中图分类号：R956；R975.9　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)23－0137－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.23.031

基于马尔可夫模型的阿达木单抗治疗类风湿关节炎药物经济学评价*

许男徽，伍嘉韵，韦妮君，周本杰△

（中山大学附属第七医院，广东 深圳　518107）

摘要：目的　评价阿达木单抗联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的经济性，为临床合理用药提供参考。**方法**　从医疗卫生体系角度出发，基于 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟（ACR/EULAR）发布的分类标准，构建模拟疾病缓解、低疾病活动度、中等疾病活动度、高疾病活动度及死亡状态的动态变化马尔可夫（Markov）模型，贴现率为 5%，设定意愿支付（WTP）阈值为 1～3 倍 2021 年人均国内生产总值（GDP）80 976.00～242 928.00 元，对模型参数不确定性进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。对照组给予甲氨蝶呤治疗，试验组给予阿达木单抗联合甲氨蝶呤治疗。**结果**　循环周期设定为 6 个月，模型模拟 90 个循环周期后，对照组的累计成本和累计效用分别为 26 473.84 元和 17.40 质量调整生命年（QALYs）。试验组降价后的累计成本和累计效用分别为 420 944.71 元和 24.63 QALYs；与对照组比较，试验组降价后的增量成本－效用比（ICUR）为每个 QALYs 54 560.29 元，低于 1 倍 2021 年 GDP。敏感性分析结果显示，经济学评价结果稳定，且随 WTP 阈值在 1～3 倍 2021 年 GDP 变动时，经济性的概率逐渐增加。**结论**　相比甲氨蝶呤，降价后的阿达木单抗联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎为我国目前具有药物经济学优势的方案。

关键词：阿达木单抗；类风湿关节炎；马尔可夫模型；药物经济学评价；成本－效用分析

Pharmacoeconomic Evaluation of Adamumab in the Treatment of Rheumatoid Rthritis Based on the Markov Model

XU Nanhui, WU Jiayun, WEI Nijun, ZHOU Benjie

(The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat－Sen University, Shenzhen, Guangdong, China　518107)

Abstract: Objective　To evaluate the economy of adalimumab combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, and to provide a reference for rational clinical medication. **Methods**　From the perspective of the health system, based on the American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR / EULAR) classification criteria in 2010, a Markov model was constructed to simulate the dynamic changes in disease remission, low disease activity, medium disease activity, high disease activity, and death status, with a discount rate of 5%, the willingness to pay (WTP) threshold was set as 1 － 3 times 2021 China's per capita gross domestic product (GDP) of CNY 80 976.00 － CNY 242 928.00 and the model parameter uncertainty was analyzed by the single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. The control group was treated with methotrexate, while the test group was treated with adalimumab combined with methotrexate. **Results**　The cycle period was set to six months, and after simulating 90 cycle periods, the cumulative cost and output in the control group were CNY 26 473.84 and 17.40 quality adjusted life years (QALYs), respectively, while those in the test group after price reduction were CNY 420 944.71 and 24.63 QALYs, respectively. Compared with those in the control group, the incremental cost utility ratio (ICUR) after price reduction in the test group was CNY 54 560.29 per QALYs, which was lower than 1 time the 2021 China's per capita GDP. The sensitivity analysis results showed that the economic evaluation results were stable, and the probability of economic performance gradually increased when the WTP changes at 1 － 3 times the 2021 China's per capita GDP. **Conclusion**　Compared with methotrexate, adalimumab combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis has pharmacoeconomic advantages in China at the present.

Key words: adalimumab; rheumatoid arthritis; Markov model; pharmacoeconomic evaluation; cost － effectiveness analysis

类风湿关节炎（RA）是一种以侵蚀性关节炎为主要特征的自身免疫性疾病，具有慢性、系统性、多关节性特点，且发病机制尚不明确。全球 RA 发病率为 0.5%～1.0%[1]，男女患病比例为 1∶3[2]。我国大陆地区 RA 发病率为 0.42%，总患病人数为 500 多万[3]。RA 在我国的致残率高达 61.3%[4]，并发症包括胸膜炎、心包炎等，严重者可导致死亡，给患者的生存质量和生命预期带来巨大影响，对社会和家庭带来沉重的经济负担[5]。目前尚

*基金项目：广东省医院协会药学科研专项基金[2021YSQN05]。

第一作者：许男徽，男，硕士，研究方向为医院药事管理学与药物经济学，（电子信箱）xunanhui@sysush.com。

△通信作者：周本杰，男，博士，主任药师，研究方向为医院药事管理学、中药药理学与中药新制剂研发，（电子信箱）zhoubenjie@sysush.com。

无彻底治愈RA的方法，但通过控制炎性病变，缓解症状，可控制疾病发展，降低致残风险。临床用于治疗RA的药物包括糖皮质激素类药物、非甾体抗炎药（NSAIDs）、改善病情抗风湿药物（DMARDs）、生物制剂和植物药[6-7]。《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》（以下简称《诊疗指南》）[5]推荐以甲氨蝶呤（MTX）为基准药的传统改善病情抗风湿药物（csDMARDs）单用或联用生物制剂改善病情抗风湿药物（bDMARDs），配合以中成药作为RA缓解治疗的方案。相较于csDMARDS，bDMARDs具有快速抗炎和控制RA患者疾病活动度的特点，用药2周则可显效，3个月内能控制和缓解大部分患者的临床症状。美国风湿病学会（ACR）和欧洲抗风湿病联盟（EULAR）在循证的基础上先后提出RA患者使用生物制剂DMARDs的建议[7]。代表药物阿达木单抗（ADA）作为全球第一个全人源单克隆抗体，于2002年由美国食品和药物管理局批准作为肿瘤坏死因子-α（TNF-α）抑制剂治疗RA，我国于2010年首次批准用于RA和强直性脊柱炎。阿达木单抗、依那西普等TNF-α抑制剂的疗效较好，我国也有对此类药物展开经济学评价的研究[8-10]。ADA纳入我国医保目录相对较晚，且受国家医保谈判、专利到期等因素影响，价格变动较大。为此，本研究中对降价前后的ADA进行药物经济学评价，为我国医保政策及临床用药决策提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 目标人群

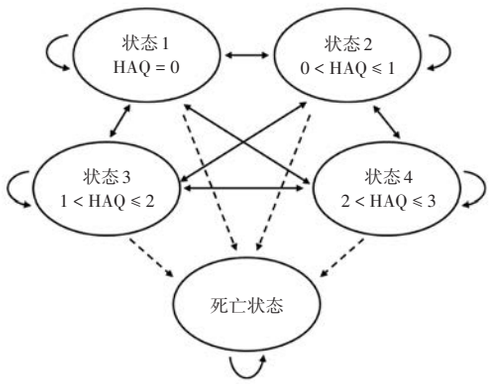
本研究中患者资料与治疗方案信息源于一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验（ATTRACT研究）[11]。纳入标准为年龄不低于45岁；RA；无其他基础疾病；健康评估问卷（HAQ）评分为1～2分。

1.2 治疗方案

试验组口服给药MTX、每周10 mg，皮下注射ADA、每2周40 mg，至病情进展或不耐受。对照组口服给药MTX、每周10 mg，至病情进展或不耐受。本研究模型采用2010年ACR/EULAR发布的分类标准[12]对RA进行首诊、随访和评估。

1.3 马尔可夫（Markov）模型结构和参数

采用Treeage Pro 2019软件，根据ATTRACT临床试验数据和相关文献数据建立Markov模型。根据2010年ACR/EULAR标准，由患者功能伤残情况HAQ评分将疾病模型设为4个疾病状态及死亡状态，其中状态1，2，3，4分别代表疾病缓解、低疾病活动度、中等疾病活动度、高疾病活动度[10,12-13]。同一患者在同一时间段内只能处于同一个状态，满足Markov模型设定原则，模型结构及转移关系见图1。



注：⟷ 表示各状态之间的转移关系。

图1 Markov模型结构图

Note: ⟷ refers to the transition relationship among different states.

Fig. 1 Structure of the Markov model

1.4 循环周期、转移概率及死亡率

《诊疗指南》推荐患者每隔3～6个月进行病情评估，在本模型中将循环周期设定为6个月，即每6个月进行1次病情评估。根据2013年的一项全国多中心RA患者残疾及功能受限情况的调查，该研究纳入RA患者340例，平均年龄（45±15）岁，本研究模型患者起始治疗年龄设定为45岁[14]。参考文献[13]，确定模型中各疾病状态的转移概率（表1）。

表1 Markov模型中各疾病状态的转移概率

Tab. 1 The transition probability of each state in the Markov model

当前状态	治疗方案	治疗后状态转换概率			
		状态1	状态2	状态3	状态4
状态1	MTX	0.666	0.321	0.013	0.000
	MTX+ADA	1.000	0.000	0.000	0.000
状态2	MTX	0.070	0.735	0.191	0.004
	MTX+ADA	0.270	0.460	0.270	0.000
状态3	MTX	0.003	0.107	0.799	0.091
	MTX+ADA	0.700	0.430	0.470	0.030
状态4	MTX	0.002	0.005	0.228	0.765
	MTX+ADA	0.020	0.060	0.500	0.420

根据《2020年中国人口和就业统计年鉴》得到我国居民各年龄段的死亡率[15]。由于RA的男女患病比例达1∶3[2]，且在本研究模型年龄区间内，随着年龄的变化，我国男女死亡率之比为1.36～3.35。故本研究中针对模型内患者的死亡率按患病率和性别分布进行加权处理，最终得到模型人口总死亡率（表2）。由于自然死亡率随着年龄的增长呈上升趋势，本本模型中采用时间依赖的死亡概率来定义吸收状态的转移概率。

1.5 成本-效用

成本包括直接成本和间接成本，本研究中基于医

表 2 我国 30 岁以上人口死亡率及 Markov 模型人口死亡率

Tab. 2 The mortality rate of population over 30 years old in China and in the Markov model

年龄段	年平均人口(人)		死亡率(‰)			模型人口死亡率(‰)
	男	女	男	女	合计	
30～34 岁	47 315	46 695	0.87	0.26	0.57	0.414
35～39 岁	39 298	38 459	1.51	0.57	1.05	0.809
40～44 岁	39 273	37 827	1.63	0.75	1.20	0.976
45～49 岁	48 708	46 995	2.38	1.09	1.74	1.421
50～54 岁	47 172	46 124	4.71	1.79	3.26	2.532
55～59 岁	37 323	36 949	6.31	2.64	4.49	3.564
60～64 岁	30 648	30 326	11.82	5.97	8.91	7.444
65～69 岁	27 220	28 263	17.52	9.51	13.44	11.457
70～74 岁	17 540	18 571	28.45	18.25	23.21	20.692
75～79 岁	10 795	12 218	44.76	27.70	35.70	31.581
80～84 岁	6 515	8 330	90.01	61.45	73.98	67.356
85～89 岁	3 126	4 343	137.98	94.61	112.76	103.002
＞90 岁	939	1 874	236.42	173.43	194.45	182.445

疗卫生体系角度仅纳入直接成本，包括 MTX 和 ADA 的药品费用、定期检查费用和不良反应管理费用。药品费用来源于深圳市药品采购平台和药智网，检查费用参照《深圳市基本医疗服务项目（2021 年版）》公示价格一档标准。Markov 模型的参数及分布见表 3。

1.6 贴现率与评价阈值

参照《中国药物经济学评价指南 2020》和文献[16]，年贴现率为 5%，由于本研究模型以 6 个月为循环周期，换算后的贴现率为 2.5%。根据《中国药物经济学评价指南 2020》和世界卫生组织（WHO）的建议，本研究中将我国 2021 年人均国内生产总值（GDP）的 1～3 倍作为意愿支付（WTP）阈值，即每 1 个质量调整生命年（QALYs）为 80 976.00～242 928.00 元。当增量成本－效用比（ICUR）低于 1 倍 GDP 时表示十分具有经济性；在 1～3 倍范围内表示具有经济性；超过 3 倍不具有经济性。

1.7 敏感性分析

为验证 Markov 模型结果的稳定性，对本研究模型分别进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。在单因素敏感性分析中，根据单个变量的上下限范围逐个计算单一变量对 ICUR 的影响，并最终绘制龙卷风图。对于上下限未知的参数，采取均值上下浮动 20% 作为上下限范围。在概率敏感性分析中，利用蒙特卡洛模拟法对本模型中变量的变化范围和分布进行 1 000 次重复抽样，其中成本数据采用 Gamma 分布，效用值采用 Beta 分布[17]。根据抽样结果绘制成本－效果散点图及成本－效果可接受曲线。

表 3 Markov 模型的参数及分布

Tab. 3 Model paramenters and their distribution

参数	具体参数	均值	范围		分布
			下限	上限	
药品费用(元)	阿达木单抗,40 mg	13 497.00	10 788.00	15 480.00	Gammma
	阿达木单抗*,40 mg	92 550.00	91 200.00	93 900.00	Gammma
	甲氨蝶呤,2.5 mg	265.92	182.40	348.48	Gammma
每次不良反应管理费用(元)	胃肠道反应	48.60	38.88	58.32	Gammma
	贫血	151.00	120.80	181.20	Gammma
	骨髓抑制	468.30	374.64	561.96	Gammma
	肝功能损害	347.00	277.60	416.40	Gammma
定期检查费用(元)	风湿病组合	144.70	76.40	213.00	Gammma
	血常规	36.00	32.00	40.00	Gammma
	肾功能检查	79.10	59.20	99.00	Gammma
	肝酶组合	28.50	16.00	41.00	Gammma
	心功能五项	56.80	33.60	80.00	Gammma
效用	状态 1	0.429 1	0.343 3	0.514 9	Beta
	状态 2	0.365 6	0.292 5	0.438 7	Beta
	状态 3	0.275 9	0.220 7	0.331 1	Beta
	状态 4	0.207 9	0.166 3	0.249 5	Beta
不良反应发生率(%)	肝功能损害 MTX 组	0.360	0.288	0.432	Beta
	MTX + ADA 组	0.370	0.296	0.444	Beta
	骨髓抑制 MTX 组	0.250	0.200	0.300	Beta
	MTX + ADA 组	0.350	0.280	0.420	Beta
	贫血 MTX 组	0.210	0.168	0.252	Beta
	MTX + ADA 组	0.210	0.168	0.252	Beta
	胃肠道反应 MTX 组	0.060	0.048	0.072	Beta
	MTX + ADA 组	0.060	0.048	0.072	Beta
贴现率(%)		0.025	0.015	0.040	Beta

注：*为降价前的药品价格。

Note: * refers to the drug price before price reduction.

2 结果

2.1 基础分析

对模型在为期 45 年、总共 90 个循环周期的研究期限进行回归分析，MTX 组累计成本为 26 473.84 元，累计效用为 17.40 QALYs；降价前的 MTX + ADA 组累计成本为 2 749 550.08 元，累计效用为 24.63 QALYs，相较于 MTX 方案增量效用为 7.23 QALYs，增量成本为 2 723 076.24 元，ICUR 为每个 QALYs 376 635.72 元，远大于我国 3 倍 GDP，不具有经济性；降价后的 MTX + ADA 组累计成本为 420 944.71 元，累计效用为 24.63 QALYs，相较于 MTX 方案，增量效用为 7.23 QALYs，增量成本为 394 470.87 元，ICUR 为每个 QALYs 54 560.29 元，低于 1 倍 GDP，具有经济性。基础分析结果见表 4。对降价后的 ADA + MTX 方案与 MTX 方案进行药物经济学评价。

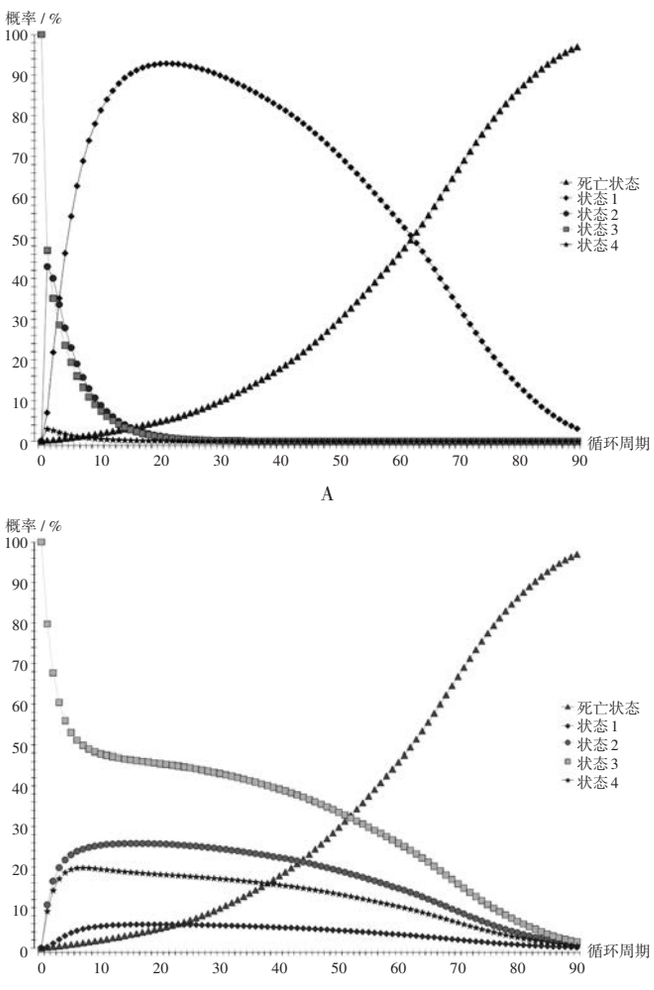
表 4　基础分析结果

Tab. 4　Results of the base - case analysis

组别		总成本(元)	累计效用(QALYs)	增量成本(元)	增量效用(QALYs)	ICUR(元/QALYs)
MTX 组		26 473.84	17.40			
MTX + ADA 组	降价前	2 749 550.08	24.63	2 723 076.24	7.23	376 635.72
	降价后	420 944.71	24.63	394 470.87	7.23	54 560.29

2.2　队列模拟分析

队列模拟分析结果显示，经过 45 年，MTX 组和 MTX + ADA 组有 96.88% 的患者处于死亡状态。详见图 2。



A. MTX 组　B. MTX + ADA 组(降价后)

图 2　两组方案在 Markov 模型中各状态及循环周期的概率分布

A. MTX group　B. MTX+ADA group (after price reduction)

Fig. 2　Probability distribution of each state and each cycle period of two schemes in the Markov model

2.3　敏感性分析

单因素敏感性分析：龙卷风图见图 3。可知，状态 1 效用值、贴现率、状态 3 效用值、ADA + MTX 价格成本均为对 Markov 模型 ICUR 影响较大的变量；其他变量状态 2 的效用值、MTX 价格成本均对 Markov 模型 ICUR 有中度或轻度影响。单因素敏感性分析提示，各因素变量具有变化性，但 ICUR 仍处于我国 2 倍 GDP 以下。

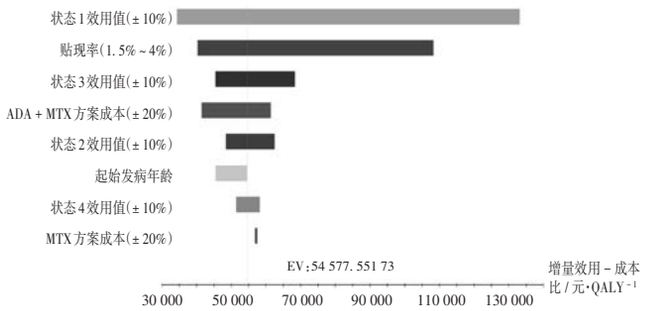


图 3　单因素敏感性分析龙卷风图

Fig. 3　Tornado diagram for one - way sensitivity analysis

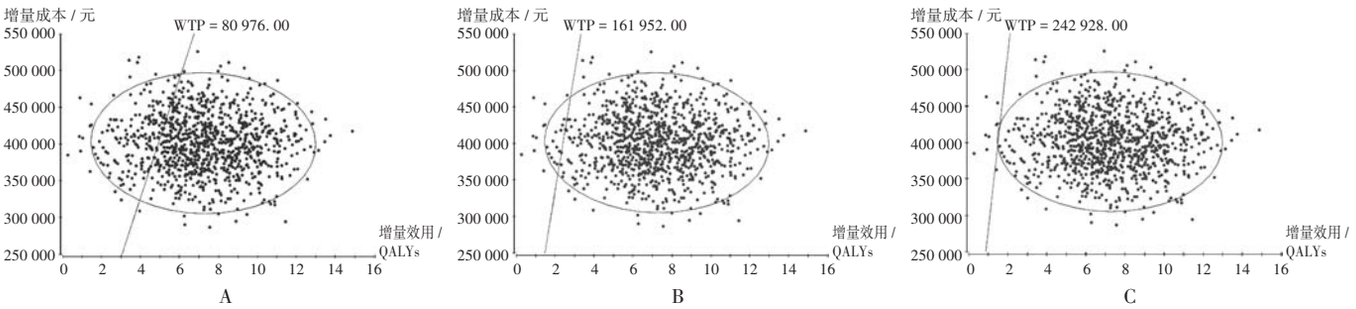
概率敏感性分析：对本模型进行 1 000 次蒙特卡罗模拟，得到模型的概率敏感性分析增量成本 - 效果散点图(图 4)及成本 - 效果可接受曲线(图 5)。由图 4 可知，所有点均处于第一象限，提示 ADA + MTX 方案能增加效用，但需付出更多成本；当 WTP 阈值在我国 1 ~ 3 倍 GDP 变化时，分别有 83.7%，97.2%，99.0% 的散点处于 WTP 阈值下。由图 5 可知，随着 WTP 阈值在每个 QALYs 0 ~ 250 000 元范围变动，ADA + MTX 方案的经济性概率不断增加；当 WTP 阈值达到每个 QALYs 75 000.00 元时，ADA + MTX 方案的经济性概率超过了 ADA 方案，达到 77.1%；当 WTP 达到每个 QALYs 161 952.00 元时，ADA + MTX 方案的经济性概率达到 97.2%；当 WTP 阈值达到每个 QALYs 242 928.00 元时，ADA + MTX 方案的经济性概率为 99.0%。

3　讨论

RA 的药物治疗会伴随患者整个患病生命周期，bDMARDs 起效迅速，能与传统 DMARDs 形成协同或互补效应。但我国上市初期价格较贵，患者的经济负担较重，限制了该类药物在临床应用。

WU 等[18]和 SANTOS - MORENO 等[19]报道了 ADA 较传统 DMARDs 的 ICUR，经汇率换算分别为每个 QALYs 31.34 万元和 50.96 万元。国家统计局 2012 年和 2015 年公布的 GDP 分别为 3.84 万元和 4.94 万元，文献[18 - 19]中方案 WTP 阈值均高于 3 倍 GDP，分别为 11.52 万元和 14.82 万元。GISSEL 等[20]在仅考虑直接成本的情况下，MTX + ADA 的 ICUR 为每个 QALYs 2.45 万欧元，为可接受方案；经汇率换算约为每个 QALYs 17.98 万，仍高于当年 3 倍 GDP 16.14 万元。

2018 年至 2019 年，ADA(40 mg)采购价格由上市初期的 7 850.00 ~ 7 600.00 元，在黑龙江、湖北、陕西、辽宁等地降至 3 160.00 元，降幅超过 50%[21]。2019 年 11 月，经医保谈判，ADA(40 mg)以 1 290.00 元的采购价纳入国家医保，降幅达 83.57%。基础分析结果提示，降价后



A. WTP = 80 976.00　B. WTP = 161 952.00　C. WTP = 242 928.00

图 4　成本 – 效用 / 效果散点图

A. WTP = 80 976.00　B. WTP = 161 952.00　C. WTP = 242 928.00

Fig. 4　Scatter chart of cost – utility / effectiveness

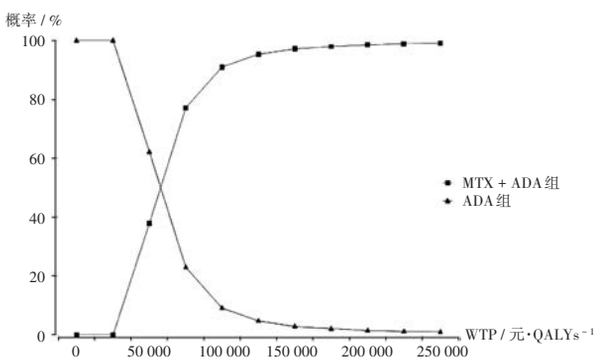


图 5　成本 – 效果可接受曲线

Fig. 5　Acceptable curve of cost – effectiveness

ADA 治疗 RA 具有经济性，故需要结合新政策及价格信息重新作经济学评价。

本研究基于中国医疗卫生体系角度，通过 ATTRACT 临床试验数据和相关文献资料报道数据，建立了一个包含 5 个转移状态的 Markov 模型，ADA + MTX 方案对比 MTX 方案的经济性。基础分析结果显示：1）MTX 作为诊疗指南推荐的“基准药”“锚定药”，其成本 – 效用比达到每个 QALYs 1 521.49 元，获得每单位 QALYs 所付出的成本较低，能大幅度降低患者的经济负担。2）降价前，ADA + MTX 方案收益更多，但需付出更多成本，成本 – 效用比为每个 QALYs 111 634.19 元；该方案 ICUR 为每个 QALYs 54 560.29 元，低于我国 1 倍 GDP。单因素敏感性分析结果显示，相关变量在范围内改变，该方案的 ICUR 始终低于我国 2 倍 GDP。概率敏感性分析结果显示，当我国 WTP 阈值达到 2 倍 GPD 时，该方案具有经济性的概率达到 97.2%，但存在以下局限性。1）本研究模型所采用的临床参数均来自临床试验或文献报道，与真实世界数据可能存在偏差；且采用的转移概率研究来自 2005 年发表的文献，可能随着时间的推移存在偏差。2）本研究中仅纳入直接医疗成本，未考虑由于疾病给患者、家庭、社会带来劳动力损失等间接成本，存在低估患者成本的可能性。3）本研究中所采用的效用数据基于一项国外临床试验，由于存在地区、种族、文化的差异，可能与我国的效用数据存在一定差异。

综上所述，降价后的 ADA + MTX 方案较 MTX 方案治疗 RA 具有经济性，为可接受方案。期待随着临床使用的增多，能尽快开展该类药物真实世界数据的经济学研究，从而为临床合理用药提供新依据，同时为医保等相关部门政策的制订提供参考。

参考文献

[1] SMOLEN J, ALETAHA D, MCINNES I. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 1984.

[2] 徐丽玲，朱华群，钟　华，等. 不同性别类风湿关节炎患者的伴随疾病和用药现状研究[J]. 中国全科医学，2018，21(25)：3101 – 3106.

[3] 曾小峰，朱松林，谭爱春，等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志，2013，13(3)：300 – 307.

[4] 于倩文，韦雨颂，李　芬. 类风湿关节炎治疗药物的机制研究进展[J]. 中国医学前沿杂志：电子版，2020，12(11)：4 – 8.

[5] 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)：242 – 251.

[6] BATHON JM, COHEN SB. The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease – modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Where the rubber meets the road[J]. Arthritis & Rheumatism – Arthritis Care & Research, 2008, 59(6): 757 – 759.

[7] SMOLEN JS, ALETAHA D, BIJLSMA JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010, 69(4): 631 – 637.

[8] 刘跃华，李　璇，吴久鸿. 阿达木单抗治疗类风湿性关节炎药物经济学研究[J]. 中国药学杂志，2017，52(10)：886 – 890.

[9] 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.

[10] 胡善联. 英夫利西单抗的药物经济学研究[J]. 中国处方药，2008(6)：84 – 87.