【药物评价】

富马酸二甲酯治疗复发缓解型多发性硬化的成本效果分析

芮明军[1]，杜夕雯[1]，谢　丽[1]，曹海俊[1]，殷　剑[2*]
（1. 天津开心生活科技有限公司，上海 200030；2. 中国医学科学院老年医学研究院，北京 100730）

摘要：目的 评估富马酸二甲酯（dimethyl fumarate，DMF）对比特立氟胺（teriflunomide，TFM）治疗复发缓解型多发性硬化的成本效果。**方法** 研究从卫生体系角度出发，构建 Markov 模型模拟患者终生（37 年）。成本包括药品成本、监测成本、疾病管理成本、复发治疗成本和不良事件处理成本。结局指标使用质量调整生命年，效用值的选取包括模型状态和不良事件的效用值，参数来自发表文献、公开文件及专家访谈，并对结果进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。**结果** 在模拟时限内，DMF 组以及 TFM 组的总成本分别为 513 105 和 642 028 元，前者较后者低 128 923 元，节约主要体现在 DMF 组有更低的药品、治疗监测、不良事件处理、疾病管理和复发治疗成本。DMF 组与 TFM 组的总质量调整生命年分别为 4.10 和 3.94 年，前者较后者增加 0.16 年。单因素敏感性分析结果显示 TFM 和 DMF 的残疾进展风险值是影响结果的主要因素。概率敏感性分析结果显示，在 1 倍人均 GDP 的阈值下，DMF 相较于 TFM 具有经济性的概率为 100%。**结论** 基于卫生体系角度，DMF 相较 TFM 在治疗成人复发缓解型多发性硬化的经济性上具有绝对优势。

关键词：富马酸二甲酯；特立氟胺；成本效果；多发性硬化
中图分类号：R952　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)11-1475-11
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.015

Cost-utility analysis of dimethyl fumarate compared with teriflunomide for the treatment of relapsing multiple sclerosis in China

RUI Mingjun[1], DU Xiwen[1], XIE Li[1], CAO Haijun[1], YIN Jian[2*]
(*1. Tianjin Happy Life Technology Co., Ltd., Shanghai 200030, China;*
2. Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract: ***Objective*** This study aims to evaluate the cost-utility of dimethyl fumarate (DMF) compared with teriflunomide (TFM) for relapsing multiple sclerosis (RMS) in China. ***Method*** A Markov model was constructed based on a from healthcare system perspective in China over a 37-year horizon. Drug acquisition costs, monitoring costs, disease management costs, disease relapse costs and adverse events management costs were included. QALYs was used as the outcome. Utility of different model statuses and disutility caused by adverse events were also considered in the inputs. Costs and utility inputs were derived from published studies, public documents, and expert interviews. One-way sensitivity analysis (DSA) and probability sensitivity analysis (PSA) were conducted to evaluate the robustness of the results. ***Results*** Over a 37-year time horizon, DMF led to an incremental QALY gain of 0.16 (4.10 of DMF and vs 3.94 of TFM) and reduced the total cost of ¥128,923 yuan (¥513,105 of DMF and vs ¥642,028 of TFM) compared with TFM. Cost savings are mainly drug acquisition costs, monitoring costs, disease management costs, disease relapse costs and adverse events management costs. DSA results showed that the disability progression hazard ratio values of TFM and DMF were the main drivers. PSA results showed a 100% probability of DMF being cost-effective compared to TFM at a threshold of 1 GDP per capita. ***Conclusion*** DMF dominates the TFM for the treatment of RMS from healthcare system perspective in China.

Key Words: dimethyl fumarate; teriflunomide; cost-utility; relapsing multiple sclerosis

收稿日期：2022-08-11
作者简介：芮明军，硕士，研究方向：药物经济学评价与方法学。
通信作者：殷剑，主任医师，研究方向：神经免疫学临床研究。

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种发生在中枢神经系统中的不可治愈的、慢性进展的自身免疫性疾病[1]，好发于20～40岁的中青年人群，女性居多。研究[2]指出，有80%～85%的MS患者在诊断初期表现为复发缓解型多发性硬化（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS）约50%的RRMS患者在患病10～15年后不再复发缓解，病情呈缓慢进行性加重，即表现为继发缓解型多发性硬化（secondary-progressive multiple sclerosis，SPMS），临床上一般将临床孤立综合征（clinically isolated syndrome）、RRMS与SPMS合称为复发型多发性硬化（relapse multiple sclerosis，RMS）[3]。

MS患者相比健康人群身体状况有显著下降[4]。患者从发病到死亡的平均生存时间约为35年[5]。疾病修正治疗（disease modifying therapy，DMT）是控制MS疾病进展的主要手段[2]。然中国仅有18%的MS患者接受DMT，多数患者的治疗需求仍未被满足[6]。目前中国共有7款DMT药品上市。其中，特立氟胺（teriflunomide，TFM）的临床应用较为广泛[7]。TFM于2018年7月获得国家药品监督管理局批准上市，并于2019年纳入中国基本医疗保险目录。现阶段MS患者的DMT使用率较低，且MS患者的个体差异较大，个体化治疗需求高。因此，增加患者DMT药物的选择，并评估各药物的经济性，对于提高RMS患者DMT使用率及规范临床诊疗具有重要意义。

富马酸二甲酯（dimethyl fumarate，DMF）于2021年4月在中国获批上市，临床可用于治疗RMS成年患者，目前尚未被纳入中国基本医疗保险目录。本研究旨在从中国卫生体系角度出发评价DMF对比TFM治疗成人复发缓解型多发性硬化的经济性。

1 方法

1.1 目标人群与治疗方案

本研究目标人群为中国RRMS成年患者，利用针对MS最常用的扩展残疾状态量表（expanded disability status scale，EDSS），将RRMS患者的不同健康状态纳入考虑。根据DEFINE[8]和CONFIRM[9]采用的EDSS评分方式，应用简化版的EDSS评分，将患者残疾情况分为：0（神经功能测试正常）、1.0～1.5、2.0～2.5、3.0～3.5、4.0～4.5、5.0～5.5、6.0～6.5、7.0～7.5、8.0～8.5、9.0～9.5、10（死亡），共11个EDSS评分。EDSS评分越高，说明患者疾病严重程度越高。

治疗方案为口服DMF（240 mg），一日2次，以及口服TFM（14 mg），一日1次。模型假设当患者疾病进展至EDSS评分大于7，或患者从RRMS阶段进展至SPMS阶段时，DMT用药终止（DMT治疗方案对EDSS评分大于7的患者在SPMS阶段的疾病转移概率没有影响），随后进行观察[10-11]。

1.2 模型概述

本研究使用excel 2016构建Markov模型（图1），从中国卫生体系角度评估DMF对比TFM治疗RRMS的成本效果，模型产出为总成本、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）。

RRMS患者进入模型后，按照EDSS评分划分为10个状态，分别为：EDSS评分0，1～1.5，2～2.5，…，9～9.5；当RRMS患者疾病进展到SPMS后，同样根据EDSS评分划分为10个状态；所有患者可从任何一个状态进入死亡（吸收状态）；共21个健康状态（图1）。RRMS状态下EDSS评分低的患者可恶化到评分高的状态，评分高的患者经过治疗可降低到评分低的状态。任何一个RRMS下的EDSS评分状态均可进入相同或更高EDSS评分的SPMS状态，但进展至SPMS状态的患者不能恢复到RRMS状态。SPMS状态下，患者只能维持EDSS评分不变、进展至更高评分状态或死亡。整个疾病进程中，患者可能随时经历复发。年复发率（annual relapse rate，ARR）根据患者所处疾病阶段（即RRMS或SPMS状态）和EDSS评分水平有所不同。

根据DEFINE[8]和CONFIRM[9]研究，模型中

队列人群的基线平均年龄为 37.8 岁，男性比例为 29.0%，不同 EDSS 评分的患者分布见表 1。研究假设模型循环周期为 1 年。为捕捉患者终生的健康结局和成本，根据 MS 患者的中位期望生命时长 74.7 年[12]，本模型设定模拟时间跨度为 37 年。同时，根据《中国药物经济学指南（2020）》[13] 推荐，对模型中的成本和健康效用值按 5% 的年贴现率进行贴现。

1.3 模型参数

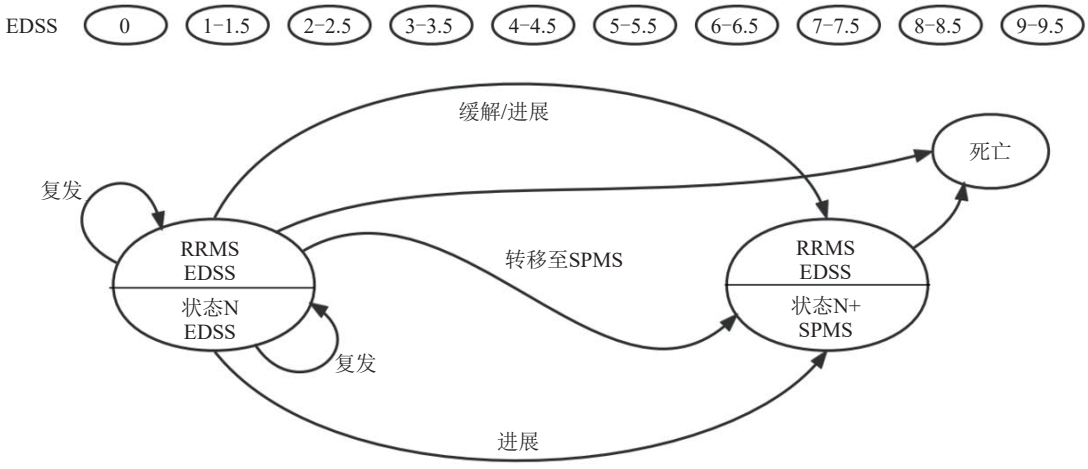
1.3.1 转移概率

根据英国哥伦比亚数据库[14] 得出不同 EDSS 评分下 RRMS 的自然转移概率（表 2）。不同 EDSS 评分下 SPMS 的自然转移概率及 RRMS 转移到 SPMS 的概率来自 Mauskopf 等[11] 的研究（表 3、表 4）。对于正在接受 DMT 治疗的 DMF 患者队列和 TFM 患者队列，其进展率在疾病自然进展率的基础上，使用美国 ICER 机构报告[15] 中的药品对比安慰剂在残疾进展方面的风险比（hazard ratio，HR）进行调整：DMF 0.62[95% 置信区间（confidence interval，*CI*）0.46 ～ 0.84]，TFM 0.72（95%*CI* 0.52 ～ 0.97），利用 Markov 模型常用的转移概率和瞬时速率之间的转换公式得出药物治疗后转移矩阵。

1.3.2 年复发率

本模型考虑了患者的疾病复发。由于缺乏 RRMS 疾病自然年复发率的中国本土数据，本研究使用 Mauskopf 等[11] 报告的数据（表 5）。

对于正在接受 DMT 治疗的 DMF 和 TFM 患者队列，其疾病复发率在疾病自然复发率的基础上，使用美国 ICER 机构报告[15] 中的相对风险值（relative risk，RR）进行调整：DMF 0.53（95%*CI* 0.42 ～ 0.63），



注：椭圆代表健康状态；箭头表示健康状态之间的转化；状态 N 为当前 EDSS 状态

Note: ellipse represents the health state; arrow indicates the transformation between health states; state N is the current EDSS state

图 1 Markov 队列模型

Figure 1 Markov cohort model

表 1 RRMS 患者基线 EDSS 评分分布

Table 1 Baseline EDSS score distribution of RRMS patients

EDSS评分	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
分布比例/%	5.10	8.50	34.10	22.90	20.60	8.60	0.10	0.00	0.00	0.00

表 2 RRMS 不同 EDSS 评分间的转移概率

Table 2 Transfer probability between different EDSS scores of RRMS

第x年/10^{-3}	第x+1年									
	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
0	695.37	202.94	72.51	21.70	4.22	1.37	1.75	0.11	0.03	0.00
1～1.5	58.26	695.02	157.83	60.88	16.38	4.58	6.43	0.48	0.13	0.01
2～2.5	15.86	121.33	607.89	167.96	44.58	18.49	21.59	1.74	0.52	0.04
3～3.5	5.94	49.60	120.06	544.22	91.09	58.45	116.49	10.30	3.55	0.30
4～4.5	1.65	22.14	66.60	115.19	489.36	103.88	168.11	25.80	6.71	0.56
5～5.5	0.52	5.33	29.42	58.66	87.36	486.96	273.10	38.80	18.83	1.02
6～6.5	0.12	1.33	4.44	24.97	30.69	40.80	740.68	108.97	43.77	4.23
7～7.5	0.01	0.15	0.52	2.47	7.27	3.85	116.84	692.69	160.61	15.59
8～8.5	0.00	0.01	0.04	0.29	0.55	0.50	18.81	55.74	903.40	20.66
9～9.5	0.00	0.00	0.00	0.02	0.04	0.03	1.76	5.68	174.14	818.33

表 3 SPMS 不同 EDSS 评分间的转移概率

Table 3 Transfer probability between different EDSS scores of RRMS

第x年/10^{-3}	第x+1年									
	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1～1.5	0.00	769.23	153.85	76.92	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2～2.5	0.00	0.00	635.66	271.32	62.02	23.26	7.75	0.00	0.00	0.00
3～3.5	0.00	0.00	0.00	629.12	252.75	76.92	32.97	2.75	5.49	0.00
4～4.5	0.00	0.00	0.00	0.00	485.40	350.36	138.69	7.30	18.25	0.00
5～5.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	632.53	317.27	22.09	26.10	2.01
6～6.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	763.13	190.29	44.60	1.98
7～7.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	804.64	189.12	6.24
8～8.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	925.82	74.18
9～9.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1000.00

表 4 RRMS 转移到 SPMS 的概率

Table 4 Probability of transition from RRMS to SPMS

EDSS评分	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
转移概率/10^{-2}	0.00	0.30	3.21	11.66	21.04	29.87	23.72	25.35	15.25	100.00

表 5 不同 EDSS 评分下的自然年复发率 /%

Table 5 Annual recurrence rate under different EDSS scores (natural history) /%

EDSS评分/分	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
RRMS	1.26	1.32	1.32	1.35	1.36	1.43	1.18	1.23	1.23	1.23
SPMS	0	0	0.91	1.64	1.05	1.27	1.10	0.82	0.82	0.82

TFM 0.67 (95%*CI* 0.56 ～ 0.79)。

1.3.3 年停药率

模型假设在各 EDSS 评分下的终止率相同[16-18]。每年停药的患者人数的计算方式等于当年年初接受治疗的患者人数乘以年停药率。两种 DMT 治疗方案的年停药率数据来自英国国家卫生与临床优化研

究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）公开报告[19]中的数据，其中 DMF 的年停药率为基于 DEFINE[8] 和 CONFIRM[9] 两项研究中的加权数据 18.01%，TFM 的年停药率为基于 Confavreux[20] 和 O'connor[21] 两项研究的加权数据 18.57%。

1.3.4 死亡率

中国普通人群的全因死亡率见表 6。由于缺乏中国本土的 MS 患者相对死亡风险数据，本研究使用 Mauskopf 等[11]报告的不同 EDSS 评分水平下的 RR 值（表 7）。模型假设 RRMS 和 SPMS 阶段的 RR 值相同，但不同 EDSS 评分水平的 RR 值有所不同。

表 6 中国普通人群全因死亡率 /%

Table 6 All-cause mortality of the general population in China/%

年龄/岁	女性（男性）全因死亡率	年龄/岁	女性（男性）全因死亡率
18～19	0.03（0.05）	60～64	0.73（1.26）
20～24	0.03（0.05）	65～69	0.73（1.26）
25～29	0.03（0.07）	70～74	0.73（1.26）
30～34	0.03（0.07）	75～79	0.73（1.26）
35～39	0.03（0.07）	80～84	0.73（1.26）
40～44	0.03（0.07）	85～89	1.28（2.10）
45～49	0.03（0.07）	90～94	1.28（2.10）
50～54	0.04（0.08）	95～99	1.28（2.10）
55～59	0.04（0.08）	100	1.28（2.10）

1.3.5 不良事件发生率

本研究纳入 DMF[22] 和 TFM[23] 说明书中发生率均≥ 10% 且与安慰剂组相比发生率高出 2% 的不良事件（表 8），其年发生率数据则通过各自药品的关键性临床试验（DMF[8-9]，TFM[20-21,24-25]）中的实际不良事件发生例数除以患者总随访年（患者样本量 × 患者平均随访年数[8-9,20-21,24-25]）得到。

表 8 不良事件年发生率 /%

Table 8 Annual incidence of adverse reactions/%

常见不良事件	DMF组	TFM组
腹泻	7.61	9.24
潮红	21.74	0.00
恶心	6.52	7.26
上腹部疼痛	9.78	0.00
头痛	0.00	10.56
谷丙转氨酶升高	0.00	9.90
脱发	0.00	8.58

1.3.6 效用参数

由于目前尚无中国人群 RRMS 的健康效用研究，故采用 Orme 等[26]的研究，得到不同疾病状态下对应的健康效用值（表 9）。

表 9 根据 EDSS 评分水平分层的效用值

Table 9 Utility stratified by EDSS score level

EDSS	无复发		复发	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
0	0.87	0.83	0.80	0.75
1～1.5	0.80	0.75	0.73	0.68
2～2.5	0.71	0.66	0.63	0.59
3～3.5	0.57	0.53	0.50	0.46
4～4.5	0.61	0.57	0.54	0.49
5～5.5	0.52	0.47	0.45	0.40
6～6.5	0.46	0.42	0.39	0.34
7～7.5	0.30	0.25	0.23	0.18
8～8.5	-0.05	-0.09	-0.12	-0.17
9～9.5	-0.20	-0.24	-0.27	-0.31

此外，基于专家访谈，模型也考虑了不良事件导致的健康效用损失，主要为恶心和头痛，二者效用损失分别为 0.000 13[18] 和 0.14[27]，其余不良事件的效用损失为 0[11,18]。

表 7 MS 死亡率 RR 值

Table 7 RR of MS mortality

EDSS评分/分	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
RR	1.00	1.30	1.60	1.68	1.76	1.84	2.71	3.57	4.44	5.31

1.3.7 成本参数

本研究从我国卫生系统角度出发，故仅纳入直接成本，包括药品成本、治疗监测成本、疾病管理成本、复发治疗成本及不良事件处理成本。

1.3.7.1 药品成本

中国医药工业信息中心 PDB 数据库显示，2022 年 DMF 肠溶胶囊的全国最低中标价为 7 168.0 元 / 盒，每盒含 56 粒，折合单价为 128.0 元 / 粒。自 2021 年 7 月至今，“菲凡活力 - 多发性硬化患者援助项目”持续开展，该援助项目不限定患者家庭经济状况和个人收入水平，只要项目医师评估患者有继续使用 DMF 肠溶胶囊的临床获益可能，便可持续申请“买 1 援 1”的项目援助。可见，患者接受援助后，DMF 肠溶胶囊的单位价格为 64.0 元 / 粒，折合日费用为 128 元。

数据 [28] 显示，2022 年 TFM 片最低中标价为 282 元 / 片，折合日费用为 282 元。对应的“捷力保 4.0 报销福利计划”为每盒 (28 片，14 mg) 报销 800 元（该项目按照患者不同自付比例分为 500 元、800 元和 1 300 元三档的报销额度 [29]，此处按照大部分地市的自付比例，取项目报销额度的中位值 800 元，一年报销 12 盒），因此折合日费用为 255.7 元。

1.3.7.2 治疗监测成本

结合 DMF 肠溶胶囊和 TFM 片药品说明书并咨询临床专家，基于数据可获得性，各监测项目的单位成本采用 2018 年公布的上海市医疗项目收费标准 [30]，获得两种方案治疗所需的监测项目及成本（表 10）。使用 DMF 患者的肝功能检查（包括血清转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素检测）频次根据专家建议进行了调整：说明书指出用药前需检查 1 次，专家结合临床实践建议调整为治疗第 1 年检查 3 次和随访期间每年检查 2 次。

1.3.7.3 疾病管理成本

基于专家访谈可知，RRMS 和 SPMS 两种疾病阶段，患者的治疗和费用基本一致。在 Mauskopf 等 [11] 的研究中，也假设在相同 EDSS 评分下，RRMS 与 SPMS 患者的疾病管理成本相同。因此在我们的模型中也做了相同假设。疾病管理成本为患者定期在医院随访产生的成本，主要包括除 DMT 药品及其监测成本、复发治疗成本和不良事件成本以外的所有医疗成本，如检验检查费、其他药品费、护理成本，费用来自于专家访谈（表 11）。根据专家访谈得到了 EDSS 评分在 1 ～ 1.5 分、2 ～ 2.5 分以及 4 ～ 4.5 分的年疾病管理费用，通过线性回归统计得到了各 EDSS 评分下的相应费用。

1.3.7.4 复发治疗成本

复发治疗成本为患者由于疾病复发入院治疗而产生的相关费用，主要包括药物治疗费用和住院费用。根据专家访谈可知，患者因疾病复发而产生的次均住院治疗成本为 19 255 元。各 EDSS 评分下患

表 10 两种方案的治疗监测项目及成本

Table 10 DMT monitoring requirements and monitoring items

治疗方案	第 1 年		第 2 年及以后	
	监测项目及频次(含用药前检查)	费用/(元/年)	监测项目及频次	费用/(元/年)
DMF	3 次肝功能检查、3 次神经科门诊、3 次全血细胞计数	306	2 次肝功能检查、2 次神经科门诊、2 次全血细胞计数	204
TFM	7 次肝功能检查、7 次神经科门诊、7 次全血细胞计数、1 次结核菌素试验 A、1 次怀孕检查	814	6 次肝功能检查、6 次神经科门诊、6 次全血细胞计数	612

表 11 疾病管理成本

Table 11 Disease management costs

EDSS评分	0	1～1.5	2～2.5	3～3.5	4～4.5	5～5.5	6～6.5	7～7.5	8～8.5	9～9.5
成本/元	2 187	3 924	5 660	7 345	9 030	10 715	12 400	14 085	15 770	17 455

者的年复发治疗成本，则通过“专家访谈中所得的次均治疗成本 × 年复发率”得到。

1.3.7.5 不良事件处理成本

本研究将 DMF 和 TFM 药品说明书中发生率均≥ 10% 且与安慰剂组相比发生率≥ 2% 的常见不良事件纳入考虑，并假设每年各不良事件发生率保持一致。2 种药物对应的不良事件发生率及各不良事件治疗成本分别见表 12。

1.3.7.6 总成本拆解

按上述分析，DMF 和 TFM 组治疗费用总成本拆解详见表 13。

1.4 敏感性分析

在单因素敏感性分析中，每个参数的方差主要依据其 95%*CI* 或 20% 数据变化范围（缺乏 95%*CI* 时）设定，部分数据根据实际情况进行上下限选择。对于 TFM 药品单价，±20% 的数据变化范围已将“捷力保 4.0 福利报销计划”的报销上限（1 300 元 / 盒）和下限（500 元 / 盒）均包含在内。具体参数的上下限详见表 14。

在概率敏感性分析中，采用蒙特卡洛模拟 1 000 次，设定临床有效性、不良事件发生率、死亡率、年复发率服从对数正态分布，年停药率、效用值服从 β 分布，成本、不良事件时长服从 γ 分布，RRMS 及 SPMS 不同 EDSS 评分间转移概率服从 δ 分布。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示，与 TFM 相比，使用 DMF 的患者人均可多获得 0.16 个 QALY，同时降低总成

表 12 各不良事件的发生率和成本

Table 12 Adverse events rate and costs

不良事件[1)]	年发生率/%		成本/元	数据来源
	富马酸二甲酯	特立氟胺		
腹泻	7.61	9.24	155	上海市医疗收费标准
潮红	21.74	-[2)]	0	一过性，无需治疗
恶心	6.52	7.26	140	上海市医疗收费标准
上腹部痛	9.78	-[2)]	0	一过性，无需治疗[31]
头痛	-[2)]	10.56	60	上海市医疗收费标准
丙氨酸转氨酶升高	-[2)]	9.90	954	临床专家咨询和药智网
脱发	-[2)]	8.58	0	无需治疗

注：[1)] 不良事件发生率数据均来自药品说明书；[2)] 对应不良事件临床发生率较低，暂不纳入本研究。

Note: [1)]the incidence of adverse events is from the drug specification; [2)]corresponding to the low clinical incidence of adverse events, it is not included in this study.

表 13 总成本拆解 / 元

Table 13 Breakdown total costs/Yuan

方案	药品成本	治疗监测成本	不良事件处理成本	疾病管理成本	复发治疗成本	总成本
DMF	128 698	646	58	167 655	216 049	513 105
TFM	247 976	1 791	333	169 384	222 544	642 028

表 14 单因素敏感性分析参数上下限选取原则

Table 14 Selection principle of upper and lower limits of one-way sensitivity analysis parameters

选取原则	具体参数
基础值的95%*CI*	DMF 和 TFM 的年复发率的相对风险值；DMF 和 TFM 的残疾进展的风险比
基础值±20%	不良事件的成本、效用损失、年发生率；RRMS 和 SPMS 各 EDSS 评分下复发和不复发的效用值；药品成本、复发成本、监测成本、疾病管理成本；死亡率的相对风险；DMF 和 TFM 的停药率
其他	贴现率（下限 0%，上限 6%）；男性比例（下限 5%，上限 50%）；基线年龄（下限 27.8 岁，上限 47.8 岁）

本 128 923 元，说明 DMF 为具有成本效果的绝对优势方案，详见表 15。

表 15 DMF 治疗 RRMS 的成本 - 效果基础分析结果
Table 15 Results of cost-utility analysis of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing multiple sclerosis

结果	DMF	TFM	增量值
总成本/元	513 105	642 028	−128 923
总生命年/年	14.75	14.73	0.02
QALY	4.10	3.94	0.16
ICER	DMF具有绝对优势		

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析显示，对 ICER 影响较大的 5 个参数为 TFM 和 DMF 的残疾进展风险值、TFM 和 DMF 的停药率、模拟时长（图 2）。

2.2.2 概率敏感性分析

图 3 为蒙特卡洛模拟 1 000 次的 ICER 离散图，直线为支付意愿值（willingness-to-pay，WTP），即 1 倍中国 2021 年人均 GDP。如图所示，所有的散点均位于直线下方，且更多分布于第四象限，证明 DMF 相较于 TFM 有更高概率具有经济性。概率敏感度分析的成本效用可接受曲线如图 4 所示，DMF 对比 TFM 在当前支付意愿值下具有经济性的概率为 100%。

3 讨论

国际上一些研究[32-33]已表明 MS 患者的经济负担会随着残疾程度的加深而加重，包括直接医疗成本和间接照顾成本、生产力损失等。根据《2020 中国多发性硬化患者综合社会调查报告》[6]，72.9% 使用缓解期药物的患者认为药物可负担性差或非常差，64.3% 的 DMT 药物服用者的服药剂量会因药品价格低于医嘱剂量。因此使用经济性更优的 DMT 治疗方案，对减轻患者药物治疗负担、延缓残疾进展均有重要意义。本研究作为国内首个从卫生体系角度比较 DMF 治疗方案经济性的研究，对临床决策有一定

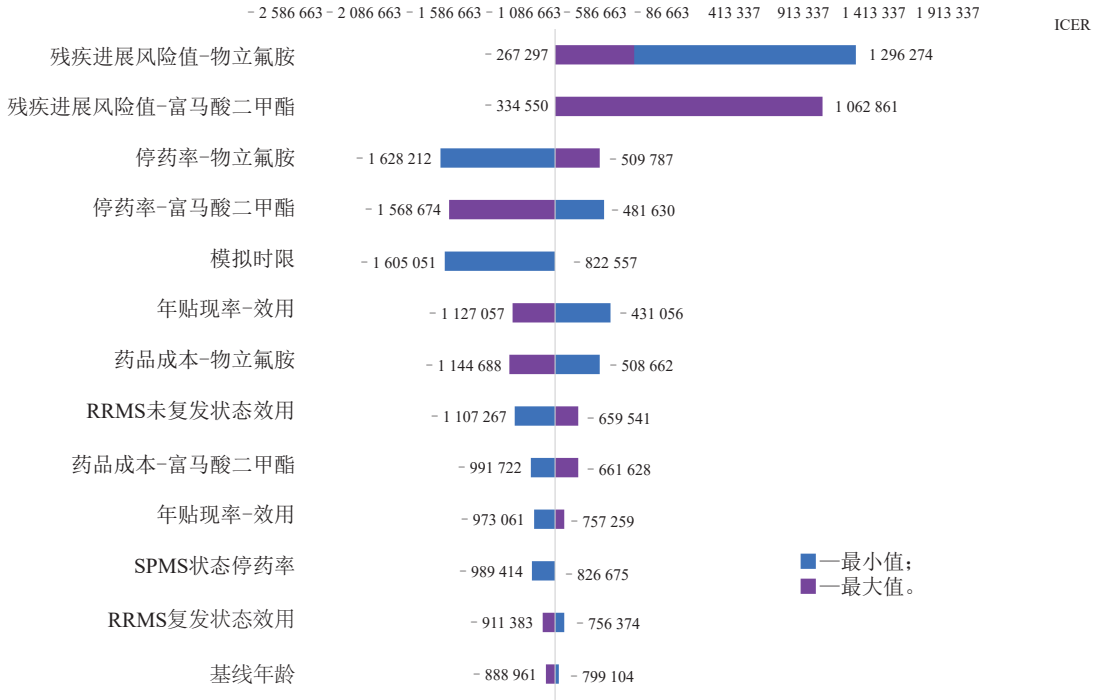


图 2 单因素敏感性分析
Figure 2 One-way sensitivity analysis

参考价值。

本研究从中国卫生体系角度出发，使用多状态 Markov 模型评价 DMF 对比 TFM 治疗成人 RRMS 的成本效果，将不同 EDSS 评分下 RRMS 患者不同的残疾进展和复发情况纳入考虑，以期更好地模拟 RRMS 疾病转归状态。该模型结构在国际上有广泛应用[11,34]：与 NICE 审评的卫生经济学模型一致[35]，也被应用在法国、美国等对 RRMS 治疗方案评估的成本效果模型。模型利用来源于美国 ICER 机构报告中的网状 meta 分析结果比较了 DMF 与 TFM 两者的

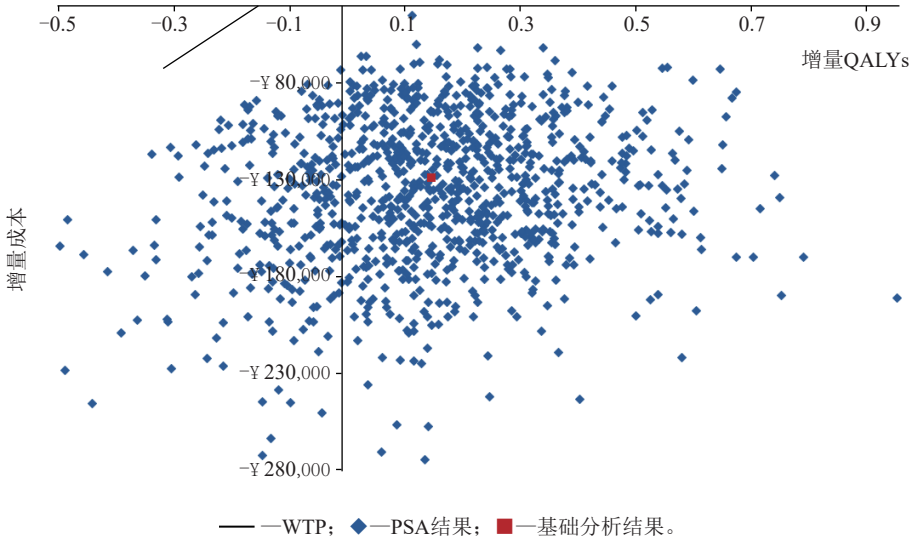


图 3　蒙特卡洛模拟离散图

Figure 3　Discrete graph based on Monte Carlo simulation

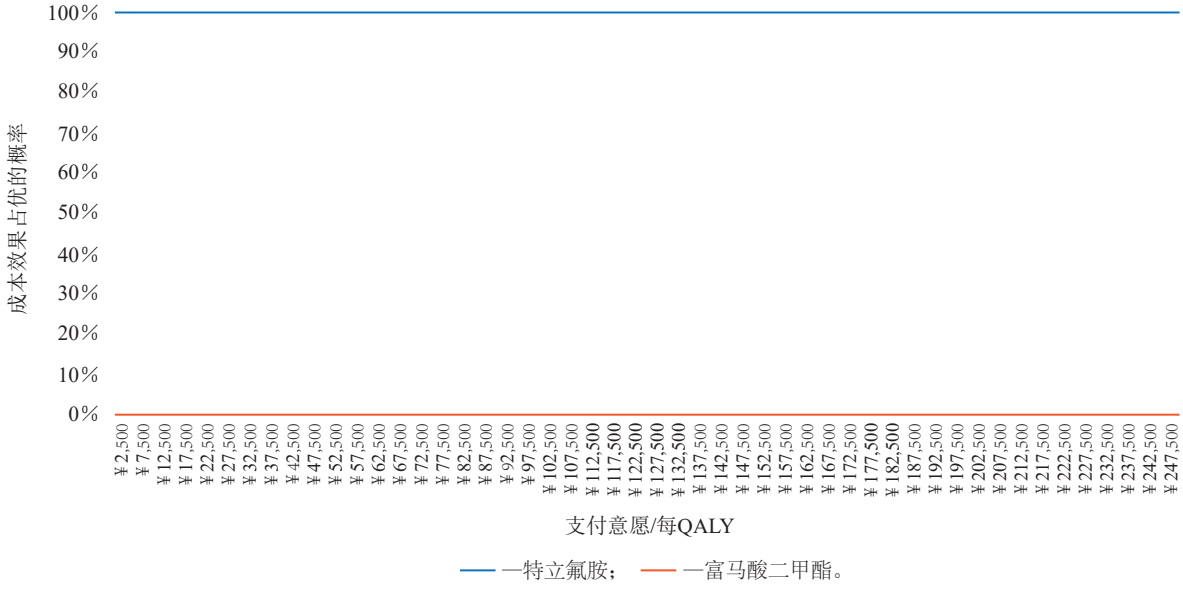


图 4　成本效果可接受曲线

Figure 4　Cost-effectiveness acceptability curve

疗效差异，解决了安慰剂对照临床试验导致缺乏头对头研究情况下两者的比较问题。网状 Meta 分析的结果表明，DMF 显著降低了 MS 患者残疾进展风险比以及年复发率。基础分析结果显示，DMF 会降低患者直接医疗成本（药品的日均费用更低，且治疗监测和不良事件处置成本均更低），在节约成本的同时带来更高的 QALY，因此更具经济性，该结果与国际上对于 DMF 的经济性评价结果一致。单因素敏感性分析表明，模型结果对干预组和对照组药品的残疾进展风险值最为敏感。概率敏感性分析结果表明，DMF 对比 TFM 在当前支付意愿值下具有经济性的概率为 100%，模型结果稳健。

4 结论

基于卫生体系角度，DMF 相较 TFM 在治疗成人复发缓解型多发性硬化的经济性上具有绝对优势。但本研究尚有一定的局限性。首先，由于模型中采用的关键疾病转归及疗效相关数据均来自西方数据库或多中心临床试验，可能和中国患者真实情况有所差距。其次，受数据限制，模型假设 RRMS 和 SPMS 阶段的 RR 值相同，可能会一定程度上影响最后的结果。此外，由于目前尚无针对中国 MS 患者 DMT 治疗的效用值数据，不同背景下的效用值对模型结果会产生一定影响，未来需基于中国数据进一步探讨模型结果。

参考文献：

[1] 国家卫生健康委医政医管局. 罕见病诊疗指南：2019年版[EB/OL]. (2019-09-27)[2022-04-28]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml.

[2] 邱伟，徐雁. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识（2018版）[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，2018, 25(6): 387-394.

[3] Paik J. Diroximel fumarate in relapsing forms of multiple sclerosis: a profile of its use[J]. CNS Drugs, 2021, 35(6): 691-700.

[4] Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, *et al*. Brain health: time matters in multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2016, 9: S5-S48.

[5] Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, *et al*. Mortality in patients with multiple sclerosis[J]. Neurology, 2013, 81(2): 184-192.

[6] 中国罕见病联盟. 中国多发性硬化患者健康洞察蓝皮书暨2021版中国多发性硬化患者生存报告[EB/OL]. [2022-04-28].http://h5.iooo.net/2021/ms/.

[7] 健康界. 2019年罕见病多发性硬化药物研发及市场现状[EB/OL]. (2019-12-26)[2022-04-28]. https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20191225/content-1079814.html.

[8] Gold R, Kappos L, Arnold DL, *et al*. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(12): 1098-1107.

[9] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al*. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(12): 1087-1097.

[10] Tappenden P, Mccabe C, Chilcott J, *et al*. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the medicare population[J]. Value Health, 2009, 12(5): 657-665.

[11] Mauskopf J, Fay M, Iyer R, *et al*. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States[J]. J Med Econ, 2016, 19(4): 432-442.

[12] Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, *et al*. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(8): 621-625.

[13] 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: 43-45.

[14] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, *et al*. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model[J]. BMJ Open, 2014, 4(1): e004073.

[15] Review IFCaE. Final evidence report – Disease-modifying therapies for relapsingremitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and value[R]. 2017.

[16] Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017, 9: 251-260.

[17] Hansen K, Schüssel K, Kieble M, *et al*. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133279.

[18] Xu Y, Mao N, Chirikov V, *et al*. Cost-effectiveness of teriflunomide compared to interferon beta-1b for relapsing multiple sclerosis patients in China[J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(3): 331-340.

[19] National Institute for Health and Care Excellence. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis[EB/OL]. [2022-04-28]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/documents/committee-papers.

[20] Confavreux C, O'connor P, Comi G, *et al*. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(3): 247-256.

[21] O'connor P, Li D, Freedman M, *et al*. A phase Ⅱ study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses[J]. Neurology, 2006, 66(6): 894-900.

[22] Tecfidera (dimethyl fumerate) approved labeling text[EB/OL]. [2022-04-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204063s014lbl.pdf.

[23] AUBAGIO (teriflunomide) approved labeling text[EB/OL]. [2022-04-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202992s003lbl.pdf.

[24] Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, *et al*. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(10): 977-986.

[25] O'connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, *et al*. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(14): 1293-1303.

[26] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, *et al*. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK[J]. Value Health, 2007, 10(1): 54-60.

[27] Xu R, Insinga RP, Golden W, *et al*. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine[J]. Qual Life Res, 2011, 20(4): 601-608.

[28] PDB 药物综合数据库. 特立氟胺片中标价[EB/OL]. [2022-04-28]. http://pdb.pharmadl.com/Home.

[29] 捷力保 4.0 报销福利计划[EB/OL].[2022-04-28]. https://mp.weixin.qq.com/s/byvH_Z54IbjbqnFt0YlM0A.

[30] 上海市卫生健康委员会. 医疗收费标准[EB/OL]. [2022-04-28]. https://www.shanghai.gov.cn/.

[31] 吉建, 张虹, 吕艳艳. 某医院 2015—2017 年非甾体类抗炎药使用情况分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 201-205.

[32] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, *et al*. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries[J]. Mult Scler J, 2012, 18(S2): 7-15.

[33] O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, *et al*. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States[J]. BMC Health Serv Res, 2003, 3(1): 1-12.

[34] Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, *et al*. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: a French societal perspective[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150703.

[35] National Institute for Health and Care Excellence. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis[EB/OL]. [2022-04-28]. https://www.nice.org.uk/guidance/TA320.

（编辑：刘玲玲）