

干扰素 α 1b与 α 2b治疗慢性丙型肝炎的最小成本分析^Δ

张明明*, 吕飞, 徐一丹, 郑莉, 余行, 李燕, 张鸿[#](成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610000)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3175-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.03

摘要 目的:比较干扰素 α 1b与 α 2b治疗慢性丙型肝炎的经济性。方法:采用回顾性研究方法,选择114例接受干扰素治疗的慢性丙型肝炎患者,将其中采用干扰素 α 1b治疗的60例作为A组,采用干扰素 α 2b治疗的54例作为B组,比较两组患者的丙型肝炎病毒(HCV)-RNA转阴率、丙氨酸转氨酶(ALT)复常率和不良反应发生率,并进行药物经济学分析。结果:A组患者治疗4、12、24、36、48周时的HCV-RNA转阴率分别为55.00%、71.67%、63.33%、61.67%、65.00%,B组患者在上述各时间的HCV-RNA转阴率分别为64.81%、66.67%、62.96%、55.56%、61.11%,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时,A组患者的ALT复常率为95.23%,B组为96.10%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者各种不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),故采用最小成本法进行药物经济学分析。A组的治疗成本为13 216.56元,B组为7 929.60元,B组的成本明显低于A组;敏感度分析得到同样的结果。结论:干扰素 α 2b治疗慢性丙型肝炎较干扰素 α 1b更为经济。

关键词 干扰素 α 1b;干扰素 α 2b;慢性丙型肝炎;药物经济学;最小成本分析

Cost-minimization Analysis of Interferon α 1b and Interferon α 2b in the Treatment of Chronic Hepatitis C

ZHANG Mingming, LYU Fei, XU Yidan, ZHENG Li, YU Xing, LI Yan, ZHANG Hong (The Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the economics of interferon α 1b and α 2b in the treatment of chronic hepatitis C. METHODS: By retrospective study, 114 patients with chronic hepatitis C who received interferon were selected, 60 patients received interferon α 1b were divided into group A and 54 patients received interferon α 2b were divided into group B. Negative conversion rate of HCV-RNA, normalization rate of ALT and the incidence of ADR in 2 groups were compared, and pharmaco-economic analysis was conducted. RESULTS: Negative conversion rates of HCV-RNA in group A in 4, 12, 24, 36, 48 weeks were 55.00%, 71.67%, 63.33%, 61.67% and 65.00%, group B were 64.81%, 66.67%, 62.96%, 55.56% and 61.11%, respectively, there were no significant differences between 2 groups ($P>0.05$); after treatment, normalization rate of ALT in group A was 95.23%, group B was 96.10%, there was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$); and there were no significant differences in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$), so cost-minimization analysis was used to evaluate pharmaco-economics. Therapy cost in group A was 13 216.56 yuan, group B was 7 929.60 yuan, group B was lower to group A; sensitivity analysis received the same results. CONCLUSIONS: Interferon α 2b is more economical than α 1b in the treatment of chronic hepatitis C.

KEYWORDS Interferon α 1b; Interferon α 2b; Chronic hepatitis C; Pharmaco-economics; Cost-minimization analysis

慢性丙型肝炎是一种由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎,呈全球性流行,不同性别、年龄、种族、民族的人群均对HCV易感。据世界卫生组织(WHO)统计,全球HCV的感染率约为2.8%,估计约1.85亿人感染了HCV;每年新发丙型肝炎病例约35万例^[1]。若不及时治疗,丙型肝炎可发展至肝脏慢性炎症坏死、纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌。目前,国内对于慢性丙型肝炎的治疗,干扰素联合利巴韦林依然是首选方案。临床上常用的干扰素包括短效干扰素 α 1b和干扰素 α 2b、长效聚乙二醇干扰素 α 2a和聚乙二醇干扰素 α 2b。

α 2b型干扰素为进口产品或国内仿制产品,而 α 1b型干扰素系采用我国健康人白细胞来源的干扰素,因此有观点认为 α 1b型干扰素与国内外同类产品相比,对我国患者具有疗效显著、副作用少、不易产生中和抗体等优点,更适合国人使用。但至今未见干扰素 α 1b与 α 2b的临床对比试验。基于此,本研究比

较了两种短效干扰素治疗慢性丙型肝炎的疗效和不良反应,并对其进行了药物经济学评价,为临床合理用药和科学决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,选择我中心2013年1月—2014年12月收治的慢性丙型肝炎患者114例,其中男性56例,女性58例。纳入标准:符合《丙型肝炎防治指南》(2015年更新版)中相关诊断标准的患者。排除标准:(1)合并有乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒者;(2)合并有自身免疫性肝炎、遗传性肝病、恶性肿瘤或其他全身性疾病者;(3)住院前接受过干扰素或其他抗病毒药、激素、免疫调节药治疗者。114例患者中,接受干扰素 α 1b治疗的有60例,设为A组;接受干扰素 α 2b治疗的有54例,设为B组。两组患者的年龄、性别和丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平等基本资料比较,差

^Δ 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2012ZX10005004-003)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:028-64369080。

E-mail: Ming62841106@163.com

[#] 通信作者:副主任医师。研究方向:肝病的临床诊疗。电话:028-64369141。E-mail: zhanghong0023@163.com

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

1.2 治疗方法

A组患者采用注射用重组人干扰素 $\alpha 1b$ (国内某制药公司,批准文号:国药准字S20033035,规格:60 μg /支)皮下注射,每次60 μg ,隔日1次;联合利巴韦林片(国内某制药公司,批准文号:国药准字H20003197,规格:100 mg)口服,800~1 200 mg/d,分3次服用。B组患者采用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液[国内某制药公司,批准文号:国药准字S20000012,规格:500万IU/支]皮下注射,每次500万IU,隔日1次;联合利巴韦林片口服,用法用量同A组。两组疗程均为48周。

1.3 观察与检测指标

观察两组患者治疗4、12、24、36、48周时的HCV-RNA转阴率和治疗结束时的ALT复常率,同时记录相关不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者HCV-RNA转阴率和ALT复常率比较

A组患者治疗4、12、24、36、48周时的HCV-RNA转阴率分别为55.00%、71.67%、63.33%、61.67%、65.00%,B组分别为64.81%、66.67%、62.96%、55.56%、61.11%,两组比较差异均无统计学意义(χ^2 分别为1.14、1.39、0.00、0.44、0.19,均 $P>0.05$)。

治疗结束时,A组患者的ALT复常率为95.23%,B组为96.10%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不良反应

发热、头痛、乏力、肌肉关节痛等症状通常出现在注射干扰素的前3针,随着治疗的进行一般可缓解;干扰素引起的黄疸波动和骨髓抑制通常也出现在抗病毒治疗早期,其中一部分患者可通过保肝治疗使黄疸降低,或通过升白细胞、升血小板治疗使骨髓抑制现象得到改善。两组患者各种不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 最小成本分析

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别(男/女),例	ALT,U/L	TBIL, $\mu\text{mol/L}$	HCV-RNA, $\times 10^4$ IU/ml	基因型(1型/非1型),例
A组	60	43.88 \pm 8.15	30/30	68.59 \pm 54.54	14.68 \pm 6.08	2.35 \pm 3.12	53/7
B组	54	45.14 \pm 5.94	26/28	73.29 \pm 65.17	15.73 \pm 7.33	1.90 \pm 4.40	50/4
t/χ^2		0.99	0.04	0.43	0.85	0.83	0.59
P		0.33	0.84	0.67	0.40	0.51	0.44

表2 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	流感样症状	骨髓抑制	黄疸波动导致停药	骨髓抑制导致停药	严重皮肤过敏导致停药	甲状腺功能降低导致停药	导致停药的不良反应发生率
A组	60	20(33.33)	48(80.00)	3(5.00)	6(10.00)	0	0	9(15.00)
B组	54	25(46.30)	42(77.78)	3(5.56)	4(7.41)	1(1.85)	1(1.85)	9(16.67)
χ^2		1.99	0.08	0.02	0.43	1.12	1.12	0.06
P		1.16	0.77	0.89	0.67	0.29	0.29	0.81

当有证据显示药物治疗的干预组和对照组的重要临床产出(如疗效和安全性)相同或很类似时,可选择最小成本分析的药物治疗经济学评价方式^[2]。即在证实安全性和有效性等同的情况下,以成本低的方案为优先方案,其观察指标是成本。由“2.1”和“2.2”可知,A、B两组患者的疗效和不良反应比较均无明显差异,故采用最小成本分析法进行经济学评价。

由于本研究中A、B两组患者各项费用的构成和数值均相同,且组间基本资料比较亦无明显差异,故两组患者在间接成本和隐性成本上视为相同,其成本差异主要考虑药品费用。按我院2013年1月—2015年3月的药品零售价格(两年中价格未变)计算,本研究用注射用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 单价为75.77元/支,重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液单价为44.30元/支,利巴韦林片单价为0.145元/片。48周后,患者的抗病毒药品费用(计算公式如下)A组为13 216.56元,B组为7 929.60元,B组的成本明显优于A组。

$$\text{A组: } 75.77 \times 48 \times 7/2 + 0.145 \times 10 \times 7 \times 48 = 13\,216.56 \text{ 元}$$

$$\text{B组: } 44.30 \times 48 \times 7/2 + 0.145 \times 10 \times 7 \times 48 = 7\,929.60 \text{ 元}$$

2.4 敏感度分析

由于药物经济学所用的数据通常较难准确得到,且所得数据具有不确定性和潜在偏倚,因此必须进行敏感度分析,以验证不同假设或估计对结果的影响程度。随着新药的不断问世及大规模生产、“新医改”政策及医院价格管理的逐步规范化,药价降低是必然趋势。因此,本研究假设3种药品均降价10%,由此进行敏感度分析。结果,48周抗病毒的药品费用A组为11 894.90元,B组为7 136.64元,B组的成本明显优于A

组。可见,敏感度分析支持上述最小成本分析结果。

3 讨论

慢性丙型肝炎是最常见的慢性肝病之一,其隐匿性强,慢性率高达55%~85%,HCV相关肝癌(HCC)发生率在感染30年后为1%~3%,主要见于肝硬化和进展期肝纤维化患者;一旦发展成为肝硬化,HCC的年发生率为2%~4%^[3]。因此,对丙型肝炎力求早诊断早治疗。我国HCV感染者IL-28B基因型以rs12979860CC为主(84.1%),该基因型对干扰素抗病毒治疗应答好^[4],因而干扰素联合利巴韦林仍为目前临床治疗丙型肝炎最有效的药物。

干扰素是一组具有多种功能的活性蛋白质,是由单核细胞和淋巴细胞产生的细胞因子,它们在同种细胞上具有广谱抗病毒、影响细胞生长和分化、调节免疫功能等活性^[5]。其中,干扰素 $\alpha 2b$ 和 $\alpha 1b$ 属于普通干扰素,其半衰期短,用药后24 h和给药间歇的血药浓度均会降至很低,使病毒重新开始复制;聚乙二醇干扰素 $\alpha 2a$ 和 $\alpha 2b$ 在分子上交联了聚乙二醇,半衰期可增加约10倍,能长时间维持有效血药浓度,造成对病毒的持续抑制。谭英征等^[6]报道证实,对于慢性丙型肝炎的治疗,长效的聚乙二醇干扰素 $\alpha 2a$ 比短效的干扰素 $\alpha 2b$ 在病毒转阴率和实验室检查指标复常率上均有显著优势。而王桂良等^[7]证实了干扰素 $\alpha 2b$ 治疗慢性丙型肝炎48周的成本及成本-效果比均较聚乙二醇干扰素 $\alpha 2a$ 更低。由于长效干扰素价格昂贵,在我国经济欠发达地区采用短效干扰素仍是临床首选。本研究结果显示,干扰素 $\alpha 1b$ 与 $\alpha 2b$ 治疗慢性丙型肝炎的有效性和安全性

贝叶斯混合处理比较法在药物经济学评价中的应用^Δ

师 宇^{1*}, 饶惠霞^{1#}, 翁开源²(1.广东药科大学医药经济学院, 广州 510006; 2.广东药科大学医药商学院, 广州 510006)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3177-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.04

摘要 目的:探究贝叶斯混合处理比较(MTC)法的基本原理、优势及其应用前景,为拓宽药物经济学的研究思路提供理论支持。方法:采用文献研究的方法,以我国药物经济学研究已应用的决策分析模型中存在的问题为出发点,对MTC法在国内外各领域的发展与应用进行梳理,研究其在我国的应用与发展前景。结果与结论:药物经济学的评价方法对基本药物和医疗保险目录药物以及基本医疗和基本公共卫生项目的遴选起到至关重要的作用,其评价结果直接影响到医药资源配置的总效率。目前,我国药物经济学评价中常用的决策分析模型并不能有效解决药物经济学评价中存在的问题,表现在:决策树模型难以对长期治疗方案作出评价;马尔可夫模型和多属性效用理论的使用受到模型参数限制;离散事件模拟有赖于完善的流行病学研究和临床试验而使模型应用受限。MTC法是近年来在药物经济学评价中新兴的一种方法,是传统Meta分析方法的扩展,可以同时多个不同临床处理因素的直接或间接证据进行整合,并相互分析、比较,以便在缺少证据支持的情况下仍能对各种干预措施作出综合评估,较好地弥补了当前药物经济学评价的局限性。

关键词 贝叶斯混合处理比较法;药物经济学评价;应用

Application of Bayesian Mixed Treatment Comparison Method in Pharmacoeconomics Evaluation

SHI Yu¹, RAO Huixia¹, WENG Kaiyuan²(1.School of Medical Economics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2.School of Medical Business, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the basic principles, advantages and application prospects of Bayesian mixed treatment comparison (MTC), and provide theoretic support for making reasonable decisions of pharmacoeconomics. METHODS: The problems existing in model and method that had been used in the study of pharmacoeconomics as starting point, literature research was used to sort out the domestic development and applications of MTC and study its application and development prospect. RESULTS & CONCLUSIONS: The evaluation methods of pharmacoeconomics play an important role in selection of essential medicines, medicare insurance directory medicines, basic health and basic public health programs, the results directly affect the total effective rate of medical resources' configuration. The current research models cannot effectively solve the problem, for example, decision tree model is difficult to make evaluation of long-term treatment; Markov model and the use of multiple attribute utility theory are restricted by the model parameters; discrete event simulation is limited because it depends on the epidemiological study and clinical trial. MTC, an extension approach of the traditional Meta-analysis, is an effective new method developed recently to analyze and compare the direct or indirect evidence of several different clinical treatment factors in order to make a comprehensive evaluation of the various interventions in the absence of evidence support. So the MTC can make up for the limitation of current evaluation methods.

KEYWORDS Bayesian mixed treatment comparison method; Pharmacoeconomics evaluation; Application

无明显差异;从药物经济学角度分析,干扰素 α 2b治疗慢性丙型肝炎较干扰素 α 1b更为经济。

本研究的不足之处在于样本量偏小,因此观察到的不良反应例数偏少。笔者在前言中提到:有观点认为 α 1b型干扰素更适合我国患者,副作用少,但本研究结果显示干扰素 α 1b与 α 2b的不良反应并无明显差异,尚需进一步扩大样本量再进行评价。

参考文献

- [1] WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [EB/OL]. [2015-09-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535634>.
- [2] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评

^Δ 基金项目:广东省省级重大项目(人文社科类)立项课题(No.2014WZDXM030)

* 硕士研究生。研究方向:医药经济学。电话:020-39352532。E-mail: shiyuhope@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:医药经济学。电话:020-39352163。E-mail: raohx66@163.com

价指南:2011版[J]. 中国药物经济学, 2011, 6(3): 7.

- [3] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2 557.
- [4] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(30): 545.
- [5] Gibbert K, Schlaak JF, Yang D, et al. IFN- α subtypes: distinct biological activities in anti-viral therapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(5): 1 048.
- [6] 谭英征, 陈双华, 傅京力. 聚乙二醇干扰素 α -2a和重组人干扰素 α -2b治疗慢性丙型肝炎临床疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(15): 75.
- [7] 王桂良, 何韵, 王笑, 等. 干扰素 α 2b与聚乙二醇干扰素 α 2a治疗慢性丙型肝炎成本-效果分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(9): 944.

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2015-12-03)

(编辑:胡晓霖)