·药物安全与合理应用·

# 重组人促卵泡激素应用于辅助生殖技术的成本-效果分析

张涵钧,李玎斯曼,汪雪蓉,赵经韬,李洪超*
(中国药科大学药物经济学评价研究中心,南京 211198)

[摘要] **目的**:比较注射用重组人促卵泡激素α(果纳芬®,follitropin alfa,GONAL-f)与其他注射用重组人促卵泡激素(金赛恒®、芳乐舒®和安欣保®)应用于接受辅助生殖技术(assisted reproductive technology,ART)行控制性卵巢刺激(controlled ovulation stimulation,COS)不孕女性的经济性。**方法**:建立决策树模型,该模型包含接受1次COS后1个鲜胚移植周期和3个冻胚移植周期,模拟患者行ART周期的治疗路径。模型中的临床参数来自3个独立临床随机试验和专家访谈意见;成本参数中的药品用量来自3个临床试验,药品价格来自于药智网;其他医疗服务成本来自各省市医疗价格目录和专家意见访谈。基础分析中以累积活产率(cumulative live birth rates,CLBR)作为效果指标,计算增量成本效果比(incremental cost effectiveness ratio,ICER)。通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析测试结果的稳健性。**结果**:虽然果纳芬与金赛恒组、安欣保组和芳乐舒组中果纳芬方案总成本更高(增量成本依次为1 219.44、643.19和250.61元),但同时有更高的CLBR(增量CLBR依次为3.91%、3.13%和3.84%),平均每活产成本依次为44 238.72和44 844.00元·活产$^{-1}$、52 701.11和54 096.63元·活产$^{-1}$以及44 028.08和45 775.20元·活产$^{-1}$,ICER依次为31 174.32、13 795.07和6 530.83元·增量活产$^{-1}$。敏感性分析结论与基础分析一致,概率敏感性分析中随着患者的支付意愿(willingness to pay,WTP)的提高至100 000元以上,果纳芬相对于金赛恒、安欣保和芳乐舒具有经济性的概率稳定在92.9%、69.9%和81.9%左右;在WTP为35 000元时,果纳芬具有经济性的概率分别为58.0%、71.9%及77.8%。**结论**:本研究显示,在ART治疗中COS用药果纳芬与金赛恒、安欣保和芳乐舒相比成本更高,CLBR也更高;WTP高于31 174.32元时,果纳芬更具经济性。

[关键词] 重组人促卵泡激素;果纳芬®;金赛恒®;安欣保®;芳乐舒®;辅助生殖技术;累积活产率;决策树模型

[中图分类号] R956 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)17-1887-11

# Cost-effectiveness analysis of recombinant human follicle-stimulating hormone in assisted reproductive technology

ZHANG Han-jun, LI Ding-si-man, WANG Xue-rong, ZHAO Jing-tao, LI Hong-chao*
(*Center for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, China Pharmaceutical University, Nanjing* 210198, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To compare the cost-effectiveness of recombinant human follicle-stimulating hormone alfa (follitropin alfa, GONAL-f®) versus other recombinant human follicle-stimulating hormone injections (Jinsaheng®, Fangleshu®, and Anxinbao®) for controlled ovarian stimulation (COS) in infertile women undergoing assisted reproductive technology (ART). **Methods**: A decision tree model was developed, simulating the treatment pathway of patients undergoing one ART cycle including one fresh embryo transfer cycle and three frozen embryo transfer cycles following a single COS treatment. Clinical parameters were derived from three independent randomized

[作者简介] 张涵钧,男,硕士,研究方向:药物经济学评价。E-mail: zhanghanjun2010@foxmail.com。

[通讯作者] *李洪超,男,教授,博士生导师,研究方向:药物经济学评价。E-mail: lihongchao@cpu.edu.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.013

controlled trials and expert interviews. Drug utilization data for cost parameters came from the same trials, while drug prices were sourced from Yaozh.com. Costs of other medical services were obtained from provincial/city medical price lists and expert opinions. The base-case analysis used cumulative live birth rate (CLBR) as the effectiveness measure to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The robustness of the results was tested through one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis (PSA). **Results**: Although the total cost of the GONAL-f strategy was higher than that of Jinsaheng, Anxinbao, and Fangleshu (incremental cost: ¥1 219.44, ¥643.19, and ¥250.61, respectively), it also yielded higher CLBRs (incremental CLBRs: 3.91%, 3.13%, and 3.84%, respectively). The average cost per live birth was ¥44 238.72 *vs* ¥44 844.00 (GONAL-f *vs* Jinsaheng), ¥52 701.11 *vs* ¥54 096.63 (GONAL-f *vs* Anxinbao), and ¥44 028.08 *vs* ¥45 775.20 (GONAL-f *vs* Fangleshu). The corresponding ICERs were ¥31 174.32, ¥13 795.07, and ¥6 530.83 per additional live birth, respectively. Sensitivity analyses supported the base-case findings. In the PSA, as the willingness-to-pay (WTP) threshold increased to over ¥100 000, the probability of GONAL-f being cost-effective stabilized at approximately 92.9%, 69.9%, and 81.9% compared to Jinsaheng, Anxinbao, and Fangleshu, respectively. At a WTP of ¥35 000, these probabilities were 58.0%, 71.9%, and 77.8%, respectively. **Conclusion**: This study indicates that for COS in ART, GONAL-f incurs higher costs but also achieves higher CLBRs compared to Jinsaheng, Anxinbao, and Fangleshu. GONAL-f is the more cost-effective option when the WTP exceeds ¥31 174.32 per additional live birth.

[**Key words**] recombinant human follicle-stimulating hormone; GONAL-f®; Jinsaheng®; Anxinbao®; Fangleshu®; assisted reproductive technology; cumulative live birth rate; decision tree model

人口问题关乎国家发展的基础性、全局性与战略性，一项全国生殖健康流行病学调查分析结果显示[1-2]，中国不孕症发病率从2007年的11.9%增加到了2020年的18%，且只有46.5%的不孕夫妇寻求不孕症治疗，低于56%的全球平均水平[3]。近年来，我国政府积极出台一系列相关政策，如生育政策逐步放开、各省份逐步出台并实施辅助生殖技术（assisted reproductive technology，ART）报销政策等，充分彰显对生育支持举措的坚定决心。

如今，ART被认为是治疗不孕症的最有效方法之一[1]。在ART中，控制性卵巢刺激（controlled ovulation stimulation，COS）阶段至关重要，而重组人促卵泡激素作为该阶段的关键药物，通过刺激卵巢卵泡发育，助力获取多个优质卵子，进而提高体外受精（*in vitro* fertilization，IVF）或卵胞浆内单精子注射（intracytoplasmic sperm injection，ICSI）的成功率。在中国医药市场当前临床可用的重组人促卵泡激素除果纳芬®外，还包括金赛恒®、安欣保®和芳乐舒®等。

目前这4个药物在辅助生殖领域均有应用。根据米内网2024年Q1～Q3公立医院销售额数据，果纳芬市场份额占比最高，约占72%。3种同类药物均与果纳芬开展过非劣效性研究[4-6]，在其Ⅲ期注册临床研究中以获卵数作为主要终点，而申请上市。

为评估这些药物在临床实践中用于COS治疗的经济性，本研究采用决策树模型进行成本-效果分析，从而为相关临床决策和卫生政策制定提供经济性证据支持。

## 资料与方法

### 1 研究角度

当前临床可用的重组促卵泡激素药物均与果纳芬开展了比较规范的头对头比较的随机对照临床试验，本研究将分别对果纳芬与金赛恒、果纳芬与安欣保、果纳芬与芳乐舒用于接受ART治疗并行COS的中国女性，开展成本-效果分析。

本研究中4个药物临床应用场景相似，主要差别在于临床疗效与成本的可能差异。因此，本研究拟采用医疗卫生体系视角开展成本-效果分析。

### 2 目标人群

本研究的目标人群为中国接受ART并行COS的不孕女性。

### 3 治疗方案

本研究中3组比较的干预措施均为重组人促卵

泡激素果纳芬,对照组干预措施分别为重组人促卵泡激素金赛恒、安欣保和芳乐舒。

重组人促卵泡激素在临床治疗中的用法用量相同。以果纳芬为例,应用于 ART 进行 COS 促排卵的大致方案为:首先,注射药物(通常为曲普瑞林注射液)降调节;达标后受试者皮下注射重组人促卵泡激素。初始剂量为 150 ~ 300 IU·d$^{-1}$,具体初始剂量因患者所处的年龄组而异,剂量从低年龄组向高年龄组递增。从注射药物 d 3 ~ d 5 开始进行剂量调整,当卵泡数量和直径达到临床试验设定的标准后停止用药;之后进行卵母细胞回收、胚胎培养和移植、怀孕、分娩等,以获得健康的活产婴儿。在果纳芬和金赛恒比较的临床试验中,药品规格均使用 75 IU·支$^{-1}$,其他 2 个临床试验中使用的药品规格未明确说明。

## 4 决策树模型结构

本研究的决策树模型在 Microsoft Excel 软件中搭建。模型结构参考了一篇已经发表的重组人促卵泡激素的药物经济学评价研究[7],在专家意见访谈的基础上模拟真实环境中的诊疗路径。决策树模型结构分为新鲜胚胎移植(fresh embryo transfer)与冷冻胚胎移植(frozen embryo transfer)2 个核心阶段。在专家意见咨询的基础上,本模型包含 1 个鲜胚移植周期及 3 个冻胚移植周期,流程见图 1。分支代表临床决策点,如是否胚胎培养成功、是否进行胚胎移植、是否怀孕、是否活产等。根据专家访谈,在真实世界中会出现部分患者放弃鲜胚移植,于是在原参考模型的基础上新增了未进行胚胎移植患者是否进入冷冻胚胎移植周期的决策点,保证这一部分患者也纳入模型考量。冻胚移植阶段设置为 2 个连续的决策节点:胚胎移植(成功/失败)及活产结局(成功/失败)。选择概率的含义是患者通过决策节点,进入下一阶段不同分支的概率。综合各路径的成本消耗、活产率和选择概率,计算 1 个鲜胚移植周期及 3 个冻胚移植周期的累积活产率(cumulative live birth rates, CLBR)和直接医疗成本。本研究 CLBR 中活产的含义是患者完成了一个胚胎移植周期并成功活产抱婴,不考虑活产婴儿的数量情况,CLBR 即患者经过最多 4 个周期后累积成功活产抱婴率。

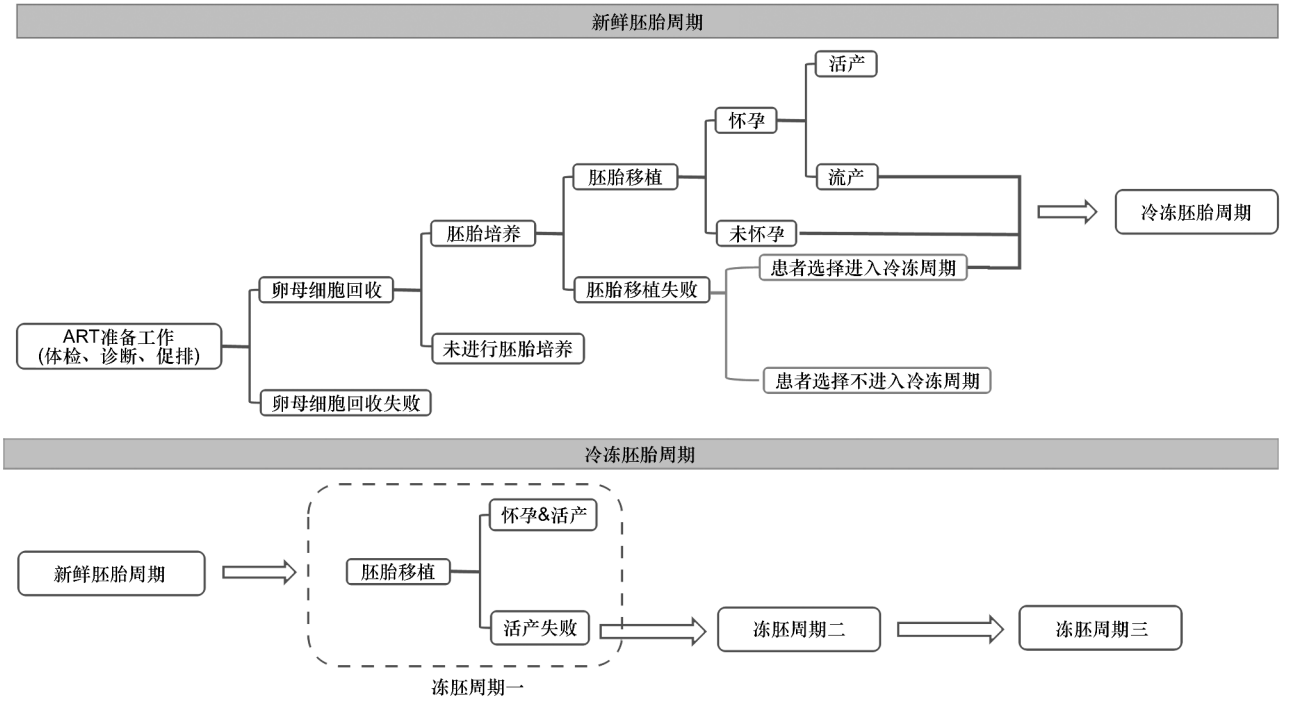



**图 1** 决策树模型结构

## 5 临床参数

临床参数数据主要源自 3 个独立开展的随机对照试验[4-6],分别比较了果纳芬与金赛恒、安欣保和芳乐舒应用于接受 ART 行 COS 的不孕女性卵母细胞回收率、胚胎移植率、妊娠率和活产率等指标。然而不同临床试验在研究设计、研究流程和结局指标

方面均有一定程度的差异,因此参数设定也有所不同,具体参数设定见表 1、表 3 和表 4。

在果纳芬与金赛恒比较的临床参数中,通过临床试验文献[4]中汇报的人数(通过决策节点进入该阶段的人数 $n$ 和上一阶段的人数 $N$)来估计患者进入对应阶段的选择概率。其中,从卵母细胞回收至进入胚胎移植阶段,文献中的人数没有变化,因此假设概率均为 100%。在冷冻周期选择概率的设置方面,经临床专家咨询,患者无论是未选择在新鲜周期进行胚胎移植、新鲜周期移植失败、妊娠失败还是活产失败,选择进入冷冻周期进行胚胎移植的概率均为 100%;由于临床试验文献中未单独汇报冷冻周期进入临床妊娠或活产阶段的概率,我们假设冷冻周期与新鲜周期对应的概率相同,具体参数设定见表 1。

**表 1** 临床参数:果纳芬与金赛恒比较

| 阶段 | 果纳芬 | | | | | | 金赛恒 | | | | | | 参数来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $N$ | 概率/% | 分布 | alpha | beta | $n$ | $N$ | 概率/% | 分布 | alpha | beta | |
| 卵母细胞回收 | 132 | 133 | 99.25 | beta | 132 | 1 | 127 | 134 | 94.78 | beta | 127 | 7 | [4] |
| 胚胎培养 | 132 | 132 | 100.00 | beta | 132 | 0 | 127 | 127 | 100.00 | beta | 127 | 0 | [4] |
| 胚胎移植-新鲜周期 | 132 | 132 | 100.00 | beta | 132 | 0 | 127 | 127 | 100.00 | beta | 127 | 0 | [4] |
| 临床妊娠-新鲜周期 | 61 | 132 | 46.21 | beta | 61 | 71 | 54 | 127 | 42.52 | beta | 54 | 73 | [4] |
| 活产-新鲜周期 | 56 | 61 | 91.80 | beta | 56 | 5 | 55 | 58 | 94.83 | beta | 54 | 0 | [4] |
| 胚胎移植-冷冻周期 | — | — | 100.00 | beta | 133 | 0 | — | — | 100.00 | beta | 134 | 0 | 临床专家咨询 |
| 临床妊娠-冷冻周期 | — | — | 46.21 | beta | — | — | — | — | 42.52 | beta | — | — | 假设与新鲜周期一致 |
| 活产-冷冻周期 | — | — | 91.80 | beta | — | — | — | — | 94.83 | beta | — | — | 假设与新鲜周期一致 |
| OHSS-轻度至中度 | 3 | 133 | 2.26 | beta | 3 | 130 | 6 | 134 | 4.48 | beta | 6 | 128 | [4] |
| OHSS-重度 | 1 | 133 | 0.75 | beta | 1 | 132 | 1 | 134 | 0.75 | beta | 1 | 133 | [4] |

若无样本量数据,alpha 和 beta 值根据总样本量和选择概率计算,下同

在果纳芬与安欣保比较的临床参数中,文献[5]中没有报告从卵母细胞回收、胚胎培养至胚胎移植阶段的具体人数,因此经过专家咨询,便用文献中汇报的实验室指标(MⅡ卵母细胞比例、受精率)来估算进入对应阶段的人数,具体的计算公式为:估算的人数($n$) = 样本量 × 文献中的概率,$n$ 保留整数。具体计算参数和结果见表 2。

在果纳芬与安欣保比较的其他临床参数方面,新鲜周期妊娠人数和活产人数均与文献[5]保持一致。其他参数设定与金赛恒相同,经临床专家咨询,假设患者无论是未选择在新鲜周期进行胚胎移植、新鲜周期移植失败、妊娠失败还是活产失败,选择进入冷冻周期进行胚胎移植的概率均为 100%。由于临床试验文献中未单独汇报冷冻周期进入临床妊娠或活产阶段的概率,假设冷冻周期与新鲜周期对应的概率相同,具体参数设定见表 3。

**表 2** 临床参数:果纳芬与安欣保部分阶段人数估算

| 项目 | 果纳芬组 | 安欣保组 |
|---|---|---|
| **卵母细胞回收期** | | |
| 样本量(入组)/例 | 172 | 169 |
| 估算例数 $n$/例 | 153 | 140 |
| 文献中的 MII 卵母细胞比例/% | 88.90 | 82.80 |
| **胚胎培养期** | | |
| 样本量(入组)/例 | 172 | 169 |
| 估算例数 $n$/例 | 115 | 116 |
| 文献中的受精率/% | 66.70 | 68.80 |

**表 3** 临床参数:果纳芬与安欣保比较

| 阶段 | 果纳芬 | | | | | | 安欣保 | | | | | | 参数来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $N$ | 概率/% | 分布 | alpha | beta | $n$ | $N$ | 概率/% | 分布 | alpha | beta | |
| 卵母细胞回收 | 153 | 172 | 88.95 | beta | 153 | 19 | 140 | 169 | 82.84 | beta | 140 | 29 | 表 2 |
| 胚胎培养 | 115 | 153 | 75.16 | beta | 115 | 38 | 116 | 140 | 82.86 | beta | 116 | 24 | 表 2 |
| 胚胎移植-新鲜周期 | 115 | 115 | 100.00 | beta | 115 | 0 | 101 | 116 | 87.07 | beta | 101 | 15 | 表 2 |

续表 3

| 阶段 | 果纳芬 | | | | | | 安欣保 | | | | | | 参数来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | *N* | 概率/% | 分布 | alpha | beta | *n* | *N* | 概率/% | 分布 | alpha | beta | |
| 临床妊娠-新鲜周期 | 60 | 115 | 52.17 | beta | 60 | 55 | 47 | 101 | 46.53 | beta | 47 | 54 | [5] |
| 活产-新鲜周期 | 52 | 60 | 86.67 | beta | 52 | 8 | 40 | 47 | 85.11 | beta | 40 | 7 | [5] |
| 胚胎移植-冷冻周期 | — | — | 100.00 | beta | 115 | 0 | — | — | 100.00 | beta | 115 | 0 | 临床专家咨询 |
| 临床妊娠-冷冻周期 | — | — | 52.17 | beta | — | — | — | — | 46.53 | beta | — | — | 假设与新鲜周期一致 |
| 活产-冷冻周期 | — | — | 86.67 | beta | — | — | — | — | 85.11 | beta | — | — | 假设与新鲜周期一致 |
| OHSS-轻度至中度 | 21 | 176 | 11.93 | beta | 21 | 155 | 17 | 178 | 9.55 | beta | 17 | 161 | [5] |
| OHSS-重度 | 2 | 178 | 1.12 | beta | 2 | 176 | 5 | 178 | 2.81 | beta | 5 | 173 | [5] |

在果纳芬与芳乐舒比较的临床参数中,卵母细胞回收、胚胎培养至胚胎移植阶段的人数与临床试验文献[6]中的人数保持一致。从新鲜周期胚胎移植阶段直到冷冻周期活产阶段,使用周期数代替人数作为 *n* 和 *N*。例如:果纳芬新鲜周期文献中汇报总共进行了 79 次,其中 43 次成功进入妊娠阶段,则 79 作为 *N*,43 作为 *n*;冷冻周期的妊娠率和活产率设定相同,具体参数设定见表 4。

**表 4** 临床参数:果纳芬与芳乐舒比较

| 阶段 | 果纳芬 | | | | | | 芳乐舒 | | | | | | 参数来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | *N* | 概率/% | 分布 | alpha | beta | *n* | *N* | 概率/% | 分布 | alpha | beta | |
| 卵母细胞回收 | 110 | 112 | 98.21 | beta | 110 | 2 | 336 | 339 | 99.12 | beta | 336 | 3 | [6] |
| 胚胎培养 | 110 | 110 | 100.00 | beta | 110 | 0 | 336 | 336 | 100.00 | beta | 336 | 0 | [6] |
| 胚胎移植-新鲜周期 | 79 | 110 | 71.82 | beta | 79 | 31 | 187 | 336 | 55.65 | beta | 187 | 149 | [6] |
| 临床妊娠-新鲜周期 | 43 | 79 | 54.43 | beta | 43 | 36 | 106 | 187 | 56.68 | beta | 106 | 81 | [6] |
| 活产-新鲜周期 | 41 | 43 | 95.35 | beta | 41 | 2 | 92 | 106 | 86.79 | beta | 92 | 14 | [6] |
| 胚胎移植-冷冻周期 | — | — | 100.00 | beta | 100 | 0 | — | — | 100.00 | beta | 408 | 0 | 临床专家咨询 |
| 临床妊娠-冷冻周期 | 54 | 100 | 54.00 | beta | 54 | 46 | 189 | 408 | 46.32 | beta | 189 | 219 | [6] |
| 活产-冷冻周期 | 42 | 54 | 77.78 | beta | 42 | 12 | 157 | 189 | 83.07 | beta | 157 | 32 | [6] |
| OHSS-轻度至中度 | 19 | 112 | 16.90 | beta | 19 | 93 | 88 | 336 | 26.2 | beta | 88 | 248 | [6] |
| OHSS-重度 | 5 | 112 | 4.50 | beta | 5 | 107 | 4 | 336 | 1.2 | beta | 4 | 332 | [6] |

## 6 成本参数

本研究从中国医疗卫生体系角度出发,主要考虑患者治疗周期内产生的直接医疗成本,包括药品成本、各阶段其他医疗成本及不良反应处理成本 3 类。

重组人促卵泡激素药物用量与临床试验实际用药量保持一致,单位价格来源于药智网药品中标价格。在 3 个对照的参数来源文献中,果纳芬对比金赛恒的临床试验明确说明药品规格为 75 IU·支$^{-1}$,其他临床试验均未明确说明规格,且临床试验中初始治疗单日实际用药最大剂量 300 IU,后期调整剂量后单日使用剂量最高不超过 450 IU,且未检索出芳乐舒 450 IU 规格相关药品信息,故本研究不将 450 IU 规格纳入药品成本考虑范围。药品单价来自药智网检索。截至 2025 年 5 月 31 日,果纳芬 75 IU(每支,下同)规格单价为 231 元·支$^{-1}$,300 IU 规格单价为 1 070.96 元·支$^{-1}$,150 IU 规格单价为 629.97 元·支$^{-1}$;金赛恒 75 IU 规格单价为 226 元·支$^{-1}$;安欣保 75 IU 规格单价为 226 元·支$^{-1}$;芳乐舒 300 IU 规格单价为 838.52 元·支$^{-1}$,225 IU 规格单价为 673.36 元·支$^{-1}$,150 IU 规格单价为 494.48 元·支$^{-1}$。未说明规格的药品单价的基础值根据米内网提供的 2024 年 Q1 ~ Q3 公立医院重组人促卵泡激素不同规格市场份额进行加权平均。上限值取不同规格药品单价的最大值,下限值取不同规格药品单价的最小值。药品总用量通过临床试验汇报的数据进行估算,如有必要则通过不同年龄组人数加权估计,见表 5。

**表 5** 药品成本参数

| 药品 | 总用量/IU | 模型输入药品总价格/元 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 基础值 | 下限值 | 上限值 |
| **果纳芬/金赛恒** | | | | |
| 果纳芬 | 2 215 | 6 823.43 | 6 823.43 | 6 823.43 |
| 金赛恒 | 2 302 | 6 937.3 | 6 937.3 | 6 937.3 |
| **果纳芬/安欣保** | | | | |
| 果纳芬 | 2 025 | 6 573.38 | 6 237 | 8 504.6 |
| 安欣保 | 2 025 | 6 101.93 | 6 102 | 6 102 |
| **果纳芬/芳乐舒** | | | | |
| 果纳芬 | 1 877 | 6 092.66 | 5 780.88 | 7 882.64 |
| 芳乐舒 | 1 818 | 5 715.56 | 5 080.22 | 7 079.06 |

果纳芬/金赛恒中药品单价均使用规格 75 IU，果纳芬/安欣保和果纳芬/芳乐舒药品单价根据不同规格市场份额进行加权，根据权重计算加权平均数

各阶段其他医疗成本统计了不同阶段会使用到的辅助生殖医疗技术、检查项目和管理项目。临床试验中报告的相关不良反应主要为卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome，OHSS），其处理成本来源于文献，均通过专家咨询进行确认（见表 6 和表 7）。

**表 6** 各技术应用比例

| 项目 | 参数值/% | 参数来源 |
|---|---|---|
| IVF 应用比例 | 73 | [7] |
| ICSI 应用比例 | 27 | [7] |
| 囊胚培养的比例 | 100 | 专家访谈 |

**表 7** 辅助生殖技术成本参数

| 项目 | 次数 | 单价/元 | 单价下限值/元 | 单价上限值/元 | 单价来源 |
|---|---|---|---|---|---|
| **准备工作阶段** | | | | | |
| 基础检查（促排卵前） | 1 | 2 000 | 1 800 | 2 200 | 专家访谈 |
| 激素检查 | 5 | 120 | 108 | 132 | 专家访谈 |
| B 型超声波检查 | 5 | 96.5 | 52.3 | 152.75 | 各省市医疗服务价格目录 |
| 挂号费 | 1 | 17.48 | 5.13 | 39.26 | 各省市医疗服务价格目录 |
| **卵母细胞回收阶段** | | | | | |
| 穿刺采卵术 | 1 | 1 938 | 1 000 | 2 500 | 各省市医疗服务价格目录 |
| 取卵前终止 | 1 | 2 075 | 1 600 | 2 500 | [7] |
| 麻醉（包括监测） | 1 | 783 | 250 | 1 200 | [7] |
| 精子优选处理 | 1 | 740 | 400 | 1 400 | 各省市医疗服务价格目录 |
| **胚胎培养阶段** | | | | | |
| IVF：体外受精胚胎培养 | 1 | 1 566 | 1 566 | 5 500 | 各省市医疗服务价格目录 |
| ICSI：卵母细胞胞浆内单精子注射 | 1 | 2 000 | 1 000 | 3 346 | 各省市医疗服务价格目录 |
| 囊胚培养 | 4 | 1 360 | 960 | 1 844 | 各省市医疗服务价格目录 |
| 胚胎形态学评估 | 4 | 410 | 369 | 451 | 各省市医疗服务价格目录 |
| **胚胎移植阶段** | | | | | |
| 胚胎移植 | 1 | 1 900 | 1 000 | 2 800 | 各省市医疗服务价格目录 |
| 胚胎移植（冻胚胚胎加收） | 1 | 983 | 500 | 1 800 | 各省市医疗服务价格目录 |
| **胚胎冷冻、保存、复苏** | | | | | |
| 胚胎冷冻（次/管） | 2 | 1 300 | 600 | 2 050 | 各省市医疗服务价格目录 |
| 胚胎保存（月/管） | 2 | 100 | 27 | 150 | 各省市医疗服务价格目录 |
| **怀孕、分娩阶段** | | | | | |
| ß-HCG 血液检测，妊娠测试 | 1 | 44 | 30 | 50 | [7] |
| 妊娠随访 | 1 | 8 409 | 7 568 | 9 250 | * |
| 活产（单次打包处理费） | 1 | 970 | 873 | 1 067 | * |
| 流产（单次打包处理费） | 1 | 1 548 | 500 | 2 690 | [7] |
| **OHSS 处理费用** | | | | | |
| 轻中度 OHSS（单次打包处理费） | 1 | 364 | 277 | 450 | [7] |
| 重度 OHSS（单次打包处理费） | 1 | 8 750 | 7 500 | 27 950 | [7] |

*：参考湖北省数据，生产手术费用均值为 970 元；妊娠期间共 15 次产科随访费用为 7 159.5 元，再加上挂号费最终得到 8 409 元

## 7 基础分析

本研究将在模型中对果纳芬和其他注射用重组人促卵泡激素药物之间分别进行模拟比较,计算总医疗成本,并以 CLBR 为健康产出指标,计算增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。患者 ICER 的计算公式如下:

$$ICER_{BA}=\frac{C_B-C_A}{E_B-E_A}$$

其中,$C$ 为各方案总成本,$E$ 为各方案的累积活产率,在本研究中 ICER 表示患者采用活产率较高的治疗方案相对于活产率较低的治疗方案,每多获得一个活产抱婴需增加的成本(若 ICER 为正)或节省的成本(若 ICER 为负)。假如 ICER 高于患者对成功活产的支付意愿(willingness-to-pay, WTP),则我们可以认为活产率较高的治疗方案更加经济。

## 8 敏感性分析

**8.1 单因素敏感性分析** 对模型中的概率参数和成本参数进行单因素敏感性分析。单因素敏感性分析中,每个参数的取值范围来源选择原则如下:成本参数中的单价来源于文献或各省市医疗服务价格目录的参数取文献报告的上下限值和价格目录中的最小值与最大值;若无法确定上下限值,则取 95% 置信区间的上下限。概率参数使用 Beta 分布计算参数的 95% 置信区间,区间的上下界作为参数上下限值;若无 95% 置信区间,则取上下浮动 10% 的参数值;若发生率上限值超过 100% 则按照 100% 计算。单因素敏感性分析过程中保持其他参数不变,计算单个因素上下限对结果的影响,并对影响较大的参数绘制旋风图(tornado diagram),展现不同参数对结果的影响程度,并找出对结果影响较大的因素。

**8.2 概率敏感性分析** 在概率敏感性分析中,目标药品价格参数固定,不纳入概率敏感性分析。假设其他成本参数服从 Gamma 分布,临床发生率参数服从 Beta 分布,并在此基础上进行 5 000 次的蒙特卡洛模拟。根据模拟结果,绘制成本-效果可接受曲线(cost-effectiveness acceptability curve, CEAC),判断在不同 WTP 下,各组方案具有经济性的概率。

# 结 果

## 1 基础分析

基础分析中,果纳芬组的 CLBR 高于金赛恒、安欣保和芳乐舒组,分别提高了 3.91%、2.11% 和 3.84%。果纳芬组的人均总成本高于金赛恒、安欣保和芳乐舒组,分别增加了 1 219.44、290.61 和 250.61 元。果纳芬组的平均每活产治疗总成本均低于金赛恒、安欣保和芳乐舒组,每活产成本依次为 44 238.72 和 44 844.00 元·活产$^{-1}$(果纳芬/金赛恒)、52 701.11 和 54 096.63 元·活产$^{-1}$(果纳芬/安欣保)以及 44 028.08 和 45 775.20 元·活产$^{-1}$(果纳芬/芳乐舒)。在增量分析中,ICER 分别为 31 174.32 元·活产$^{-1}$(果纳芬/金赛恒)、13 795.07 元·活产$^{-1}$(果纳芬/安欣保)和 6 530.83 元·活产$^{-1}$(果纳芬/芳乐舒),见表 8。

**表 8** 基础分析结果

| 组别 | 药品 | 治疗总成本/元 | CLBR/% | 平均每活产成本/元·活产$^{-1}$ | Δ 成本/元 | ΔCLBR/% | ICER/元·活产$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 果纳芬/金赛恒 | 果纳芬 | 39 081.25 | 88.34 | 44 238.72 | 1 219.44 | 3.91 | 31 174.32 |
| | 金赛恒 | 37 861.81 | 84.43 | 44 844.00 | | | |
| 果纳芬/安欣保 | 果纳芬 | 32 062.55 | 60.84 | 52 701.11 | 290.61 | 2.11 | 13 795.07 |
| | 安欣保 | 31 771.94 | 58.73 | 54 445.95 | | | |
| 果纳芬/芳乐舒 | 果纳芬 | 37 949.56 | 86.19 | 44 028.08 | 250.61 | 3.84 | 6 530.83 |
| | 芳乐舒 | 37 698.95 | 82.36 | 45 775.20 | | | |

对各组别总成本进行分解比较,成本占比从高到低排名均为辅助生殖技术成本、药品成本和不良反应处理成本。果纳芬相对于金赛恒药品成本和不良反应处理成本更低,辅助生殖技术成本更高;果纳芬相对于安欣保药品成本和辅助生殖技术成本更高,但不良反应处理成本更低;果纳芬相对于芳乐舒药品成本和不良反应处理成本更高,但辅助生殖技术成本更低。同组别内不同药品成本和辅助生殖技术成本占比差异均小于 1%(见表 9)。

**表 9** 成本分解

| 组别 | 药品 | 总成本 | 药品成本 | | 辅助生殖技术成本 | | 不良反应处理成本 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 费用/元 | 费用/元 | 占比/% | 费用/元 | 占比/% | 费用/元 | 占比/% |
| 果纳芬/金赛恒 | 果纳芬 | 39 081.25 | 6 823.43 | 17.46 | 32 183.82 | 82.35 | 74.00 | 0.19 |
| | 金赛恒 | 37 861.81 | 6 937.30 | 18.32 | 30 842.92 | 81.46 | 81.60 | 0.22 |
| 果纳芬/安欣保 | 果纳芬 | 32 062.55 | 6 298.46 | 19.64 | 25 622.34 | 79.91 | 141.75 | 0.44 |
| | 安欣保 | 31 771.94 | 6 101.93 | 19.21 | 25 389.45 | 79.91 | 280.55 | 0.88 |
| 果纳芬/芳乐舒 | 果纳芬 | 37 949.56 | 5 837.84 | 15.38 | 31 656.45 | 83.42 | 455.27 | 1.20 |
| | 芳乐舒 | 37 698.95 | 5 561.75 | 14.75 | 31 936.83 | 84.72 | 200.37 | 0.53 |

对于结果的解读如下:以果纳芬与金赛恒的比较为例,假设每个药品组有 1 000 个家庭使用药品接受 ART 行 COS,包括一次促排卵刺激、一次鲜胚移植周期和至多 3 次冻胚移植周期,果纳芬组将有 883 个左右的家庭成功抱婴,金赛恒组将有 844 个左右的家庭成功抱婴,果纳芬组患者的活产率更高,成本也更高;果纳芬组相对于金赛恒组,每多一个家庭成功抱婴需增加 31 174.32 元。然而,目前尚缺乏针对每成功活产周期的 WTP 的研究,若患者每活产的 WTP 高于 31 174.32 元,则果纳芬相较于其他 3 个产品均更具经济性。

## 2 敏感性分析

**2.1 单因素敏感性分析** 本研究通过单因素敏感性分析评估模型结果的稳健性,将上下限差值排前 20 名的参数绘制旋风图以直观呈现结果,见图 2。

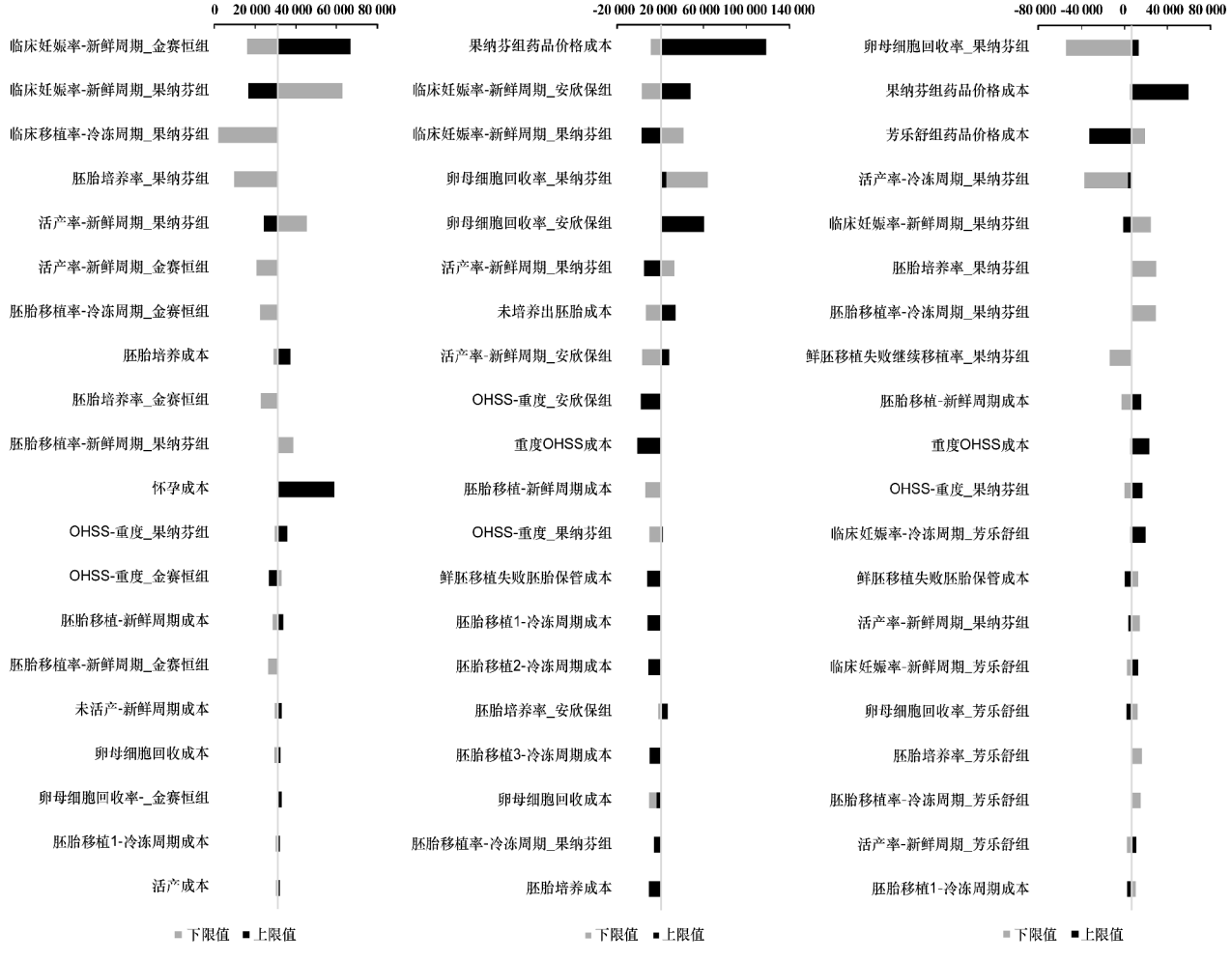



**图 2** 果纳芬与金赛恒、安欣保和芳乐舒(从左到右依次)比较的单因素敏感性分析结果

在果纳芬与金赛恒对比中,对 ICER 影响最大的 2 个参数分别为金赛恒组新鲜周期的临床妊娠率和果纳芬组新鲜周期的临床妊娠率,ICER 变化范围为 1 900.30 ~ 66 907.96 元·活产$^{-1}$;在果纳芬与安欣保对比中,果纳芬组的药品价格和安欣保组新鲜周期的临床妊娠率是影响 ICER 的最敏感参数,ICER 变化范围为 -1 565.60 ~ 118 517.53 元·活产$^{-1}$;在果纳芬与芳乐舒对比中,果纳芬组卵母细胞回收率和果纳芬组的药品价格是影响 ICER 的最敏感参数,ICER 变化范围为 -54 528.18 ~ 59 818.50 元·活产$^{-1}$。

**2.2 概率敏感性分析** 在概率敏感性分析中,随着每活产抱婴的 WTP 从 0 元增至 100 000 元,与金赛恒、安欣保及芳乐舒对比中,果纳芬方案具有经济性优势的概率分别由 1.6% 上升至 92.9%、40.3% 上升至 69.9% 以及 32.8% 上升至 81.9% 左右(见图 3)。当 WTP 高于 35 000 元时(也就是假设一个家庭愿意为每活产支付超过 35 000 元时),3 组对比中果纳芬方案具有经济性的概率均高于 50%(分别为 58.0%、71.9% 及 77.8%),表明在该支付意愿水平下果纳芬对比金赛恒、安欣保和芳乐舒均更经济。

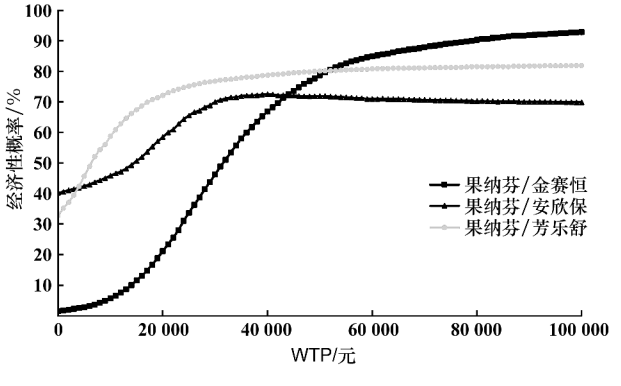



**图 3** 果纳芬与金赛恒、安欣保和芳乐舒比较的成本效果可接受曲线

## 讨 论

### 1 CLBR 作为经济学评价指标的合理性

在本研究中,采用了 CLBR 作为产出指标进行了经济学评价,而没有采用其他领域中常用的生存质量调整年(quality-adjusted life years,QALYs)作为产出指标进行成本-效用分析,原因如下。

首先,无法准确客观评估每成功活产周期的 QALYs,在果纳芬和芳乐舒比较的临床试验中,患者的双胎妊娠率高达 30.5% 和 26.8%[6],以及用活产新生儿的 QALYs 作为产出的合理性也存在争议[8]。其次,《中国药物经济学评价指南 2020》[9] 强调,健康产出的测量应优先选择终点指标(如活产率)和关键中间指标(指南 5.1.5)。CLBR 作为终点指标,直接关联治疗最终目标,符合指南对“疗效/效果”数据的要求。再次,最新 ART 患者诊疗体验和需求调研报告[10] 显示,相较治疗费用,接受 ART 治疗的患者最关注成功率。

同时,我们通过 PubMed 和 ScienceDirect 等数据库检索得到 1996 年至今的不孕症相关的 CEA 文献 42 篇,其中结局指标包括活产率、妊娠率、流产率、成熟卵泡率和 QALY,其中活产率使用频次最高(见图 4),与我们研究的产出指标选择一致。

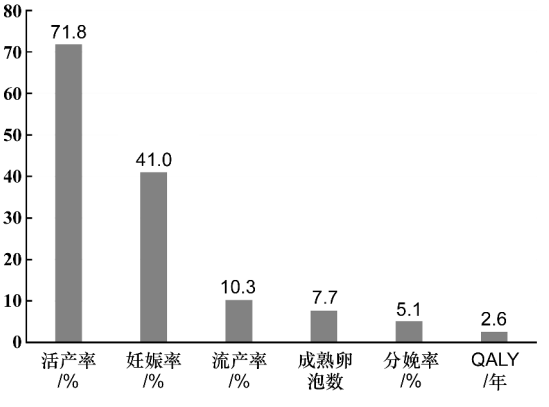



**图 4** 不孕症药物经济学评价结局指标

本研究报告的 CLBR 结果显示,果纳芬的累积活产率均高于金赛恒、安欣保和芳乐舒,一篇基于法国医保数据库的真实世界研究也汇报了同样的结论[11],但具体的 CLBR 的差值低于真实世界研究,原因可能是两者在数据来源、研究设计、假设条件和分析方法等方面存在本质区别,真实世界研究能够反映实际临床实践中的复杂情况,而药物经济学模型则基于一定的假设条件,本研究中 100% 的患者在未成功活产后会进入下一个移植周期,未考虑到真实世界中影响患者决策的所有因素。

### 2 活产率经济性阈值的争议与评估困境

活产率为健康产出指标的经济性阈值,指患者愿意为成功活产而支付的金额,在本研究中即 WTP。然而目前缺少能提供该指标的文献调研,这是制约研究结果解读的首要挑战。活产儿的价值评估存在

多维度争议：首先，其获益范围需明确界定——仅包含不孕症父母的获益，还是应同时考虑活产儿自身及其家庭的终身获益。其次，在资源约束下，医疗系统面临伦理抉择：是应优先当前患者的健康需求，还是为潜在生命分配资源。最后，量化的方法也存在一定分歧：基于社会生产力贡献（如未来劳动力价值）的测算可能忽视人文关怀，而支付意愿法则受限于社会公平性争议。

目前，该领域中研究的争议性很大：Krol 等[12]使用附加维度（bolt-on dimension）的 EQ-5D 量表，附加生育相关维度[是否希望有（更多）孩子、当前儿童数量和不孕症治疗方法 3 个维度]，测定了荷兰民众对于不孕症的疾病健康状态效用，视觉模拟量表法得出的效用值范围为 0.640 ~ 0.796，时间权衡法得出的效用值范围为 0.792 ~ 0.868，然而这些测量结果是包括活产儿的价值在内，还是只包括这对夫妇对生活质量的观点，目前仍旧存在争议。Skedgel 等[13]认为，在评估不孕症治疗的价值时，应该超越传统的健康相关生命质量（health related quality of life，HRQoL）测量，考虑更广泛的福祉影响，包括对父母、家庭和社会的影响，以及宏观政策和人权，建议采用新的评估方法如“幸福感调整生命年（well-being-adjusted life year）”，以更全面地理解不孕症治疗的价值。Martins 等[8]曾在 2022 年对卫生经济学视角下 ART 诞生的活产婴儿的价值进行探讨。研究认为，不孕症不仅是个体夫妇所经历的医疗状况，更是社会问题，并会对社会群体产生负面影响。儿童可以为夫妻、家庭乃至社会提供广泛的利益，所有社会成员都可以从儿童的未来收入中受益，即 ART 的技术价值应包括其对社会的更广泛经济收益。同理，因不孕症药物治疗而出生的活产儿应对患者夫妻、家庭以及社会 3 个维度均产生效益，不仅是其他药物会带来的患者生命的延长、患者生命质量的增加，还有一个新生命的诞生。

尽管目前没有患者每成功活产的意愿支付值的调研发表，但关于不孕症可负担性调研结果的发表，可能有一定参考意义。根据国内不孕症治疗领域的最新调查数据，不同经济承受能力的患者群体分布呈显著差异：17.5% 患者可承担费用低于 2 万元，39.0% 处于 2 万 ~ 3 万元区间，22.3% 能够支付 3 万 ~ 10 万元，4.9% 具备 10 万元以上支付能力，另有 16.3% 患者尚未进行相关规划[14-15]。若采用该调研结果作为每活产婴儿的阈值，则超过半数患者可能会认为果纳芬与金赛恒、安欣保和芳乐舒相比更加经济。然而，患者的经济支付能力与其对成功活产的支付意愿之间有一定相关性，但仍然存在本质差异。建议未来研究应通过标准化的患者支付意愿调查等方法，构建更符合临床实际的阈值体系，使药物经济学模型的结果解读更具科学性和决策指导价值。

## 3 经济学评价研究设计的局限性

此外，本研究存在一些其他局限性。首先，部分临床参数通过专家咨询获取，可能与实际存在一定偏差。其次，在成本方面，本研究未包含研究药物之外的其他药物费用及间接成本。临床实践中伴随使用的个体化用药（如黄体支持药物、卵巢过度刺激综合征预防用药）因剂量高度依赖患者生理状态而波动，难以进行标准化成本核算。患者因妊娠产生的生产力损失等间接成本，由于缺乏统一的计量标准及跨地域数据支持，暂未纳入本研究成本核算体系。最后，本研究未系统量化药物对母体相关不良事件（如卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠等）造成的健康相关效用值下降，这种效用损失的缺失可能低估某些严重不良事件的实际影响。

由于临床试验文献相关数据缺失和相关领域研究的不足，我们对上述局限性暂时没有较好的处理方案。就现阶段研究的结论而言，从我国卫生体系角度出发，通过构建决策树开展成本-效果分析，结果显示当每活产婴儿的 WTP 阈值高于 31 174.32 元时，果纳芬相对于金赛恒、安欣保和芳乐舒治疗中国接受 ART 并行 COS 的不孕女性更具有经济性。

[ 参 考 文 献 ]


[1] 国务院妇女儿童工作委员会. 中国妇幼健康七十年成就举世瞩目[EB/OL]. (2019 - 09 - 19)[2022 - 05 - 23]. http://www.nwccw.gov.cn/2021-05/26/content_292735.htm.

[2] QIAO J, WANG YY, LI XH, *et al*. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China[J]. *Lancet*, 2021, 397(10293): 2497 - 2536.

[3] INHORN MC, PATRIZIO P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(4): 411 - 426.

[4] 杨蕊，梁晓燕，朱依敏，等. 国产重组人促卵泡激素在辅助生殖技术控制性超促排卵的临床应用[J]. 中华生殖与避孕杂志，2021，41(2)：113 - 119.

[5] HU LL, LV JQ, MA QH, *et al*. Comparison of recombinant human FSH biosimilar QL1012 with Gonal-f® for ovarian stimulation: a phase-three trial[J]. *Reprod Biomed Online*, 2023, 46(3): 511 - 518.

[6] 卜志勤，胡琳莉，张松英，等. 重组人促卵泡激素（芳乐舒®）6.5 年的三期随访研究[J]. 中华生殖与避孕杂志，

2024, 44(12): 1258 – 1264.
[7] LI HC, HE W, LIN HB, *et al*. Recombinant human follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation with assisted reproductive technology in China: a cost-effectiveness analysis[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2024, 17: 1387 – 1394.
[8] MARTINS R, CONNOLLY MP. Valuing live births from assisted reproduction: a health economics viewpoint[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2022, 85(Pt B): 149 – 158.
[9] 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.
[10] 李蓉. 2024 ART 患者诊疗体验和需求调研报告[R]. 2024.
[11] GRYNBERG M, CEDRIN-DURNERIN I, RAGUIDEAU F, *et al*. Comparative effectiveness of gonadotropins used for ovarian stimulation during assisted reproductive technologies (ART) in France: a real-world observational study from the French nationwide claims database (SNDS)[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2023, 88: 102308.
[12] KROL M, NAP A, MICHELS R, *et al*. Health state utilities for infertility and subfertility[J]. *Reprod Health*, 2019, 16(1): 47.
[13] SKEDGEL C, CUBI-MOLLA P, MOTT D, *et al*. Unmet parenthood goals, health-related quality of life and apparent irrationality: understanding the value of treatments for infertility[J]. *Pharmacoecon Open*, 2023, 7(3): 337 – 344.
[14] 文天平, 高丽娜, 樊延军, 等. 我国辅助生殖机构女性不孕症患者基本特征、就医情况和地区差异研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(11): 1168 – 1172.
[15] 周文静, 周琪, 陈茜, 等. 宫腔菌群分布与不孕症患者冻融胚胎移植结局的相关性分析[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(11): 1166 – 1170.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 08 – 22