015,26(5):58-60.
- [11] 汪瓚, 敖琴, 刘军安, 等. 社区基本公共卫生服务项目成本测算研究进展[J]. 中国卫生政策研究, 2017,10(10):42-48.
- [12] 林长云. 我国政府卫生资金投入空间分布及公平性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [13] 何含兵. 贫困地区农村卫生室公共购买筹资机制及政策研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [14] 汪瓚. 珠海市基本公共卫生服务项目成本测算及补偿政策研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [15] 胡明晖. 国家基本公共卫生服务项目资金管理和使用存在的问题及对策分析[J]. 中国卫生经济, 2016,35(2):90-91.
- [16] 习近平. 高举中国特色社会主义伟大旗帜为全面建设社会主义现代化国家而团结奋斗——在中国共产党第二十次全国代表大会上的报告[R/OL]. (2022-10-25)[2022-12-30]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-10/25/content_5721685.htm.
- [17] 王相启. 我国政府卫生支出的经济社会三大效应研究[D]. 北京: 中国财政科学研究院, 2018.

[收稿日期: 2023-01-03] (编辑: 张红丽)