

基于决策树模型的强骨胶囊联合阿仑膦酸钠片治疗原发性骨质疏松症的药物经济学研究[△]

崔鑫^{1*}, 韩晟², 李薇², 孙春全³, 石丰豪², 姜俊杰^{1#1}, 谢雁鸣^{1#2} (1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 3. 清华大学玉泉医院治未病科, 北京 100049)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0588-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.018



摘要 目的:评价强骨胶囊(QC)治疗原发性骨质疏松症(POP)的经济性,以期为卫生医疗资源的合理配置提供参考依据。方法:采用TreeAge Pro软件,对QC+阿仑膦酸钠片(AST)对比单纯使用AST干预POP进行成本-效果分析,成本参数源自米内网数据库和相关文献;同时,根据一项临床研究得出的视觉模拟法(VAS)评分对两种治疗方案短期内的经济性进行评价,模型模拟的干预时间为6个月。通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析对本研究结果的稳健性进行验证。结果:基础分析结果显示,QC+AST组治疗方案的增量成本-效果比为1 982.69元/分,即相比于单纯使用AST,POP患者使用QC+AST每多降低1分VAS评分需多花费1 982.69元;当患者的个人支付意愿阈值>1 982.69元时,QC+AST组治疗方案具有经济性的概率高于AST组。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性,QC+AST组的临床疗效、药品单价和患者用药依从性对研究结果有一定影响,当患者的个人支付意愿阈值>1 400元时,具有更高经济性概率的干预方案与基础分析结果一致。结论:当个人支付意愿阈值>1 400元时,POP患者选用QC+AST治疗改善疼痛症状比单纯使用AST更具有经济性。

关键词 强骨胶囊; 药物经济学评价; 骨质疏松; 成本-效果分析; 阿仑膦酸钠片

Pharmacoeconomic Study of Qianggu Capsules Combined with Alendronate Sodium Tablets in the Treatment of Primary Osteoporosis Based on Decision Tree Model[△]

CUI Xin¹, HAN Sheng², LI Wei², SUN Chunquan³, SHI Fenghao², JIANG Junjie¹, XIE Yanming¹ (1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Prevention and Treatment, Yuquan Hospital of Tsinghua University, Beijing 100049, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economy of Qianggu capsules (QC) in the treatment of primary osteoporosis (POP), so as to provide reference for the rational allocation of medical medication resources. **METHODS:** TreeAge Pro software was used to analyze the cost-effectiveness of QC + Alendronate sodium tablets (AST) vs. AST on POP. The cost parameters were obtained from the Menet database and related literature. Meanwhile, the short-term economic efficiency of two treatment was evaluated according to the decrease in visual analogue method (VAS) score obtained from the clinical study, and the intervention time simulated by the model was 6 months. The robustness of this study was verified by single factor sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **RESULTS:** The results of basic analysis showed that the incremental cost-effectiveness ratio of QC+AST group was 1 982.69 yuan/point, that is, compared with AST alone, the use of QC+AST for POP patients would cost 1 982.69 yuan more for each additional 1 point of VAS score reduction. When the patients' personal willingness to pay threshold was higher than 1 982.69 yuan, the probability of QC+AST group being economic was higher than that of AST group. The results of sensitivity analysis verified the robustness of the results of the basic analysis. The clinical efficacy, price of QC and medication compliance of the patient in QC+AST group had a certain impact on the results of the study. When the patients' personal willingness to pay threshold was more than 1 400 yuan, the intervention

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2018YFC1707400)

* 博士研究生。研究方向:中医临床评价方法学研究。E-mail: xinrobertcm@hotmail.com

通信作者 1: 博士, 副研究员。研究方向: 中药上市后临床再评价。E-mail: 18910206360@163.com

通信作者 2: 首席研究员, 博士生导师。研究方向: 中医临床评价方法学研究。E-mail: ktzu2018@163.com

regimen with higher economic probability was consistent with the results of the basic analysis. **CONCLUSIONS:** When the individual willing to pay threshold is more than 1 400 *yuan*, it is more economical for POP patients to use QC+AST to improve pain symptoms than AST alone.

KEYWORDS Qianggu capsules; Pharmacoeconomic evaluation; Osteoporosis; Cost-effectiveness analysis; Alendronate sodium tablets

原发性骨质疏松症 (primary osteoporosis, POP) 是一种全身性骨病, 临床特征主要表现为骨量减少, 骨的组织微结构失衡, 致使骨骼的脆性增加, 进而导致该类患者更易骨折^[1]。POP 与年龄增长有关, 虽可见于任何年龄的患者, 但绝经后的女性和 >50 岁的男性患者在临床上更为多见^[2]。有流行病学研究结果显示, POP 在我国老年人群 (>60 岁) 中的总体患病率达 36%。同时, 由于雌激素水平的影响, 绝经期女性的 POP 发病率明显高于男性; 男性的 POP 发病率为 23%, 女性的 POP 发病率达 49%^[3]。到 2050 年, 我国 POP 和骨质流失、骨量减低的患病人数预计将增至 5.333 亿^[4]。另外, 骨骼缺乏维生素 D 和钙、骨质量差、容易跌倒等生理和社会因素致使老年人会有更高的病死率及骨折的风险。随着人口老龄化的形势日益严峻, 我国 POP 患者数量还将持续增长。因此, 应及早制定安全、高效且经济的干预方案, 以改善 POP 患者的日常生活质量, 减轻患者和社会的经济负担^[5]。强骨胶囊 (Qianggu capsule, QC) 是治疗 POP 及骨量减少的单一植物提取物 (骨碎补) 类国家重点新产品, 研发人员根据多年临床经验, 经特殊工艺提取其有效部位制成。QC 具有补肾、壮骨、强筋、活血和止痛的功效, 在临床上可以用于 POP、骨关节炎等疾病的治疗^[6-7]。QC 为临床指南推荐的中成药^[8-9]。前期已完成多项相关研究, 因此, 其有效性、安全性已有相关证据支持^[10-13]。但目前相关研究中尚缺乏对 QC 的经济学评价, 因此, 本研究基于 1 项公开发表的随机对照临床研究^[14] 来评价 QC 干预 POP 的经济性, 明确 QC 的内在优势及其经济价值, 以期对医疗卫生资源的合理配置、临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究角度

本研究的评价视角为卫生体系视角, 成本主要涵盖直接医疗成本 (DMC)。

1.2 研究对象

研究对象为我国 POP 患者, 源于该项公开发表的随机对照临床研究^[14]。患者的诊断标准主要根据《原发性骨质疏松症诊治指南 (2011 年)》^[15] 制定。

1.3 干预措施

QC+AST 组: QC+阿仑膦酸钠片 (alendronate sodium tablet, AST) 治疗; 对照组: 单纯使用 AST 治疗。

1.4 模型结构

本研究采用决策树模型对 QC+AST vs. AST 干预 POP 进行成本-效果分析, 决策树分支按照本研究的干预措施分为 QC+AST 和 AST 共 2 支。将患者的初始用药时间设定为模型的起点, 将患者的停药时间设定为模型运行的终点, 模型模拟的干预时间为 6 个月。

1.5 成本参数

根据文献^[14], 本研究中两组治疗方案的安全性较好, 联

合用药并未增加患者的不良反应发生风险, 两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 因此, 本研究未纳入处理不良反应的衍生成本。

1.5.1 药品成本: 两组干预方案的成本差异主要为 QC 的药品费用。QC 的药品价格及其波动变化值从米内网数据库获得。用药剂量参照治疗后视觉模拟法 (VAS) 评分来源的临床研究^[14] 进行设定, 即 1 日 3 次, 1 次 1 粒, 连续用药 6 个月。QC 药品成本信息见表 1。

表 1 QC 药品成本信息

Tab 1 Drug cost information for QC

指标	最小值	基础值	最大值	参数来源
QC 单价/(元/粒)	1.75	2.46	4.33	米内网数据库
日费用/元	5.25	7.38	12.99	
6 个月总费用/元	945.00	1 328.40	2 338.20	

1.5.2 不同干预措施的 DMC: 本研究的评价角度选定为卫生体系角度, 因此, 纳入考量的医疗成本主要涵盖 POP 患者在诊疗过程中的 DMC。两组患者的 DMC 主要为 POP 的检查成本及用药成本。对照组药品 AST 的成本数据来源于米内网 (平均单价为 13.38 元/片, 按照文献^[14] 的用法, 1 次 70 mg, 1 周 1 次, 服用 6 个月 (26 次), 疗程费用为 347.88 元)。同时, 本研究的检查成本以 2022 年中国中医科学院望京医院骨密度检查费用为例, 两组患者的 DMC 见表 2。

表 2 不同干预措施的 DMC

Tab 2 DMC of different interventions

成本	QC+AST 组/元	对照组/元	参数来源
检查成本	120.00	120.00	2022 年北京三甲医院双光子 X 线骨密度检查费用
药品成本	1 676.28	347.88	
合计	1 796.28	467.88	

1.6 效果参数

本研究的效果参数来源于公开发表的 1 项随机对照临床研究^[14], 以治疗后两组患者的 VAS 评分作为效果参数, 见表 3。采用 VAS 评定疼痛程度, 通过计算患者治疗前后活动痛和静止痛的 VAS 评分的平均值评估疼痛改善程度。

表 3 各干预措施的效果参数

Tab 3 Effect parameters of each intervention

组别	最小值/分	基础值/分	最大值/分	参数来源
QC+AST 组	7.73	8.14	8.55	文献 ^[14]
对照组	7.10	7.47	7.84	

1.7 贴现率

本研究的临床干预周期为 6 个月, 模型模拟的成本和效果周期 <1 年。因此, 根据指南规定, 不对本研究的效果和成本参数进行贴现^[16]。

1.8 分析方法

基于 TreeAge Pro 2018.2.1 软件, 本研究构建了 POP 治疗方案的决策树模型, 通过对两组干预方案进行成本-效果分析, 比较两种用药方案的经济性。通过增量成本-效果比 (ICER)

来展示基础分析的结果。同时,通过敏感性分析对基础分析结果的稳健性进行验证,将患者用药依从性、QC 的药品单价、对照组的 治疗成本、两组效果参数、患者服药时间(d)作为敏感性参数进行分析;参考概率敏感性分析的患者个人支付意愿(willingness to pay, WTP),对 WTP 阈值进行设定,并据此比较两组干预方案的经济性。本研究中,患者服药时间(d)、对照组的 治疗成本的参数变化区间使用基础值 $\pm 10\%$ 进行设定,两组干预方案的 POP 临床疗效(VAS 评分)参数变化区间以基础值 $\pm 5\%$ 进行设定。敏感性分析参数设定见表 4。

表 4 敏感性分析参数设定

Tab 4 Setting of sensitivity analysis of each parameter

参数	最小值	基础值	最大值	分布
QC 单价/(元/粒)	1.75	2.46	4.33	Gamma
患者用药依从性/粒	2	3	3	Uniform
患者服药时间/d	162	180	198	Uniform
对照组治疗成本/元	421.09	467.88	514.67	Gamma
QC+AST 组效果参数/分	7.73	8.14	8.55	Beta
对照组效果参数/分	7.10	7.47	7.84	Beta

2 结果

2.1 基础分析结果

成本-效果分析结果显示, QC+AST 组的医疗成本比对照组高,但其健康产出同样高于对照组,两组方案的 ICER 为 1 982.69 元/分,即相比于对照组,使用 QC+AST 治疗 POP 患者每多降低 1 分 VAS 评分需多花费 1 982.69 元,见表 5。当患者的 WTP 阈值 $>1 982.69$ 元时, QC+AST 方案在改善 POP 患者疼痛方面的经济性优于单纯使用 AST。

表 5 成本-效果分析结果

Tab 5 Results of cost-effectiveness analysis

组别	成本/元	效果/分	增量成本/元	增量效果/分	ICER/(元/分)
QC+AST 组	1 796.28	8.14	1 328.40	0.67	1 982.69
对照组	467.88	7.47			

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析: 旋风图显示, QC+AST 组的临床疗效对研究结果影响最大;同时, QC 药品单价、患者用药依从性、患者服药时间(d)对结果也有一定影响;其余参数对基础分析结果无明显影响,见图 1。

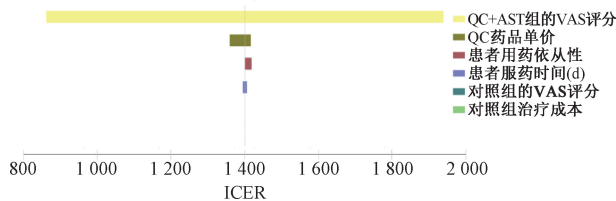


图 1 单因素敏感性分析结果

Fig 1 Results of single factor sensitivity analysis

2.2.2 概率敏感性分析: 将各参数的敏感性分析设定输入 TreeAge Pro 软件,并设定运行蒙特卡洛模拟 1 000 次,即可绘制成本-效果可接受曲线。本研究的 WTP 变化区间设定为 0~5 000 元,成本-效果可接受曲线见图 2。由图 2 可知,当患者的 WTP 阈值 $<1 400$ 元时,对照组干预方案具有经济性的概率更高($>50\%$);当患者的 WTP 阈值 $>1 400$ 元后,则 QC+AST 组干预方案具有经济性的概率更高。蒙特卡洛模拟结果验证了基础分析中 ICER 的稳健性。增量成本-效果散

点图显示,在 1 000 次蒙特卡洛模拟中,69.8% 的 ICER 的散点位于 WTP 线下方,因此,患者的 WTP 阈值 $>1 400$ 元时, QC+AST 组具有经济性的概率更高(始终 $>50\%$),同样验证了基础分析中 ICER 的稳健性,见图 3。

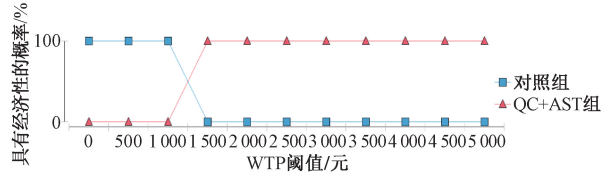


图 2 成本-效果可接受曲线

Fig 2 Cost-effectiveness acceptability curve

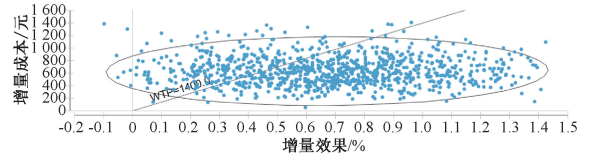


图 3 增量成本-效果散点图

Fig 3 Incremental cost-effectiveness scatter plot

3 讨论

与传统复方中成药相比, QC 在处方、工艺和质控水平方面具有较高的创新性,其活性成分明确,特征图谱有严格的质量控制^[17-18];其主要药理作用包括改善骨生物学特性(如促进成骨、抑制破骨和调节骨代谢)、止痛、抗炎和改善微循环等。临床应用 QC 能显著改善骨质疏松患者肾阳虚证候,如腰背疼痛、下肢抽筋、乏力畏寒等,尤其可以快速有效地缓解骨质疏松引起的骨痛症状;同时,其所含成分安全性良好,可长期服用,有利于降低远期骨折风险和死亡率^[19-21]。

本研究基于卫生体系角度,根据 1 项公开发表的随机对照临床研究构建了 QC+AST 对比单纯使用 AST 干预 POP 的决策树模型,比较 POP 患者选用两种治疗方案的经济性。结果显示,对 POP 患者用药干预 6 个月后, QC+AST 组的医疗成本较高,临床效果也更好, ICER 为 1 982.69 元,约为 2021 年我国人均可支配收入(35 128 元)的 5.64%^[22]。敏感性分析结果验证了基础分析中 ICER 的稳健性, QC+AST 组的临床疗效、QC 药品单价、患者用药依从性对研究结果有较大影响,当患者的 WTP 阈值 $>1 400$ 元时,具有更高经济性概率的干预方案同基础分析结果一致。因此,当患者的 WTP 阈值 $>1 400$ 元时, POP 患者选用 QC+AST 方案改善疼痛症状比单纯使用 AST 更具有经济性。

本研究中单因素敏感性分析的旋风图显示, QC+AST 组改善骨痛的临床疗效对研究结果影响最大,临床疗效数据的精准测量需要更多大样本、高质量的真实世界循证研究作为证据支撑,若同期收集成本数据还可以基于患者个体数据进行精准经济性评价,则可以更好地精准评价 QC 治疗 POP 患者不同证候的临床经济性、安全性和疗效。同时, QC 药品单价和患者用药依从性对研究结果也有一定影响。一方面,建议医保部门可以加强对药品价格的监管和提升重点疾病的医保覆盖率,促进医疗体系中卫生资源的合理配置与再配置;另一方面,临床也应加强 POP 患者用药的健康知识宣教,以提高患者用药依从性。

根据《中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021 年)》^[8],

多种中成药被广泛用于治疗 POP。有关中成药防治 POP 的 Meta 分析和相关临床研究结果显示,中成药对于改善 POP 患者的临床疗效,如腰背疼痛症状改善、骨密度提升、提高患者健康获益等方面有一定作用^[23]。药理药效学研究结果表明, QC 中的有效成分骨碎补总黄酮对动物的循环、神经和呼吸系统等无明显不良反应,具有提高大鼠性激素、促性腺激素水平和骨密度,改善骨生物力学指标及抗炎、止痛、改善微循环的作用;可以促进转化生长因子- β 1 的高表达,进而对 POP 大鼠的骨代谢产生正向调节作用^[13,24-26]。本研究结果显示, QC+AST 可以有效改善 POP 患者腰背疼痛症状和骨密度,但目前尚无 QC 有关的经济性评价研究报道。因此,开展本研究对评价 QC 的经济性有一定参考价值。

徐宏等^[14]的临床研究结果显示,单纯使用 QC 的患者与单纯使用 AST 的患者,其疼痛改善程度(VAS 评分)的差异无统计学意义($P>0.05$)。但是,AST 的药品说明书中显示其临床应用时不良反应较多,部分病例还会因不良反应加重而需住院治疗或延长住院时间。与单纯使用 QC 相比,单独服用 AST 的患者可能会增加更多不良反应处理成本,尤其 POP 的临床治疗往往需要长期用药。综上,患者长期服用 AST 可能比单纯使用 QC 带来更多服药后的临床安全性风险,产生的不良反应处理成本可能更多。因此,需要加强患者用药期间的安全性监测和风险控制措施。但上述结论仍需更多大样本、多中心、严格设计的真实世界循证研究来证实。

本研究中,骨痛改善情况(VAS 评分)的结局指标中纳入的原始研究样本量有限,数据外推性有待更多大样本、高质量的真实世界循证临床研究加以验证。此外,受限于数据的可获得性,一方面,本研究效果参数来源的文献未明确纳入受试人群是否为肾虚证患者,因此无法进行中医证候经济性的分层分析;另一方面,POP 属于慢性退行性疾病,随着疾病的进展可能会衍生更多的合并疾病或症状,给患者带来的疾病负担及由此带来的医疗成本基于本研究构建的模型尚不能计算。POP 的临床治疗更关注长期的疾病转归,骨折风险是非常重要的因素,本研究仅就患者骨痛改善情况进行了短期的成本-效果分析,经济性结论可能产生较大偏移。未来的研究仍有必要对 POP 患者治疗后的远期健康状态进行监测,并可以结合患者生活质量效用值和 Markov 模型进行远期干预的经济性评价,进而提高经济性评价结果的精确性和外推性。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [2] LOURES M A R, ZERBINI C A F, DANOWSKI J S, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men[J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57 Suppl 2: 497-514.
- [3] 李延红, 龚福太, 石耀武, 等. 原发性骨质疏松症中西医结合治疗现状及研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5): 690-694.
- [4] 胡军, 张华, 牟青. 骨质疏松症的流行病学趋势与防治进展[J]. 临床荟萃, 2011, 26(8): 729-731.
- [5] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.

- [6] HUANG A Y, XIONG Z C, LIU K K, et al. Identification of kaempferol as an OSX upregulator by network pharmacology-based analysis of qianggu Capsule for osteoporosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1011561.
- [7] 张琴. 强骨胶囊联合早期量化功能锻炼对老年膝关节骨性关节炎患者 NF- κ B 通路的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(10): 135-138.
- [8] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 393-404.
- [9] 宋徽江, 刘怀磊, 庄康璐. 基于原发性骨质疏松诊疗指南的社区骨质疏松防治路径开发研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(28): 3548-3554.
- [10] 李旭艳. 强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松的临床效果及安全性分析[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(7): 58-59.
- [11] 阳世贤, 邓芳文, 孙德贵, 等. 强骨胶囊联合常规抗骨质疏松药物治疗骨质疏松性骨折有效性的 Meta 分析[J]. 海峡药学, 2021, 33(6): 98-102.
- [12] 笪巍伟, 唐德志, 金镇雄, 等. 强骨胶囊对去势后小鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 中成药, 2020, 42(4): 1044-1047.
- [13] 章轶立, 魏戎, 谢雁鸣, 等. 骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠实验的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1700-1706.
- [14] 徐宏, 任德华, 梁柱, 等. 强骨胶囊合阿仑磷酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4): 503-504.
- [15] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [16] 王李婷, 彭六保, 彭焯, 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, 15.
- [17] 卢估, 李兆奎. 强骨胶囊的薄层色谱鉴别[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(5): 386.
- [18] 李兆奎, 李美琴, 王台芳, 等. RP-HPLC 法测定强骨胶囊中补骨脂素和异补骨脂素的含量[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(1): 61-62.
- [19] 谢俊大. 强骨胶囊临床应用概况[J]. 北京中医药, 2014, 33(10): 797-799.
- [20] 胡永红, 李丽春, 梁燕, 等. 中医药治疗肾虚型骨质疏松症研究进展[J]. 河北中医药学报, 2012, 27(4): 42-43.
- [21] 谢雁鸣, 崔天红, 高蕊, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(肾虚证)的临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 197.
- [22] 崔鑫, 韩晟, 刘岷, 等. 基于一项前瞻性真实世界队列研究的芪龙胶囊治疗缺血性脑卒中的成本-效果分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 3111-3117.
- [23] 张雯, 谢雁鸣. 强骨胶囊上市后临床应用文献分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(3): 313-315.
- [24] 胡咏新. 从衰老角度研究强骨胶囊干预老年性骨质疏松的疗效及机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [25] 李明贺, 王阳, 廖因因, 等. 药物干预下骨质疏松大鼠正畸牙移动中 TGF- β 1 表达的变化[J]. 上海口腔医学, 2017, 26(1): 17-20.
- [26] 黄圣良, 程玉兰, 马翰斐. 雷尼酸锶联合强骨胶囊对大鼠骨质疏松性骨折愈合影响的实验研究[J]. 中国医学创新, 2014, 11(15): 33-36, 37.

(收稿日期:2022-10-20 修回日期:2023-01-09)