

# 卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济学评价

魏 艳\*,陈英耀#,郭祖德(复旦大学公共卫生学院/卫生部卫生技术评估重点实验室,上海 200032)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1888-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.05

**摘要** 目的:对卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热(以下简称“粒缺发热”)患者中初始经验性抗真菌治疗的方案进行经济学评价。方法:基于两项关于卡泊芬净与伏立康唑初始经验性抗真菌治疗粒缺发热的国际多中心临床试验,结合国内临床专家对疾病治疗过程中药物选择方面的意见,构建决策树模型,运用TreeAge Pro 2011软件分析卡泊芬净与伏立康唑作为初始经验性抗真菌药物分别治疗10 d的成本效果。结果:卡泊芬净组患者的直接医疗费用低于伏立康唑组(52 826.71元 vs. 58 246.70元),治疗成功率和患者生存率均高于伏立康唑组(分别为33.95% vs. 25.63%、92.36% vs. 91.87%)。无论是以治疗成功率还是以患者生存率为效果指标,卡泊芬净组的成本-效果比均小于伏立康唑组,且增量成本-效果比和敏感度分析结果均证实了此结果。结论:对粒缺发热患者进行初始经验性抗真菌治疗,卡泊芬净比伏立康唑更具有成本效果优势。

**关键词** 卡泊芬净;伏立康唑;经验性治疗;抗真菌药;中性粒细胞缺乏伴发热;成本-效果分析;决策树模型;药物经济学

## Economic Evaluation of Caspofungin vs. Voriconazole in Initial Empirical Antifungal Therapy of Febrile Neutropenia

WEI Yan, CHEN Yingyao, GUO Zude (School of Public Health, Fudan University/Key Lab of Health Technology Evaluation, Ministry of Public Health, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the economics of caspofungin vs. voriconazole in initial empirical antifungal therapy of febrile neutropenia (FN). METHODS: Based on two international multiple center clinical trials about caspofungin vs. voriconazole in initial empirical antifungal therapy of FN, combined with domestic clinical experts' opinions about drug selection, a decision tree model was developed. TreeAge Pro 2011 software was used to analyze the cost and effectiveness of 10-day therapy of caspofungin or voriconazole as initial empirical antifungal therapy. RESULTS: The direct medical cost of caspofungin group was lower than that of voriconazole group (52 826.71 yuan vs. 58 246.70 yuan). The success rate and survival rate were higher than voriconazole group (33.95% vs. 25.63%, 92.36% vs. 91.87%). Whether the success rate or the survival rate of patients as the effect indicators, cost-effectiveness ratio of caspofungin group was lower than that of voriconazole group. Moreover, incremental cost effectiveness ratio and sensitivity analysis confirmed this conclusion. CONCLUSIONS: Caspofungin has more advantages than voriconazole in cost and effectiveness as initial empirical antifungal therapy in patients with FN.

**KEYWORDS** Caspofungin; Voriconazole; Empirical therapy; Antifungal agent; Febrile neutropenia; Cost-effectiveness analysis; Decision tree model; Pharmacoeconomic

近年来,侵袭性真菌感染(Invasive fungal infections,IFI)的发病率持续上升,已经成为引起中性粒细胞

缺乏伴发热(以下简称“粒缺发热”)患者死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。国外研究显示,IFI的病死率为30%~55%<sup>[2]</sup>;

- [5] Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact[J]. *J Intern Med*, 2004, 255(6): 653-663.
- [6] Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? [J]. *Am J Med*, 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.052.
- [7] 王园, 陈小燕, 吴清平, 等. 头孢菌素皮试和变态反应发生率的调查[J]. *药物流行病学杂志*, 2005, 14(2): 76-78.
- [8] 黄祖明, 李文胜, 何行玲, 等. 头孢菌素类药物皮试方法的

- 探讨[J]. *中国药房*, 2006, 17(17): 1353-1355.
- [9] 金晶, 李青, 冷光. 山西省头孢哌酮钠他唑巴坦钠不良反应报告分析[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(10): 1159-1161.
- [10] 石镁虹, 章桦, 程琴. 5 012例医疗损害纠纷的成因、分布及赔偿情况分析[J]. *医学与法学*, 2015, 7(6): 42-48.
- [11] 田鑫, 乔海灵.  $\beta$ -内酰胺类抗生素交叉过敏反应的结构基础[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(8): 564-566.
- [12] 陈冠容. 头孢菌素类抗生素过敏反应与产品质量的关系[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(1): 66-67.
- [13] 李洪莲. 浅谈头孢菌素类药物在临床应用中的过敏反应[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(4): 150-151.

\* 博士研究生。研究方向:卫生技术评估。电话:021-33565183。E-mail: yesterday1221@163.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:卫生技术评估。电话:021-33565183。E-mail: yychen@shmu.edu.cn

(收稿日期:2016-10-28 修回日期:2017-03-03)

(编辑:胡晓霖)

国内开展的一项前瞻性研究也显示,重症监护病房(Intensive care unit, ICU)患者侵袭性念珠菌感染的致死率为36.6%<sup>[3]</sup>,血液病/恶性肿瘤化疗患者IFI的致死率是普通患者的9倍<sup>[4]</sup>。由于IFI临床表现的多样性和非特异性,以及微生物学诊断技术的问题,目前很难在其早期确诊并进行针对性治疗,因此经验性治疗往往成为IFI的主要治疗选择。但是,由于经验性治疗存在许多不确定因素,可能会加重患者的医疗负担<sup>[5]</sup>,故对其进行经济学评价就显得尤为重要。

目前仅有少数几种抗真菌药物被证实对IFI的主要菌种——曲霉菌和念珠菌同时有效<sup>[6]</sup>,其中第三代唑类药物伏立康唑和棘白菌素类药物卡泊芬净因疗效较好、毒副反应较小而被广泛应用于经验性抗真菌治疗中<sup>[7-8]</sup>。目前,对于这两种经验性抗真菌治疗药物的成本效果评价研究较少,仅有Al-Badriyeh D、Turner SJ等<sup>[9-10]</sup>分别基于Walsh TJ等在2002年<sup>[11]</sup>及2004年<sup>[12]</sup>的两项国际多中心临床试验的数据在澳大利亚及土耳其开展的两项经济学评价,而国内对该两种药物在粒缺发热患者中进行经验性抗真菌治疗的药物经济学评价仍属空白。

本研究从全社会角度出发,基于国际多中心临床试验,通过结合国内临床专家对疾病治疗过程中药物选择方面的意见,构建决策树模型,对卡泊芬净与伏立康唑初始经验性抗真菌治疗粒缺发热患者的经济性进行评价,从而为临床决策及相关卫生政策的制定提供参考。

## 1 资料与方法

本研究基于Walsh TJ等<sup>[11-12]</sup>发表的两项随机、双盲、国际多中心试验文献进行分析,本研究中初始经验性抗真菌治疗的给药时间、临床结局及占比,以及治疗失败原因等内容均来自这两篇文献。

### 1.1 研究角度

本研究立足于我国医疗服务现状,从全社会的角度出发,以医疗服务费用为主要成本基础,进行不同药物方案的成本-效果分析。所涉及的成本包括抗真菌药物费用、合并治疗药物费用、辅助检查费、住院费、医师诊查费、不良反应检查费用及抢救费等直接医疗费用。

### 1.2 模型结构

基于两项国际多中心试验<sup>[11-12]</sup>中的患者特征、治疗方案和临床结局,运用TreeAge Pro 2011软件构建用粒缺发热患者卡泊芬净与伏立康唑初始经验性抗真菌治疗的决策树模型(简易模型见图1)。模型中按照有无基线感染和是否治疗成功,分为8种临床结局。卡泊芬净组与伏立康唑组均根据是否有基线感染分成了两条不同的路径,其中无基线感染组经初始经验性抗真菌治疗后,临床结局为治疗成功或失败(死亡、突破基线感染、提前停药、持续发热);基线感染组的临床结局为治疗成功或失败(死亡、持续的基线感染)。根据两项国际多中心试验<sup>[11-12]</sup>中给予的定义,基线感染是指在起始抗真菌治疗后24~48 h内确诊为真菌感染。

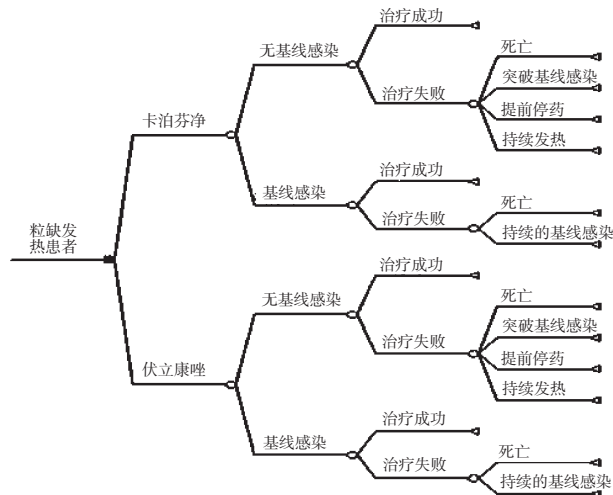


图1 卡泊芬净与伏立康唑初始经验性抗真菌治疗粒缺发热的决策树模型

Fig 1 Decision tree model of initial empirical antifungal therapy (voriconazole and caspofungin) for febrile neutropenia

经规定时间的初始经验性抗真菌治疗后,存活但治疗失败(突破基线感染、提前停药、持续发热)的患者,将换用其他抗真菌药物进行后续治疗;后续治疗方案根据专家咨询的结果选择,之后患者的临床结局为治疗成功或死亡。

### 1.3 模型输入

模型中卡泊芬净与伏立康唑成本-效果分析的临床流程及在该流程中涉及的起始用药和相应的临床结局占比均取自两项国际多中心试验<sup>[11-12]</sup>,详见表1。

表1 卡泊芬净与伏立康唑初始经验性抗真菌治疗的临床结局及占比

Tab 1 Clinical outcomes and proportion of initial empirical antifungal therapy of voriconazole and caspofungin

临床结局	卡泊芬净组	伏立康唑组
无基线感染患者	0.95	0.97
治疗成功	0.33	0.25
治疗失败	0.67	0.75
死亡	0.12	0.11
突破基线感染	0.08	0.03
提前停药	0.16	0.14
持续发热	0.64	0.72
基线感染患者	0.05	0.03
治疗成功	0.52	0.46
治疗失败	0.48	0.54

本研究通过咨询具有丰富经验的血液科专家(均为来自国内“三甲”医院具有高级职称的医师,共16位),确定研究中所用初始经验性抗真菌治疗药物的用法用量、接受抗真菌治疗患者的检查项目及频率、其他常规合并使用的药物、经验性治疗失败的挽救治疗药物等,结合2014年国家发改委颁布的药品最高零售价及各省《医疗服务价格》的相应费用标准计算两种方案的直接医疗费用。

表3 主要抗真菌药物的价格及用法用量统计

Tab 3 Price, usage and amount of main antifungal agents

通用名	商品名	生产厂商	标准用法	规格/价格	日治疗费用,元
伏立康唑	威凡 <sup>®</sup>	辉瑞制药	Day1: 800 mg[6 mg/(kg·12 h)]**	200 mg/1 221元	4 884.00
			Day2:400 mg (4 mg/kg,bid)**		2 442.00
卡泊芬净	科赛斯	默沙东制药	Day1:70 mg	70 mg/2 404元	2 404.00
			Day2:50 mg	50 mg/1 858元	1 858.00
米卡芬净	米开民	安斯泰来制药	100 mg (50~150 mg)	50 mg/607元	1 214.00
两性霉素B	-	-	50 mg(0.6 mg/kg,qd)**	25 mg/43.36元	86.72

注: \*表示静脉输注转口服,无需从负荷剂量开始; \*\*表示按体质量约60 kg计算;“-”表示生产厂商较多,其价格取中位数

Note: \* means oral administration instead of intravenous infusion, no need to start with load dose; \*\* means by body weight about 60 kg; “-” indicated that there were quite a few manufacturers, the price obtained the median value

## 2 结果

### 2.1 成本

本研究治疗成本涉及两部分,分别为初始经验性抗真菌治疗费用及初始经验性治疗失败(除去死亡)换药后的抗真菌治疗费用,两种不同治疗结局的费用合计见表4。由表4可知,在初始经验性抗真菌治疗成功组与失败组,伏立康唑方案的费用均高于卡泊芬净方案。

表4 两种不同治疗结局的单例患者费用(元)

Tab 4 Cost per patient of 2 therapy outcomes (yuan)

治疗结局	卡泊芬净组	伏立康唑组
经验性治疗成功	31 586.30	39 683.70
经验性治疗失败(死亡)	31 676.30	39 773.70
经验性治疗失败(突破基线感染)		
曲霉菌感染	70 958.10	52 265.70
念珠菌感染	70 958.10	70 985.10
接合菌感染	44 168.30	52 265.70
镰刀菌感染	44 168.30	
毛孢子菌感染	44 168.30	
经验性治疗失败(提前停药)		
严重输液反应	56 322.00	53 221.30
严重肾毒性	56 322.00	53 221.30
严重肝毒性	56 322.00	53 221.30
经验性治疗失败(持续发热)	70 958.10	70 958.10

### 2.2 成本-效果分析

用决策树模型进行成本-效果分析。在粒缺发热患者中,用卡泊芬净初始经验性抗真菌治疗的成功率高于伏立康唑组,二者分别为33.95%与25.63%;卡泊芬净组患者的生存率也高于伏立康唑组,二者分别为92.36%与91.87%;卡泊芬净组患者的平均直接医疗费用低于伏立康唑组,二者分别为52 826.71元与58 246.70元。由此可见,二者相比较,卡泊芬净属于成本较低且效果较好的初始经验性抗真菌治疗方案。在成本-效果比(C/E)方面,不管以治疗成功率还是患者生存率作为效果指标,卡泊芬净组的C/E均小于伏立康唑组,说明卡泊芬净方案较伏立康唑方案更具有成本效果优势,且增量成本-效果比结果也说明了这点,详见表5。

### 2.3 敏感度分析

在两项国际多中心试验<sup>[11-12]</sup>中分别采用7 d和10 d作为初始经验性抗真菌治疗的时间,但大多数专家推荐

根据专家意见,两种方案初始经验性抗真菌治疗的用药时间均定为10 d,其中卡泊芬净为静脉输注,qd,第1天(起始)剂量为70 mg,之后每天为50 mg;伏立康唑为静脉输注,bid,第1天(起始)剂量为每次6 mg/kg,第2天开始每次为4 mg/kg。接受抗真菌治疗患者的常规检查项目包括血常规、真菌血培养、真菌抗原检测、CT、支气管镜检、电解质、肝肾功实验室指标监测、常规痰液检查等。抗真菌治疗过程中合并使用的药物包括亚胺培南西司他丁、万古霉素、重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等。两项国际多中心试验<sup>[11-12]</sup>中,上述检查和治疗的种类及频率在两组中一致。为预防药物性肝损害,使用伏立康唑的患者会给予谷胱甘肽静脉输注,每次300 mg,qd~bid。

初始经验性抗真菌治疗存活但治疗失败(突破基线感染、提前停药、持续发热)的患者,其后续治疗方案见表2(表中方案来自专家咨询结果)。此外,根据专家咨询结果,本研究成本-效果分析中的其他相关假定包括:(1)初始经验性抗真菌治疗失败后,换用其他药物治疗,临床结局为治疗成功的比例为100%;(2)换药后的抗真菌治疗时间与初始经验性抗真菌治疗时间一致;(3)卡泊芬净与伏立康唑的疗效和费用,以我国市场上的原研药为基础;(4)初始经验性抗真菌治疗死亡患者的起始治疗时间为10 d;提前停药患者的起始治疗时间为5 d。

表2 初始经验性抗真菌治疗失败后换药方案

Tab 2 Alternatives after initial empirical antifungal therapy failure

治疗失败原因	初始为卡泊芬净(给药途径)	初始为伏立康唑(给药途径)
突破基线感染		
曲霉菌感染	伏立康唑(iv)	两性霉素B(iv)
念珠菌感染	伏立康唑(iv)	卡泊芬净(iv)
接合菌感染	两性霉素B(iv)	两性霉素B(iv)
镰刀菌感染	两性霉素B(iv)	
毛孢子菌感染	两性霉素B(iv)	
提前停药		
严重输液反应	伏立康唑(iv)	卡泊芬净(iv)
严重肾毒性	伏立康唑(iv)	卡泊芬净(iv)
严重肝毒性	米卡芬净(iv)	卡泊芬净(iv)
持续发热	伏立康唑(iv)	卡泊芬净(iv)

### 1.4 成本计算

本研究中的主要抗真菌药物单价来自于国家发改委2014年最高零售价统计值(详见表3);其他抗真菌的合并用药单价参考部分省份的最高零售价<sup>[13]</sup>——1 g规格的注射用亚胺培南西司他丁钠单价为158.26元;1 g规格的注射用万古霉素单价为154.32元;100 μg规格的注射用G-CSF单价为80元;0.6 g规格的注射用谷胱甘肽单价为18元。此外,系统收集了国内34个省、自治区、直辖市2014年《医疗服务价格》,普通病房住院平均费用为26.75元/d,医师平均诊查费用为5元/d,平均抢救费用为90元/d。



表5 成本-效果分析结果

Tab 5 Results of cost-effectiveness analysis

组别	平均直接医疗费用(C),元	治疗成功率(E <sub>1</sub> ),%	患者生存率(E <sub>2</sub> ),%	C/E <sub>1</sub>	ΔC/ΔE <sub>1</sub>	C/E <sub>2</sub>	ΔC/ΔE <sub>2</sub>
卡泊芬净组	52 826.71	33.95	92.36	155 601.50	-65 144.12	57 196.52	-1 106 120.41
伏立康唑组	58 246.70	25.63	91.87	227 259.85		63 401.22	

用药时间为14 d,因此本研究将初始经验性抗真菌治疗时间设为7~14 d进行单因素敏感度分析。结果显示,卡泊芬净组患者的直接医疗费用始终低于伏立康唑组,且治疗时间越长,费用差别越明显;不论以治疗成功率还是患者生存率作为效果指标,卡泊芬净组的C/E始终小于伏立康唑组,卡泊芬净方案较伏立康唑方案更具有成本效果优势。

由于注射用伏立康唑目前在国内除原研药(威凡®)外,存在多种国产仿制药,200 mg包装规格在国内各省的最高零售单价为480.13~1 221.00元不等,故本研究又以480.13~1 221.00元单价变化进行敏感度分析。结果显示:(1)以治疗成功率为效果指标时,在伏立康唑的整个价格变化区间,卡泊芬净组的C/E均小于伏立康唑组。(2)以患者生存率为效果指标时,伏立康唑单价在572元以上时,卡泊芬净组患者的直接医疗费用均低于伏立康唑组,且随着伏立康唑价格的上升,卡泊芬净的成本效果优势越来越明显;但在伏立康唑的单价低于572元时,伏立康唑组患者的直接医疗费用低于卡泊芬净组,伏立康唑单价为480.13~572.00元时,两组患者直接医疗费用的差额为2.85~770.49元,卡泊芬净每减少1例患者死亡所增加的费用为577.27~135 938.00元。根据世界卫生组织(WHO)的相关标准<sup>[14]</sup>,以3倍人均国内生产总值(GDP)作为决策阈值进行分析,2014年我国人均GDP为46 531元,卡泊芬净每减少1例患者死亡所增加的费用低于3倍人均GDP(139 593元),因此认为卡泊芬净方案仍具有成本效果优势。

### 3 讨论

本研究为国内首次对粒缺发热患者初始经验性抗真菌治疗药物进行成本-效果分析。结果显示,采用卡泊芬净方案的治疗成功率高、患者死亡率低,且治疗总费用更低,具有较好的成本效果。

本研究基于澳大利亚和土耳其两项卡泊芬净与伏立康唑在粒缺发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济评价研究,结合权威专家意见,以10 d作为研究周期,对两种药物治疗方案的成本效果进行分析,其中成本指标涉及抗真菌药物费用、住院费、辅助检查费、医师诊查费、抗细菌药物费用、辅助用药费、不良反应检测费用及抢救费等,所纳入的指标较为全面,并考虑到初始经验性抗真菌治疗失败之后的换药等后续治疗方案,研究设计较为合理,结果较为可信。

但由于本研究相关效果指标借鉴了国外多中心随机试验,一方面,相关临床结局来自于两项试验,虽患者类型基本一致,但所纳入患者并非同批人群,因此相关比较并非直接“头对头”的临床试验数据比较;另一方

面,本研究并未能获取基于我国患者的相关效果指标;此外,缺乏对纳入患者长期生存质量指标的考察,这些都有待在以后的研究中进一步改进与完善。

### 参考文献

- [1] 董卫华,唐军杰,谢娴婷,等.某“三甲”医院2013-2014年血液病患者抗真菌药物使用分析[J].中国药房,2016,27(5):587-590.
- [2] Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008,47(9):1176-1184.
- [3] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(7): 1660-1668.
- [4] Sun YQ, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2):757-767.
- [5] 刘正印.侵袭性真菌感染的经验性和抢先治疗[J].上海医药,2014,35(9):8-10.
- [6] Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C, et al. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005,56(Suppl 1): i39-i48.
- [7] Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever[J]. *EJC Supplements*, 2007,5(2):32-42.
- [8] Potter M. Strategies for managing systemic fungal infection and the place of itraconazole[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005,56(Suppl 1): i49-i54.
- [9] Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, et al. Pharmacoeconomic analysis of voriconazole vs. caspofungin in the empirical antifungal therapy of febrile neutropenia in Australia[J]. *Mycoses*, 2012,55(3):244-256.
- [10] Turner SJ, Senol E, Kara A, et al. Cost effectiveness of caspofungin vs. voriconazole for empiric therapy in Turkey[J]. *Mycoses*, 2014,57(8):489-496.
- [11] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever[J]. *N Engl J Med*, 2002,346(4): 225-234.
- [12] Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2004,351(14):1391-1402.
- [13] 药价查询网[EB/OL]. [2016-04-12].<http://www.china-ya.com>.
- [14] 增量成本效果比(ICER)与净收益(Net Benefit)[EB/OL]. (2012-05-08) [2016-04-12].[http://blog.sina.com.cn/s/blog\\_5c88b5cf01012h1h.html](http://blog.sina.com.cn/s/blog_5c88b5cf01012h1h.html).

(收稿日期:2016-06-07 修回日期:2016-10-17)

(编辑:胡晓霖)