

地舒单抗治疗中国男性与绝经后女性骨质疏松症患者的成本-效果分析

张梦倩¹, 江晓兵², 贺小宁^{3*} (1. 兰州大学药学院, 兰州 730000; 2. 广州医科大学附属第二医院, 广州 510260; 3. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要:目的 从中国卫生体系角度, 评价地舒单抗与阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗男性与绝经后女性骨质疏松症的经济性。方法 构建 Markov 模型, 设定骨质疏松症治疗药物的治疗周期时长为 5 年, 通过已发表文献获取临床疗效、健康效用及成本数据, 在考虑治疗依从性与断药后疗效残余效应的基础上, 计算各干预方案下患者终身疾病转归的健康产出及成本。以增量成本-效果比为指标, 在 3 倍人均 GDP 阈值下评价各干预方案的经济性。采用情境分析、敏感性分析检验结果的稳健性。结果 治疗绝经后女性骨质疏松症患者, 地舒单抗相较阿仑膦酸钠、唑来膦酸分别增加质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 0.06、0.03, 节约总成本 1 471、3 327 元, 具有绝对优势; 治疗男性骨质疏松症患者, 地舒单抗相较阿仑膦酸钠、唑来膦酸分别增加 QALY 0.07、0.03, 节约总成本 2 158、3 526 元, 具有绝对优势。敏感性分析证明了结果的稳健性。结论 在治疗男性与绝经后女性骨质疏松症中, 地舒单抗相较阿仑膦酸钠、唑来膦酸均具有较大优势, 可成为临床优先或长期治疗选择。

关键词: 骨质疏松症; 成本-效果分析; 地舒单抗; 阿仑膦酸钠; 唑来膦酸

doi: 10.11669/cpj.2024.11.013 中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)11-1057-08

Cost-Effectiveness Analysis of Denosumab in the Treatment of Chinese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis

ZHANG Mengqian¹, JIANG Xiaobing², HE Xiaoning^{3*} (1. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 3. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the economic value of denosumab compared with alendronate and zoledronate in the treatment of postmenopausal women and men with osteoporosis (OP) from the perspective of Chinese health system. **METHODS** Markov model was built and the treatment period was set to 5 years. The clinical efficacy, health utilities and cost data were obtained from published literature. Lifetime health outcomes and costs were calculated for each intervention with the consideration of adherence and treatment residual effect. With the incremental cost-effectiveness ratio as the index, the threshold of a willingness-to-pay was set as 3 times GDP per capita. Scenario analysis and sensitivity analysis were conducted to test the result's robustness. **RESULTS** Denosumab was dominant compared with alendronate or zoledronate in postmenopausal women with OP, associated with higher QALY by 0.06 and 0.03 and lower costs by CNY1 471 and CNY3 327 respectively. Denosumab was also dominant compared with alendronate or zoledronate in men with OP, associated with higher QALY by 0.07 and 0.03 and lower CNY2 costs by 158 and CNY3 526 respectively. Sensitivity analyses verified the robustness of study results. **CONCLUSION** In the treatment of postmenopausal women and men with OP, denosumab has absolute advantages over alendronate and zoledronate, and should be a preferred or long-term treatment in clinical practice.

KEY WORDS: osteoporosis; cost-effectiveness analysis; denosumab; alendronate; zoledronate

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种因骨量减低、骨组织微结构损坏, 导致骨脆性增加、易发生骨折的全身性骨病^[1]。骨质疏松性骨折是骨质疏松症的严重后果, 会引发多种手术及医疗并发症, 甚至致残、致死, 给患者及其家庭和社会带来沉重的疾病负担。绝经后女性是骨质疏松症的高风险人群, 超过 50% 的女性在绝经后至少发生 1 次骨质疏松性

骨折^[2]。相较女性患者, 男性骨质疏松症患者受到的关注较少, 但我国 50 岁以上男性人群中骨质疏松症的患病率达 6%^[3], 其中 1/5 会发生骨质疏松性骨折^[4], 且骨折的致残率和致死率均明显高于女性^[5-6]。临床实践中加强对男性与绝经后女性骨质疏松症的预防、治疗和管理, 对减少骨折的发生至关重要。

作者简介: 张梦倩, 女, 博士, 讲师 研究方向: 卫生事业与药事管理
药物经济学 Tel: (022)87401830

* 通讯作者: 贺小宁, 女, 博士, 副教授 研究方向: 卫生经济学与

有效的抗骨质疏松症药物治疗可显著降低骨质疏松症患者的骨折风险。《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》建议,对于骨折高风险的骨质疏松症患者,推荐使用口服双膦酸盐(如阿仑膦酸钠等)、唑来膦酸或地舒单抗^[7]。其中,阿仑膦酸钠与唑来膦酸临床应用较为广泛,但由于存在胃肠道反应、一过性“类流感样”症状、肾功能损伤等不良反应,用药依从性不理想且需要进入“药物假期”,临床使用受限^[8]。地舒单抗是一种核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)抑制剂,能够抑制 RANKL 与其受体结合,减少破骨细胞形成、存活,从而降低骨吸收、增加骨量,改善皮质骨或松质骨的强度,总体安全性良好,不存在“药物假期”。本研究旨在基于我国医疗卫生体系角度,探究地舒单抗治疗男性与绝经后女性骨质疏松症的经济性,为相关医疗政策决策制定提供建议。

1 资料与方法

1.1 模型结构

本研究采用 Markov 模型模拟骨质疏松症患者的疾病转归,模型结构包括 8 个状态分布^[9],分别为非骨折、髋部骨折、椎体骨折、腕部骨折、其他骨折、髋部骨折后、椎体骨折后和死亡(图 1)。患者进入 Markov 队列时处于非骨折状态,每个周期后,患者可能停留在非骨折状态、发生骨折或死亡。发生骨折后,患者后续健康状态转移情况随本次骨折发生部位而异。在发生某一部位骨折一年后,患者可能再次发生新的骨折、转移至骨折后状态(针对髋部骨折和椎体骨折)、重回健康状态(针对腕部骨折和其他骨折)或死亡。模型循环周期设定为 6 个月,模拟至患者死亡或年龄达到 100 岁。

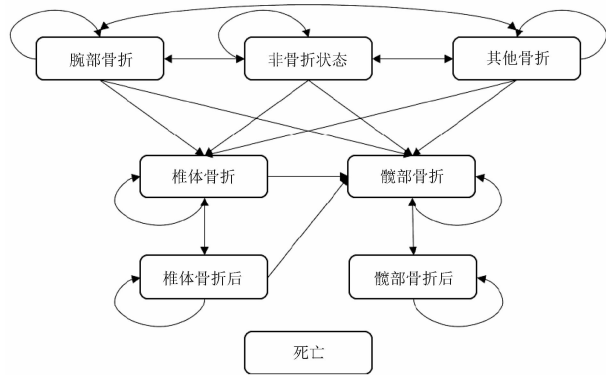


图 1 中国男性与绝经后女性骨质疏松症患者疾病转归的 Markov 模型结构(省略指向死亡状态的箭头)

1.2 模型设定

本研究基于中国卫生体系角度,分别对中国男性与绝经后女性骨质疏松症患者展开模拟研究。根据骨质疏松症诊断标准,均设定男性与绝经后女性人群的骨密度(bone mineral density, BMD) T 值 ≤ -2.5 ^[10]。参考中国台湾骨质疏松症真实世界研究^[11],设定绝经后女性人群的起始平均年龄为 77 岁(研究纳入患者年龄 ≥ 55 岁),基线椎体骨折患病率为 61.70%;男性人群的起始平均年龄为 78 岁(研究纳入患者年龄 ≥ 50 岁),基线椎体骨折患病率为 52.65%。由于骨质疏松症药物治疗周期时长一般为 5 年,因此假设药物治疗周期时长均为 5 年^[9],且治疗停止后,干预方案疗效存在残余效应,持续 2 年后逐渐消失^[12]。治疗干预方案为地舒单抗(普罗力[®]),对照方案为阿仑膦酸钠(福善美[®])、唑来膦酸(密固达[®])。治疗频次参考说明书推荐用法用量,地舒单抗为皮下注射,每 6 个月一次;阿仑膦酸钠为口服,每周 70 mg;唑来膦酸为静脉滴注,每年 1 次。患者在治疗期间每年进行 1 次常规门诊随访,每 2 年接受 1 次 BMD 检查。研究采用 5% 的贴现率对成本和效用值贴现。

1.3 数据来源

1.3.1 转移概率 本研究涉及的转移概率包括模拟人群的骨折发生率、干预方案的依从性以及各健康状态的死亡率。骨折发生率(F)基于一般人群骨折发生率(F_{gen})、BMD 水平和既往骨折史等基线特征对骨折发生率的影响(RR_m)及干预方案疗效对骨折发生率的影响(RR_{drug})计算($F = F_{gen} \times RR_m \times RR_{drug}$)。其中,BMD 每下降一个标准差的相对骨折风险、有椎体骨折病史的相对骨折风险及干预方案降低骨折风险的程度均来自已发表的 Meta 分析,男性与绝经后女性人群参数相同^[13-19]。一般人群各类型骨折发生率来自已发表的流行病学研究,男性与绝经后女性人群髋部骨折、椎体骨折发生率均来自中国人群研究^[20-21],绝经后女性人群腕部骨折与其他骨折分别来自挪威人群与国际多中心研究^[22-23],男性人群其他骨折发生率来自瑞典人群研究,且由于该发生率包含腕部骨折,腕部骨折发生率未单独计算^[24]。男性与绝经后女性人群的治疗依从性数据均来源于真实世界观察性研究(表 1)。

各健康状态的死亡率(D)基于一般人群死亡率(D_{gen})和骨折死亡相对风险比($RR_{d-fx/gen}$)按公式 1 计算死亡率。

表 1 地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗中国男性与绝经后女性骨质疏松症的 Markov 模型各项转移概率输入参数

参数	数值	
	男性	女性
一般人群各年龄组不同骨折发生率/次·1 000 人年 ⁻¹		
髌部骨折 ^[20]		
75~79 岁组	2.37	4.08
80~84 岁组	5.19	6.44
85~89 岁组	5.71	6.59
≥90 岁组	8.35	8.67
椎体骨折 ^[21]		
75~79 岁组	4.50	12.05
80~84 岁组	5.94	21.19
85~89 岁组	9.54	26.89
≥90 岁组	9.54	26.89
腕部骨折 ^{[22-23]1)}		
75~79 岁组	-	13.87
80~84 岁组	-	15.01
85~89 岁组	-	15.10
≥90 岁组	-	13.97
其他骨折 ^[24]		
75~79 岁组	14.31	17.32
80~84 岁组	45.70	17.32
85~89 岁组	52.78	17.32
≥90 岁组	52.78	17.32
各干预方案减少不同骨折发生率的相对危险比 [RR ²⁾ (95% CI) ³⁾ [19]		
地舒单抗		
髌部骨折	0.56 (0.35-0.90)	
椎体骨折	0.32 (0.22-0.45)	
腕部骨折	0.80 (0.67-0.96)	
其他骨折	0.80 (0.67-0.96)	
阿仑膦酸钠		
髌部骨折	0.61 (0.42-0.90)	
椎体骨折	0.57 (0.45-0.71)	
腕部骨折	0.84 (0.74-0.94)	
其他骨折	0.84 (0.74-0.94)	
唑来膦酸		
髌部骨折	0.60 (0.45-0.81)	
椎体骨折	0.38 (0.25-0.58)	
腕部骨折	0.79 (0.67-0.94)	
其他骨折	0.79 (0.67-0.94)	
各干预方案不同治疗时间点的治疗依从性 [% (95% CI)] ^[29]		
地舒单抗		
6 个月	100	
12 个月	63.9 (60.8-66.7)	
18 个月	57.00 (53.8-60.1)	
24 个月	50.00 (46.3-53.5)	
36 个月	41.50 (36.9-46.1)	
60 个月	16.10 (1.9-42.9)	
阿仑膦酸钠		
6 个月	39.70 (39.4-39.9)	
12 个月	28.30 (28.1-28.6)	
18 个月	22.80 (22.6-23.0)	
24 个月	19.00 (18.8-19.2)	
36 个月	13.90 (13.7-14.1)	
60 个月	7.80 (7.5-8.0)	
唑来膦酸		
6 个月	100	
12 个月	100	
18 个月	22.70 (13.5-33.4)	
24 个月	22.70 (13.5-33.4)	
36 个月	15.20 (7.5-25.3)	
60 个月	2.70 (0.2-11.6)	

注: 1) 一般人群各年龄组不同骨折发生率中, 男性人群其他骨折发生率包含腕部骨折, 腕部骨折发生率未单独计算; 2) RR - 相对危险比; 3) CI - 置信区间。

$$D = D_{\text{gen}} \times RR_{\text{d-fx/gen}} \quad \text{公式(1)}$$

其中, 一般人群死亡率均来自中国人口与就业统计年鉴, 根据性别数值不同^[25]。男性与绝经后女性人群髌部骨折和椎体骨折死亡相对风险比均来自瑞典人群的观察性研究^[24,26], 且骨折和骨折后状态的死亡相对风险比分别参考该研究中骨折第 1 年、第 2~5 年的死亡风险比; 其他骨折的死亡相对风险比分别来自美国与瑞典人群的观察性研究^[26-27]。另外, 根据已发表的流行病学研究, 髌部及椎体骨折患者随访 8 年内死亡风险逐渐接近一般人群, 因此假设髌部、椎体骨折相对死亡风险的影响持续至骨折发生后 8 年^[9,26,28], 其他骨折仅在 1 年内增加死亡风险, 且骨折后死亡风险增量的 30% 归因于骨折事件本身^[9]。进一步调整各状态死亡相对风险后用公式 2 计算死亡率。

$$D = D_{\text{gen}} \times [(RR_{\text{d-fx/gen}} - 1) \times 30\% + 1] \quad \text{公式(2)}$$

1.3.2 成本 在卫生体系视角下, 本研究纳入直接医疗成本, 包括干预方案成本 (药品及注射费)、疾病管理成本 (BMD 检查和门诊随访费用) 和骨折相关成本 (表 2)。药品成本来自药品价格公开数据^[30]。注射及疾病管理成本来自中国东、中、西部五个城市 (广州、上海、天津、北京、成都) 相应医疗服务项目价格均值^[31-35]。考虑到不同骨折类型的严重程度及实际康复需求不同, 本研究结合已发表文献及临床专家建议, 假设腕部和其他骨折仅在 1 年内产生成本, 髌部及椎体骨折在第 2 年及以后仍有成本^[9]。其中, 髌部、椎体、腕部骨折后第 1 年的成本来自一项分析——成都、西安 3 所医院骨折患者经济负担的问卷随访研究, 其他骨折成本参考腕部骨折成本^[36]; 髌部骨折第 2 年及以后成本来自北京髌部骨折患者康复成本回顾性问卷调查研究^[37]; 椎体骨折第 2 年及以后成本根据椎体骨折第 1 年成本、髌部骨折第 1 年与第 2 年成本推算。各成本均根据中国医疗保健服务消费价格指数进行调整^[38]。

1.3.3 健康效用值 各状态的健康效用值根据一般人群效用值和骨折事件的影响计算。一般人群健康效用值数据来自中国人群 EQ-5D-5L 量表健康效用值常模, 根据性别数值不同^[39]。骨折状态的效用系数来自国际骨质疏松症基金会发起的骨质疏松症骨折效用研究^[40], 其中, 髌部、椎体和其他骨折状态的效用系数分别为 0.55 (95% CI: 0.53~0.57)、0.68 (95% CI: 0.65~0.70) 和 0.83 (95% CI: 0.82~0.84), 髌部骨折后和椎体骨折后状态的效用系数分别为 0.86 (95% CI: 0.84~0.89) 和 0.85 (95% CI: 0.82~0.87)。

表2 地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗中国男性与绝经后女性骨质疏松症的 Markov 模型各项成本输入参数

参数	数值
药品成本/元·年 ⁻¹ ^[30]	
地舒单抗	1 247.06
阿仑膦酸钠	3 039.92
唑来膦酸	2 750.40
注射成本/元·次 ⁻¹ ^[31-35]	
皮下注射	3.75
静脉注射	5.96
疾病管理成本/元·次 ⁻¹ ^[31-35]	
BMD 检查 ¹⁾	127.43
门诊诊疗费	20.18
骨折成本/元 ^[36-37]	
髌部骨折后第1年成本	28 834.83
椎体骨折后第1年成本	21 689.72
腕部骨折/其他骨折后第1年成本	9 116.91
髌部骨折后第2年及以后成本	8 131.58
椎体骨折后第2年及以后成本 ²⁾	6 116.62

注: ¹⁾BMD - 骨密度; ²⁾由于缺乏椎体骨折第2年及以后成本, 研究假设椎体骨折第2年及以后成本占椎体骨折第1年成本的比例与髌部骨折相同, 即椎体骨折第2年及以后成本 = 髌部骨折第2年及以后成本/髌部骨折后第1年成本 × 椎体骨折后第1年成本。

1.4 评价指标、情境分析和敏感性分析

本研究中, 健康产出的评价指标为质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY); 经济性结果的评价指标为增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。本研究采用情境分析、单因素敏感性分析和概率敏感性分析检验结果的稳健

性。情境一考虑原研和仿制药使用情况, 阿仑膦酸钠使用市场份额加权价格 (1 771 元·年⁻¹), 唑来膦酸使用集采最高中标价格 (436 元·年⁻¹)。男性人群中, 情境二替换不同干预方案降低男性患者椎体骨折风险程度的数据, 该数据来自已发表的 Meta 分析^[41]。单因素敏感性分析参数及其变动范围见表 3。假设健康效用值、骨折成本和干预方案疗效分别服从 β 、正态和对数正态分布, 通过蒙特卡洛模拟迭代 1 000 次进行概率敏感性分析^[42]。

2 结果

2.1 主分析结果

根据《中国药物经济学评价指南 (2020 版)》推荐, 将 3 倍人均 GDP (2023 年, 268 074 元) 作为意愿支付阈值^[43]。治疗绝经后女性患者, 地舒单抗相较于阿仑膦酸钠、唑来膦酸的增量 QALY 分别为 0.06、0.03, 分别节约总成本 1 471、3 327 元, 具有绝对优势。治疗男性患者, 地舒单抗相较于阿仑膦酸钠、唑来膦酸的增量 QALY 分别为 0.07、0.03, 节约总成本 2 158、3 526 元, 具有绝对优势 (表 4)。两个人群中地舒单抗总成本的节约主要体现在干预方案成本与治疗骨折成本方面, 即地舒单抗存在价格优势与临床疗效优势。

表3 地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗中国男性与绝经后女性骨质疏松症成本-效果分析的单因素敏感性分析关键变量取值上、下限及变动区间

变量	主分析	下限	上限	变动区间 ¹⁾
基线年龄 (男性)/岁	78	50	80	[研究纳入人群年龄起始值, 模型输入上限] ²⁾
基线年龄 (女性)/岁	77	55	80	[研究纳入人群年龄起始值, 模型输入上限]
基线椎体骨折患病率 (男性)/%	52.65	42.65	62.65	±10
基线椎体骨折患病率 (女性)/%	61.70	51.70	71.70	±10
地舒单抗年药品费用/元	1 247.06	997.65	1 496.47	±20%
阿仑膦酸钠年药品费用/元	3 039.92	2 431.94	3 647.90	±20%
唑来膦酸年药品费用/元	2 750.40	2 200.32	3 300.48	±20%
髌部骨折后第1年成本/元	28 834.83	23 068.00	34 602.00	±20%
椎体骨折后第1年成本/元	21 689.72	17 352.00	26 028.00	±20%
其他骨折后第1年成本/元	9 116.91	7 293.60	10 940.40	±20%
髌部骨折第2年及以后成本/元	8 131.58	6 505.60	9 758.40	±20%
椎体骨折第2年及以后成本/元	6 116.62	4 893.60	7 340.40	±20%
髌部骨折效用系数	0.55	0.53	0.57	CI 上下界 ³⁾
椎体骨折效用系数	0.68	0.65	0.70	CI 上下界
其他骨折效用系数	0.83	0.82	0.84	CI 上下界
髌部骨折后效用系数	0.86	0.84	0.89	CI 上下界
椎体骨折后效用系数	0.85	0.82	0.87	CI 上下界
阿仑膦酸钠髌部骨折疗效 (RR) ⁴⁾	0.61	0.42	0.9	CI 上下界
阿仑膦酸钠椎体骨折疗效 (RR)	0.57	0.45	0.71	CI 上下界
阿仑膦酸钠腕部/其他骨折疗效 (RR)	0.84	0.74	0.94	CI 上下界
唑来膦酸髌部骨折疗效 (RR)	0.6	0.45	0.81	CI 上下界
唑来膦酸椎体骨折疗效 (RR)	0.38	0.25	0.58	CI 上下界
唑来膦酸腕部/其他骨折疗效 (RR)	0.79	0.67	0.94	CI 上下界
地舒单抗髌部骨折疗效 (RR)	0.56	0.35	0.9	CI 上下界
地舒单抗椎体骨折疗效 (RR)	0.32	0.22	0.45	CI 上下界
地舒单抗腕部/其他骨折疗效 (RR)	0.8	0.67	0.96	CI 上下界
骨折相关死亡风险占比/%	30	20	40	±10
贴现率/%	5	3	8	[3, 8] ⁵⁾

注: ¹⁾变动区间指关键变量在主分析取值基础上, 依据变动区间范围计算上、下限取值; ²⁾本研究参考中国台湾骨质疏松症真实世界研究^[11], 设定男性与绝经后女性人群的起始平均年龄, 单因素敏感性分析中基线年龄变量下限使用该研究纳入人群的年龄下限; ³⁾CI - 置信区间; ⁴⁾RR - 相对危险比; ⁵⁾贴现率上、下限按照《中国药物经济学评价指南 (2020 版)》推荐, 分别为 8% 与 3%^[43]。

表4 地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗中国男性与绝经后女性骨质疏松症成本-效果分析的主分析结果

结果指标	绝经后女性					男性				
	地舒单抗	阿仑膦酸钠	唑来膦酸	地舒单抗 vs 阿仑膦酸钠	地舒单抗 vs 唑来膦酸	地舒单抗	阿仑膦酸钠	唑来膦酸	地舒单抗 vs 阿仑膦酸钠	地舒单抗 vs 唑来膦酸
总成本/元	19 677	21 148	23 004	-1 471	-3 327	26 205	28 363	29 731	-2 158	-3 526
干预方案成本/元	2 505	2 637	5 002	-133	-2 497	2 416	2 536	4 898	-119	-2 481
疾病管理成本/元	192	72	159	119	33	177	70	160	107	17
髌部骨折成本/元	5 891	6 299	6 186	-408	-295	6 294	6 793	6 601	-499	-307
椎体骨折成本/元	7 619	8 616	8 171	-997	-552	10 616	12 082	11 281	-1 466	-665
腕部骨折成本/元	2 302	2 319	2 306	-17	-3					
其他骨折成本/元	1 168	1 204	1 180	-37	-12	6 701	6 882	6 701	-181	-89
QALY	6.61	6.55	6.58	0.06	0.03	6.16	6.08	6.13	0.07	0.03
ICER/元·QALY ⁻¹				绝对优势	绝对优势				绝对优势	绝对优势

注:QALY - 质量调整生命年;ICER - 增量成本效果比。

2.2 情境分析和敏感性分析结果

情境一,治疗绝经后女性骨质疏松症患者,地舒单抗相较阿仑膦酸钠节约总成本378元,仍具有绝对优势,相较唑来膦酸的增量总成本为882元,ICER为30 466元·QALY⁻¹,远低于1倍人均GDP;治疗男性骨质疏松症患者,地舒单

抗相较阿仑膦酸钠节约总成本1 170元,仍具有绝对优势,相较唑来膦酸的增量总成本为595元,ICER为19 088元·QALY⁻¹,远低于1倍人均GDP。情境二,治疗男性骨质疏松症患者,地舒单抗相较阿仑膦酸钠和唑来膦酸,均具有绝对优势(表5)。

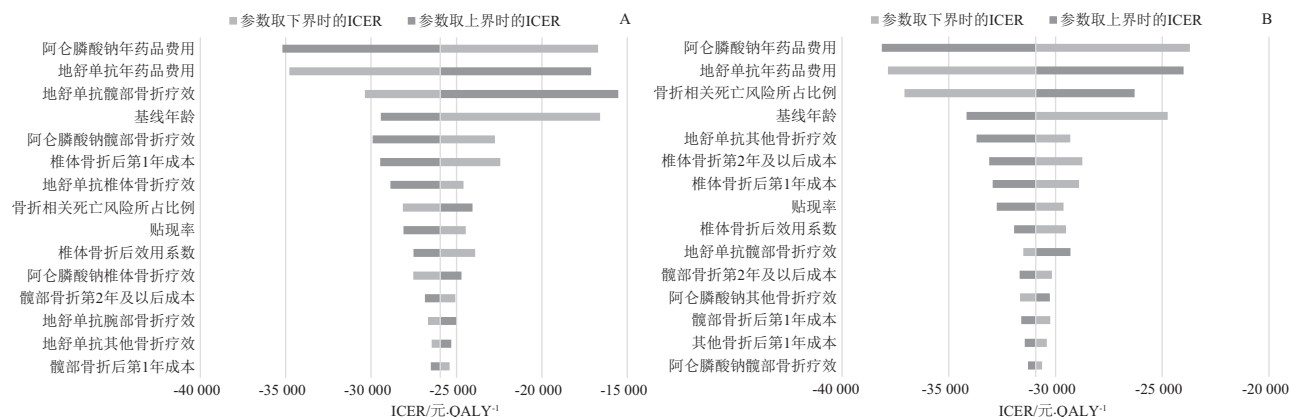
表5 地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗中国男性骨质疏松症成本-效果分析的情境分析结果

结果指标	地舒单抗	阿仑膦酸钠	唑来膦酸	地舒单抗 vs 阿仑膦酸钠	地舒单抗 vs 唑来膦酸
总成本/元	25 998	28 031	29 702	-2 033	-3 703
干预方案成本/元	2 417	2 536	4 898	-120	-2 481
疾病管理成本/元	177	70	160	107	17
髌部骨折成本/元	6 299	6 802	6 602	-5 503	-303
椎体骨折成本/元	10 403	11 738	11 251	-1 335	-848
其他骨折成本/元	6 703	6 885	6 791	-182	-88
QALY	6.16	6.09	6.12	0.07	0.04
ICER/元·QALY ⁻¹				绝对优势	绝对优势

注:QALY - 质量调整生命年;ICER - 增量成本效果比。

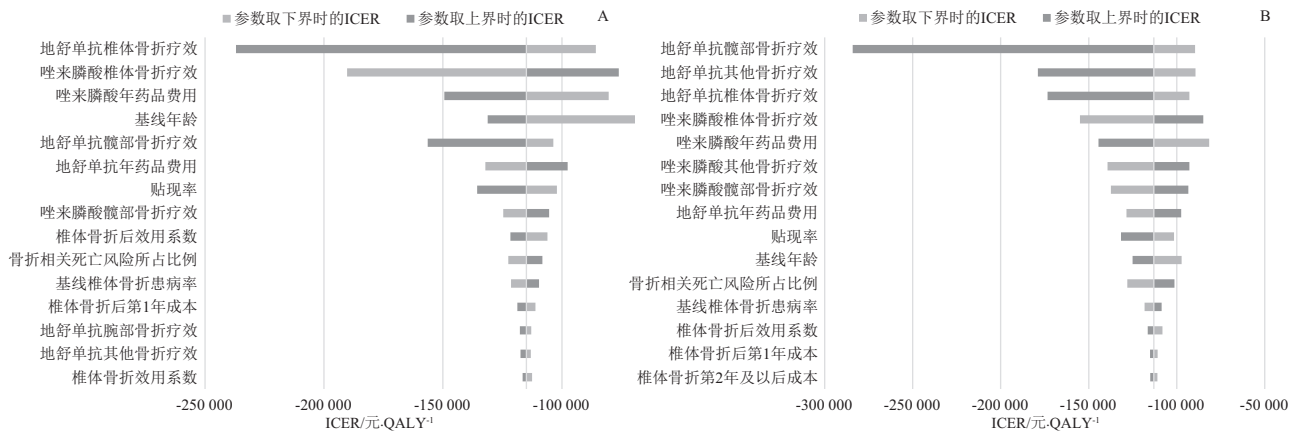
单因素敏感性分析表明(图2、3,呈现对结果影响较大的前15位参数),相关参数在指定范围内变动时,治疗男性与绝经后女性骨质疏松症患者,地舒单抗相较于阿仑膦酸钠与唑来膦酸均具

有绝对优势,说明主分析结果稳健。概率敏感性分析表明(图4、5),在研究设定阈值范围内,地舒单抗与阿仑膦酸钠、唑来膦酸相比均更具经济性。



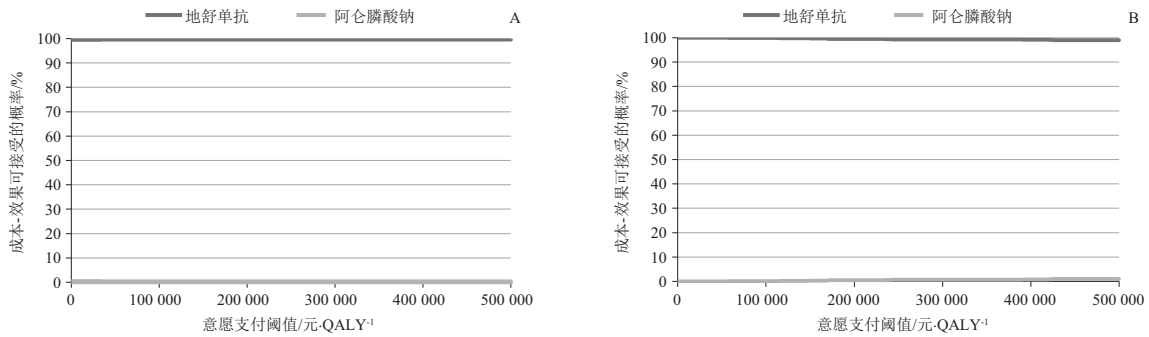
QALY - 质量调整生命年;ICER - 增量成本效果比;A - 绝经后女性;B - 男性。

图2 地舒单抗与阿仑膦酸钠单因素敏感性分析龙卷风图



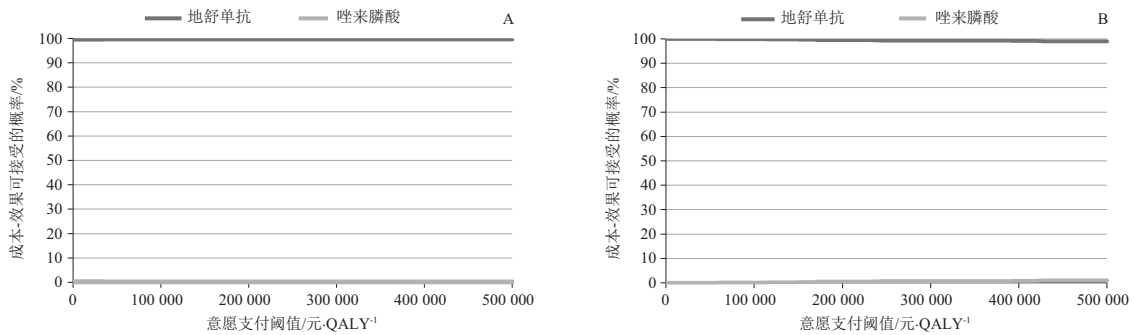
QALY - 质量调整生命年; ICER - 增量成本效果比; A - 绝经后女性; B - 男性。

图3 地舒单抗与唑来膦酸单因素敏感性分析龙卷风图



QALY - 质量调整生命年; A - 绝经后女性; B - 男性。

图4 地舒单抗与阿仑膦酸钠概率敏感性分析成本-效果可接受曲线



QALY - 质量调整生命年; A - 绝经后女性; B - 男性。

图5 地舒单抗与唑来膦酸概率敏感性分析成本-效果可接受曲线

3 讨论

本研究基于中国卫生体系角度,对地舒单抗、阿仑膦酸钠与唑来膦酸治疗男性与绝经后女性骨质疏松症的经济性进行了评价。结果显示,与阿仑膦酸钠、唑来膦酸相比,地舒单抗成本更低、QALY 更高,具有绝对优势。

本研究与其他基于中国绝经后女性评价地舒单抗与唑来膦酸治疗骨质疏松症经济性的研究结果一致^[44,46]。但 You 等^[46]的研究表明地舒单抗相较唑

来膦酸具有绝对优势,而文献^[44-45]的研究表明在 1~3 倍人均 GDP 阈值下,地舒单抗较唑来膦酸更具经济性。可能的原因在于研究^[44-45]考虑了唑来膦酸“药物假期”的问题,设置用药方案为用药 3 年、停药 2 年,且停药期间药物疗效维持不变,高估了唑来膦酸的治疗效果,低估了其治疗成本,最终结果表现为地舒单抗在有增量 QALY 的同时也有增量成本。

本研究是首个基于中国男性骨质疏松症患者

进行地舒单抗经济性评价的研究,且首次同时纳入中国绝经后女性骨质疏松症患者。本研究根据中国骨质疏松症真实世界研究,设定了人群的基线年龄与椎体骨折患病率,符合中国骨质疏松症患者特征。此外,本研究更符合真实临床实践及实际医药市场环境。首先,考虑了不同干预方案停止治疗的疗效残余效应及用药依从性;其次,针对实际医药市场,在情境分析中考虑了原研和仿制药使用情况及是否纳入国家集中采购。研究结论具有一定参考价值。

本研究也存在一定的局限性:①由于缺乏与研究人群完全一致的流行病学数据,模型转移概率疗效参数涉及一系列假设和校正,可能与真实疾病转归存在一定差距。②由于缺乏中国一般人群数据,模型所需腕部和其他骨折发生率来自其他国家流行病学研究或临床试验,并假设其他骨折与腕部骨折成本一致,在骨折发生率和成本预估方面可能存在偏倚。③所需成本参数来自基于特定区域骨折人群的医疗费用研究,由于医疗卫生发展水平及医保政策的地区差异,该参数在全国代表性方面存在一定局限。④未考虑对照方案与干预方案的不良反应、骨折患者的看护及康复等产生的成本。

REFERENCES

[1] WA P. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. *Am J Med*, 1993, 94 (6) :646-650.

[2] ZHANG Y J, LIU Z H, ZHANG P. Epidemiological study on postmenopausal osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos* (中国骨质疏松杂志), 2010, 16(03) :229-234.

[3] WANG H L. *The China Osteoporosis Prevalence Study* (中国骨质疏松症流行病学调查报告) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.

[4] ZENG Q, LI N, WANG Q, *et al.* The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(10) :1789-1797.

[5] FORSEN L, SØGAARD A, MEYER H, *et al.* Survival after hip fracture: short-and long-term excess mortality according to age and gender [J]. *Osteoporos Int*, 1999, 10: 73-78.

[6] CENTER J R, NGUYEN T V, SCHNEIDER D, *et al.* Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study [J]. *Lancet*, 1999, 353 (9156) :878-882.

[7] CHINESE SOCIETY OF OSTEOPOROSIS AND BONE MINERAL RESEARCH. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis (2022) [J]. *Chin Gen Pract* (中国全科医学), 2023, 26(14) :1671-1691.

[8] DURDEN E, PINTO L, LOPEZ-GONZALEZ L, *et al.* Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States [J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12: 1-9.

[9] JÖNSSON B, STRÖM O, EISMAN J A, *et al.* Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 967-982.

[10] OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(5) :487-497.

[11] LAI E C, LIN T C, LANGE J L, *et al.* Effectiveness of denosumab for fracture prevention in real-world postmenopausal women with osteoporosis: a retrospective cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(5) :1155-1164.

[12] BROWN J P, ROUX C, TÖRRING O, *et al.* Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(4) :746-752.

[13] JOHNELL O, KANIS J A, ODÉN A, *et al.* Predictive value of BMD for hip and other fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7) :1185-1194.

[14] KANIS J, JOHNELL O, DE LAET C, *et al.* A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk [J]. *Bone*, 2004, 35(2) :375-382.

[15] KLOTZBUECHER C M, ROSS P D, LANDSMAN P B, *et al.* Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(4) :721-739.

[16] LOOKER A C, WAHNER H W, DUNN W L, *et al.* Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults [J]. *Osteoporos Int*, 1998, 8(5) :468-489.

[17] MARSHALL D, JOHNELL O, WEDEL H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures [J]. *BMJ*, 1996, 312(7041) :1254-1259.

[18] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. report of a WHO Study Group [J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1994, 843: 1-129.

[19] BARRIONUEVO P, KAPOOR E, ASI N, *et al.* Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5) :1623-1630.

[20] WANG J, WANG Y, LIU W D, *et al.* Hip fractures in Hefei, China: the Hefei osteoporosis project [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 32(2) :206-214.

[21] BOW C H, CHEUNG E, CHEUNG C L, *et al.* Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(3) :879-885.

[22] LOFTHUS C M, FRIHAGEN F, MEYER H E, *et al.* Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo, Norway [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6) :781-786.

[23] CUMMINGS S R, SAN MARTIN J, MCCLUNG M R, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8) :756-765.

[24] KANIS J A, ODÉN A, JOHNELL O, *et al.* The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds [J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(5) :417-427.

[25] POPULATION AND EMPLOYMENT STATISTICS DEPARTMENT OF THE NATIONAL BUREAU OF STATISTICS. *China Population and Employment Statistics Yearbook-2021 Editorial Board and Staff* (中国人口和就业统计年鉴) [M]. Beijing: China Statistics Press, 2018.

[26] JOHNELL O, KANIS J A, ODÉN A, *et al.* Mortality after osteoporotic fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(1) :38-42.

[27] BARRETT J A, BARON J A, BEACH M L. Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly [J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(11) :889-894.

- [28] KANIS J A, ODEN A, JOHNELL O, *et al.* The components of excess mortality after hip fracture [J]. *Bone*, 2003, 32(5): 468-473.
- [29] MORLEY J, MOAYYERI A, ALI L, *et al.* Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(3):533-545.
- [30] YAO ZHI DATA. Drug bidding information[DB/OL]. [2023-04-04]. <https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [31] TIANJIN HEALTH COMMISSION. Tianjin medical service project price catalog [EB/OL]. Tianjin Health Commission, 2021. <https://ylbz.tj.gov.cn/xgk/zcfg/ybjwj/202111/W020211109616088086876.pdf>.
- [32] HAIDIAN DISTRICT MEDICAL SECURITY BUREAU. Medical service price query[EB/OL]. Haidian District Medical Security Bureau, 2021. https://zyk.bjhd.gov.cn/sjkl/wsy/201905/t20190515_4318860.shtml.
- [33] SHANGHAI HEALTHCARE SECURITY ADMINISTRATION. Shanghai medical service charge catalog[EB/OL]. Shanghai Healthcare Security Administration, 2021. <https://ybj.sh.gov.cn/cmsres/ec/ec06e3d508354b0689c628a045afba7a/7bb6d01a68b874d65d3ebd06781dd433.pdf>.
- [34] GUANGZHOU HEALTHCARE SECURITY ADMINISTRATION. Price catalog of basic medical services of public medical institutions in Guangzhou (2021) [EB/OL]. Guangzhou Healthcare Security Administration, 2021. https://gz.gov.cn/gzybj/gkmlpt/content/7/7623/post_7623885.html#14462.
- [35] CHENGDU HEALTHCARE SECURITY ADMINISTRATION. Price list of medical service price structure adjustment project of Chengdu Municipal Public Medical Institutions (2021) [EB/OL]. Chengdu Healthcare Security Administration, 2021. <http://cdyb.chengdu.gov.cn/yllbzj/c149273/2021-09/07/537d1386658f4fe8a8e4fcd690950b8b/files/1c18908a1685489fabbed142f59db17d.pdf>.
- [36] QU B, MA Y, YAN M, *et al.* The economic burden of fracture patients with osteoporosis in western China [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(7):1853-1860.
- [37] LUO L Z, XU L. Study on direct economic-burden and its risk factors of osteoporotic hip fracture [J]. *Chin J Epidemiol* (中华流行病学杂志), 2005, 26(9):49-52.
- [38] NATIONAL BUREAU OF STATISTICS. Nationaldata[EB/OL]. National Bureau of Statistics, 2022. <https://data.stats.gov.cn/search>.
- [39] XIE S, WU J, XIE F. Population Norms for SF-6Dv2 and EQ-5D-5L in China [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2022, 20(4):573-585.
- [40] SVEDBOM A, BORGSTÖM F, HERNLUND E, *et al.* Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUIROS [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(3):557-566.
- [41] NAYAK S, GREENSPAN S L. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(3):490-495.
- [42] BRIGGS A, SCULPHER M, CLAXTON K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2006, 61(9):839.
- [43] LIU G E. *China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluaitons* (2020) (中国药物经济学评价指南 2020 年版) [M]. Beijing: China Market Press, 2020.
- [44] CUI R H, ZHANG Q, LIU Y F, *et al.* Cost-effectiveness Analysis of Miguda and Desumab in the Treatment of Primary Osteoporosis [J]. *Prog Mod Biomed* (现代生物医学进展), 2023, 23(15):2941-2946.
- [45] DU G P, GAO S N, QI R, *et al.* Cost-utility analysis of denosumab and zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2022, 33(14):1742-1747.
- [46] YOU R, MORI T, KE L, *et al.* Which injected antiosteoporotic medication is worth paying for? A cost-effectiveness analysis of teriparatide, zoledronate, ibandronate, and denosumab for postmenopausal osteoporotic women in China [J]. *Menopause*, 2021, 29(2):210-218.

(收稿日期:2023-11-27)