维立西呱治疗射血分数降低的心力衰竭的药物经济学研究Δ

黎　风*,何　梅,母立峰,杨　明#(川北医学院附属医院药剂科,四川 南充　637000)

中图分类号　R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)15-1869-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.15

摘　要　目的　评估维立西呱联合标准治疗方案治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)的经济性。**方法**　基于VICTORIA临床试验和相关文献数据构建三状态(包括心力衰竭稳定、心力衰竭住院和死亡状态)Markov模型。模型循环周期为1个月,模拟时限为20年,贴现率为5%。采用1倍我国2021年人均国内生产总值(GDP)作为意愿支付(WTP)阈值,对维立西呱联合标准治疗方案治疗HFrEF的经济性进行成本-效用分析,以质量调整生命年(QALY)和增量成本-效果比(ICER)作为健康产出指标。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来验证基础分析结果的稳健性。**结果**　维立西呱联合标准治疗方案相较于标准治疗方案的ICER为444 341.95元/QALY,高于本研究的WTP阈值(80 976元/QALY)。单因素敏感性分析结果显示,两组患者的心血管死亡转移概率对模型的稳健性影响较大,但对基础分析结果影响不大。概率敏感性分析结果显示,在本研究的WTP阈值下,维立西呱联合标准治疗方案更具经济性的概率仅有2.6%。**结论**　与标准治疗方案相比,HFrEF患者使用维立西呱联合标准治疗方案不具有经济性。

关键词　维立西呱;心力衰竭;射血分数降低;成本-效用分析;Markov模型;药物经济学

Study on pharmacoeconomic evaluation of vericiguat in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction

LI Feng, HE Mei, MU Lifeng, YANG Ming (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of North Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of vericiguat combined with standard treatment in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **METHODS** Based on the results of the VICTORIA trial and related literature, a three-state (including stable state of heart failure, hospitalized state of heart failure and death state) Markov model was constructed. The cycle length was 1 month, the time horizon was 20 years, the discount rate was 5%, and one time China's per capita gross domestic product (GDP) in 2021 was the willing-to-pay (WTP) threshold. Cost-utility analysis was performed to evaluate the cost-effectiveness of vericiguat combined with standard treatment in the treatment of HFrEF. The output indicators included quality-adjusted life year (QALY) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The robustness of the results of the basic analysis was verified by one-way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. **RESULTS** The ICER of vericiguat combined with the standard treatment plan compared to the standard treatment plan alone was 444 341.95 yuan/QALY, which was more than WTP of this study (80 976 yuan/QALY). One-way sensitivity analyses showed that the probability of cardiovascular death in both groups was the main influencing parameter for the robustness of the model, but they had little influence on the results of the basic analysis. The probabilistic sensitivity analysis displayed that under the WTP threshold of this study, the possibility of vericiguat combined with the standard treatment plan being more cost-effective was 2.6%. **CONCLUSIONS** Compared with the standard treatment plan, vericiguat combined with the standard treatment plan is not cost-effective in patients with HFrEF.

KEYWORDS　vericiguat; heart failure; reduced ejection fraction; cost-utility analysis; Markov model; Pharmacoeconomics

心力衰竭(heart failure,HF)是一个威胁全球的公共卫生问题,在我国是导致65岁以上人群住院和死亡的主要原因[1-3]。其相关医疗费用约为54.2亿美元,约占总医疗费用的5.01%,其中住院费用占66%[4-5]。随着HF

Δ**基金项目**　南充市社会科学研究"十四五"规划2022年度项目(No.NC22C253)

＊**第一作者**　主管药师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学、药物经济学。电话:0817-2262246。E-mail:pharmacylf90@163.com

＃**通信作者**　主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:0817-2262246。E-mail:358399101@qq.com

发病率的逐年升高，今后10年其带来的经济负担将急剧增加[6－7]。

维立西呱是首个可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC）激动剂，通过直接刺激sGC，提高细胞内环鸟苷酸（cyclic guanosine monophosphate，cGMP）的水平，从而松弛平滑肌和扩张血管[8]。该药于2022年5月19日获我国国家药品监督管理局批准，用于治疗近期HF失代偿经静脉治疗后病情稳定的射血分数降低[左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）＜45%]的症状性慢性HF成人患者[9]，以降低其发生HF住院或需要急诊使用静脉利尿剂治疗的风险。该药的上市为HF患者提供了新的治疗选择。除疗效外，经济效益也是医疗决策和医疗政策制定的重要考虑因素。本研究从我国卫生体系角度出发，通过构建Markov模型评估维立西呱治疗射血分数降低的HF（HF with reduced ejection fraction，HFrEF）的经济性，旨在为临床选药、药品价格调整、医疗决策等提供相关证据支持。

1　资料与方法

1.1　目标人群与干预措施

本研究基于VICTORIA试验的研究对象和用药方案等数据进行经济学分析[10]。VICTORIA试验在全球42个国家共纳入了5 050例纽约心功能分级（New York heart function classification，NYHA）为Ⅱ～Ⅳ级、LVEF＜45%的HF患者，其平均年龄为67.3岁。VICTORIA试验将患者随机分为维立西呱联合标准治疗组（n＝2 526）和标准治疗组（n＝2 524），对所有患者均给予标准HF治疗方案，对维立西呱联合标准治疗组患者在该基础上加用维立西呱，前2周2.5 mg/d，第3～4周5 mg/d，4周以后10 mg/d。试验结果显示，维立西呱联合标准治疗组和标准治疗组患者的HF住院发生率分别为27.4%和29.6%（HR＝0.90，95%CI为0.81～1.00），心血管死亡率分别为16.4%和17.5%（HR＝0.93，95%CI为0.81～1.06）；维立西呱联合标准治疗组的主要复合终点事件（心血管死亡和首次因HF住院的复合终点）发生率（35.5%）显著低于标准治疗组（38.5%）（HR＝0.90，95%CI为0.82～0.98，P＝0.02）。

1.2　Markov模型的构建

本研究应用TreeAge Pro 2018软件构建Markov模型，对比标准HF治疗方案联合维立西呱与标准HF治疗方案治疗HF的经济性。其中，标准HF治疗方案为《2022年AHA/ACC/HFSA心力衰竭管理指南》推荐的治疗药物[11]，包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、沙库巴曲缬沙坦。根据HF的疾病自然史建立3个离散健康状态，分别是HF稳定状态、HF住院状态和死亡状态（图1），其中HF住院状态为通道状态，在一个周期内只能回到HF稳定状态或死亡状态；死亡状态为吸收态[12－13]。本研究假设患者进入模型时均处于HF稳定状态，整个模拟过程中的治疗方案及疗效保持不变。将Markov循环周期设置为1个月，模拟时限为20年。



图1　HF患者Markov模型状态转移图

1.3　Markov模型参数

1.3.1　转移概率

本研究参照既往HF经济学研究中的方法[14－15]，通过转换公式将VICTORIA试验中的HF住院率、心血管死亡率等转换为本研究所需的转移概率，并假定每个循环周期内各转移概率不变[16]。年龄依赖的非心血管死亡率（即基础死亡概率）来自万一鸣等[15]的研究。

1.3.2　成本、健康效用值、贴现以及阈值

因为本研究的研究角度为我国卫生体系角度，故本研究所构建的经济学模型的成本只考虑直接医疗成本，包括药品成本、标准HF治疗费用和HF住院成本。因VICTORIA试验结果显示维立西呱联合标准治疗组与标准治疗组在安全性方面的差异无统计学意义，故本研究不考虑不良反应治疗相关费用。维立西呱的价格来自四川省阳光采购平台（https://www.scyxzbcg.cn/trade/index.html?id＝idYpTRADE）2023年2月的价格，以每日最大维持剂量10 mg、每月30 d计算该药的月治疗费用。标准HF治疗费用和HF住院成本均来自文献[5，17]。

本研究采用质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）作为健康产出指标；因为缺乏国内HF患者病情稳定和住院时的效用值数据，故本研究采用同为亚洲人群的韩国Hong等[18]研究的效用值数据。本研究采用成本-效用分析法进行药物经济性评价，根据《中国药物经济学评价指南2020》推荐的每年5%的贴现率对未来的成本和健康效用值同时进行贴现[19]；并根据《中国药物经济学评价指南2020》和文献[20－21]，采用1倍我国2021年人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）作为意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值，即80 976元/QALY。Markov模型相关参数详见表1。

表1　Markov模型相关参数值及分布情况

参数	平均值	波动范围		分布	来源
		下限	上限		
成本/元					
每月维立西呱成本	1 740.00	1 392.00	2 088.00	Gamma	四川省阳光采购平台
每月标准治疗费用	244.22	195.38	293.06	Gamma	文献[5]
单次HF住院成本	9 212.70	7 370.16	11 055.24	Gamma	文献[17]
效用值					
HF稳定状态	0.871	0.783	0.959	Beta	文献[18]
HF住院状态	0.215	0.042	0.388	Beta	文献[18]
死亡状态	0				文献[18]
转移概率					
HF住院					
维立西呱+标准HF治疗	0.029 2	0.026 2	0.032 1	Beta	文献[10]
标准HF治疗	0.032 0	0.028 8	0.035 2	Beta	文献[10]
心血管死亡					
维立西呱+标准HF治疗	0.016 4	0.014 8	0.018 1	Beta	文献[10]
标准HF治疗	0.017 7	0.015 9	0.019 4	Beta	文献[10]
年龄相关的非心血管死亡					
65～69岁	0.000 8				文献[15]
70～74岁	0.001 0				文献[15]
75～79岁	0.001 4				文献[15]
80～84岁	0.002 9				文献[15]
85～89岁	0.008 2				文献[15]
贴现率/%	5	0	8		文献[20]

1.4　不确定性分析

本研究通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析来验证模型的稳健性。将各参数在合理范围（表1）内独立变化进行单因素敏感性分析，以探讨各参数对模型的潜在影响，结果用旋风图呈现。同时，本研究采用蒙特卡罗模拟的方法对1 000个样本进行概率敏感性分析，以评估模型参数的不确定性，结果用成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

2　结果

2.1　模型验证与临床结果

VICTORIA试验平均随访10.8个月，维立西呱联合标准治疗组和标准治疗组分别有27.4%和29.6%的患者因HF住院，分别有16.4%和17.5%的患者发生心血管死亡。本研究所建模型预测在治疗的第11个月时，维立西呱联合标准治疗组和标准治疗组分别有28.7%和31.2%的患者因HF住院，分别有16.6%和17.7%的患者发生心血管死亡，与VICTORIA试验结果较为吻合。

2.2　基础分析结果

模型结果显示，维立西呱联合标准治疗组相比标准治疗组的成本和效用值分别增加了77 963.76元和0.18 QALY，ICER为444 341.95元/QALY，远高于本研究的WTP阈值（80 976元/QALY），表明维立西呱联合标准治疗组方案治疗HFrEF不具有经济性。结果详见表2。

表2　成本-效用分析结果

组别	成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/（元/QALY）
标准治疗组	22 893.08		3.09		
维立西呱联合标准治疗组	100 856.84	77 963.76	3.27	0.18	444 341.95

2.3　敏感性分析结果

2.3.1　单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示，标准治疗组和维立西呱联合标准治疗组患者的心血管死亡转移概率对模型稳健性的影响较大，其他参数如每月维立西呱成本、贴现率等对模型的影响相对较小。但无论各参数在其范围内如何变化，ICER始终维持在WTP阈值之上，表明基础分析结果稳健。结果详见图2。

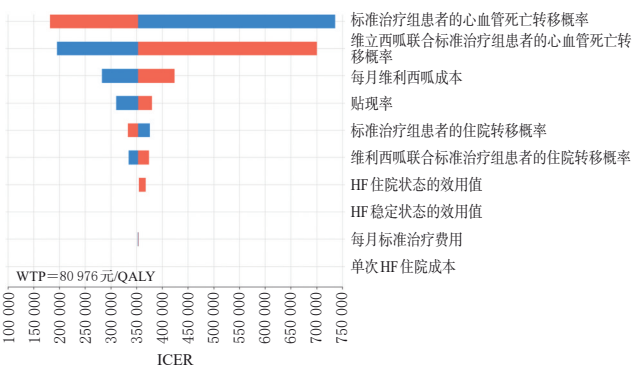


图2　单因素敏感性分析的旋风图

2.3.2　概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果显示，当WTP阈值取1倍我国2021年人均GDP（80 976元）时，成本-效果平面散点图中只有极少数散点位于WTP阈值线以下，成本-效果可接受曲线显示维立西呱联合标准治疗组方案仅有2.6%的概率具有经济性；当WTP阈值取3倍我国2021年人均GDP（242 928元）时，成本-效果平面散点图中位于WTP阈值线下的散点虽然较WTP阈值取1倍我国2021年人均GDP时多，但仍少于一半，成本-效果可接受曲线显示维立西呱联合标准治疗组方案有37.9%的概率具有经济性。结果详见图3、图4。

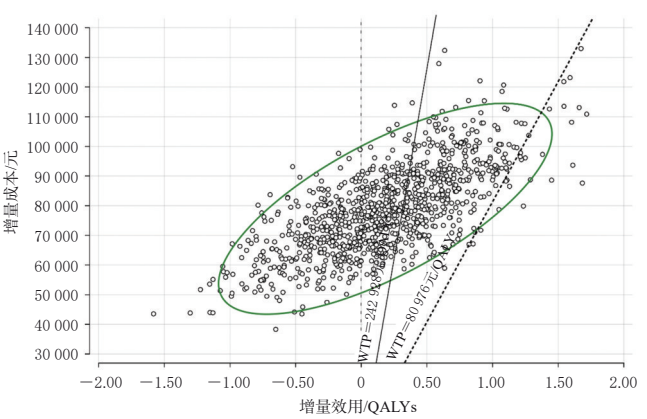


图3　概率敏感性分析的成本-效果平面散点图

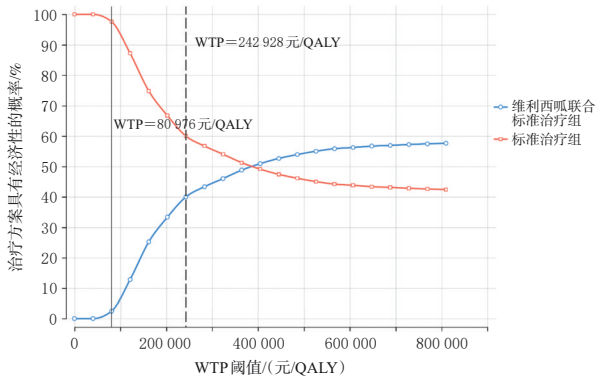


图4　概率敏感性分析的成本-效果可接受曲线

3　讨论

维立西呱在我国上市，为HFrEF患者提供了一种创新疗法，可满足近期HF恶化和钠尿肽水平较高的不同HFrEF患者的医疗需求。目前，维立西呱已被国内外多个指南推荐用于HFrEF的二线治疗[22-24]，但国内尚未见到相关的药物经济学研究。本研究结果表明，与标准治疗组方案相比，维立西呱联合标准治疗组方案可使每名HFrEF患者额外增加0.18 QALY的效用，每QALY增加444 341.95元，远高于本研究的WTP阈值（80 976元/QALY），表明维立西呱联合标准治疗方案治疗HFrEF不具有经济性。此结果可能与VICTORIA试验本身结果不理想有关，该试验结果显示维立西呱联合标准治疗组与标准治疗组相比，在患者首次HF住院率降低以及全因死亡率降低方面的差异均无统计学意义。

单因素敏感性分析结果显示，本研究的模型结构和基础研究结果是相对稳定可靠的。概率敏感性分析结果显示，即使当WTP阈值取3倍我国2021年人均GDP，维立西呱联合标准治疗方案也仅有37.9%的概率具有经济性，其经济性概率远低于50%。考虑到国家相关药品政策（如药品集中带量采购、国家医保谈判等）的实施，若药品价格降幅达到50%以上，可能会使维立西呱在降价后具有经济学优势，本研究对该药的治疗费用进行了进一步分析。结果显示，在本研究预设的WTP阈值下，当该药的月治疗成本为303元（即该药价格需降低82.6%及以上）时，维立西呱联合标准治疗方案才较标准治疗方案更具有成本-效用优势，其经济性概率为50.9%。

本研究也存在一定的局限性。首先，本研究是基于VICTORIA试验数据构建的Markov模型，而VICTORIA试验的研究人群仅有22.4%为亚洲人，来自中国患者的数据比例更低，不同人种在生理体质特征上存在一定差异，心血管死亡率和与HF相关的住院率会存在一定偏差，故未来仍需基于我国HFrEF患者使用维立西呱的真实世界研究数据进行验证。其次，本研究未考虑非HF住院以及HF再入院等情况，但考虑到VICTORIA试验结果显示非HF住院率以及HF再入院率在两组间的差异无统计学意义，故该因素对本研究结果的影响可能比较小。最后，本研究仅考虑了直接医疗成本中的药品成本、标准HF治疗费用和HF住院成本，未考虑不良反应处理成本等，可能会导致结果存在一定偏倚。

综上所述，针对HFrEF患者，与标准治疗方案相比，维立西呱联合标准治疗方案不是一个具有经济性的方案。建议临床在应用维立西呱时，应充分权衡其安全性、有效性和经济性，严格掌握适应证，避免其无限制地用于临床。

参考文献

[1] SAVARESE G, LUND L H. Global public health burden of heart failure[J]. Card Fail Rev, 2017, 3(1): 7-11.

[2] HEIDENREICH P A, ALBERT N M, ALLEN L A, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(3): 606-619.

[3] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.

[4] COOK C, COLE G, ASARIA P, et al. The annual global economic burden of heart failure[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(3): 368-376.

[5] HUANG J, YIN H J, ZHANG M L, et al. Understanding the economic burden of heart failure in China: impact on disease management and resource utilization[J]. J Med Econ, 2017, 20(5): 549-553.

[6] LAWSON C A, ZACCARDI F, SQUIRE I, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study[J]. Lancet Public Health, 2019, 4(8): e406-e420.

[7] COWIE M R, ANKER S D, CLELAND J G F, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization[J]. ESC Heart Fail, 2014, 1(2): 110-145.

[8] MARKHAM A, DUGGAN S. Vericiguat: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(6): 721-726.

[9] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准维立西呱片上市[EB/OL]. [2023-02-12]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220519135816168.html?type=pc&m=.

[10] ARMSTRONG P W, PIESKE B, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1883-1893.

[11] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): e263-e421.

[12] CHAN D C, HEIDENREICH P A, WEINSTEIN M C, et al. Heart failure disease management programs: a cost-effectiveness analysis[J]. Am Heart J, 2008, 155(2): 332-338.

[13] 桑海强,马振周,江耀辉,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗中国射血分数降低心力衰竭患者的药物经济学评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(7): 722-726.

[14] KRITTAYAPHONG R, PERMSUWAN U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Int J Cardiol, 2021, 322: 183-190.

[15] 万一鸣,桑海强,董建增,等. 恩格列净治疗射血分数降低的心力衰竭的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2022, 33(1): 74-78.

[16] GIDWANI R, RUSSELL L B. Estimating transition probabilities from published evidence: a tutorial for decision modelers[J]. PharmacoEconomics, 2020, 38(11): 1153-1164.

[17] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴: 2021[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 128.

[18] HONG S H, LEE J Y, PARK S K, et al. The utility of 5 hypothetical health states in heart failure using time trade-off (TTO) and EQ-5D-5L in Korea[J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(8): 727-736.

[19] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 28.

[20] CAI D, SHI S, JIANG S, et al. Estimation of the cost-effective threshold of a quality-adjusted life year in China based on the value of statistical life[J]. Eur J Health Econ, 2022, 23(4): 607-615.

[21] OCHALEK J, WANG H Y, GU Y Y, et al. Informing a cost-effectiveness threshold for health technology assessment in China: a marginal productivity approach[J]. Pharmacoeconomics, 2020, 38(12): 1319-1331.

[22] 韩丽珠,尹琪楠,边原,等. 2021CCS/CHFS《心力衰竭指南更新: 定义新的射血分数降低心力衰竭治疗的药理学标准》解读[J]. 医药导报, 2021, 40(11): 1481-1486.

[23] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识: 2021[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561.

[24] 中国老年医学学会心电及心功能分会,中国医师协会心血管内科分会,中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识2022[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225.

(收稿日期: 2022-12-25 修回日期: 2023-07-14)

(编辑: 胡晓霖)