

罗补甫克比日丸治疗弱精子症的药物经济学评价[△]

魏仲义*, 崔鑫^{#1}, 谢雁鸣^{#2} (中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

中图分类号 R932;R956 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0222-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.021



摘要 目的:评价罗补甫克比日丸治疗弱精子症的经济性。方法:基于已发表的罗补甫克比日丸治疗弱精子症的随机对照试验研究,对罗补甫克比日丸治疗弱精子症进行成本-效果分析。结果:患者用药后,罗补甫克比日丸治疗方案在改善精子前向运动百分率和总有效率方面高于维生素E软胶囊治疗方案。以维生素E软胶囊为参照,针对治疗前后精子前向运动百分率差值,计算罗补甫克比日丸的增量成本-效果比(ICER)为11 452.30,同时达到临床意义界值需多花费3 664.74元,约为2021年我国人均可支配收入(PCDI,35 128.00元)的10.43%;针对治疗后总有效率,计算罗补甫克比日丸的ICER为4 094.10,约为2021年我国PCDI的11.65%。结论:本研究认为,基于2021年我国PCDI作为患者支付意愿阈值的假设,在改善弱精子症患者治疗前后精子前向运动百分率差值、提升临床总有效率方面,使用罗补甫克比日丸比使用维生素E软胶囊更具有经济性。开展罗补甫克比日丸治疗弱精子症的经济学评价,有助于提高医药资源配置的总体效率。

关键词 药物经济学;罗补甫克比日丸;维生素E软胶囊;弱精子症

Pharmacoeconomic Evaluation on Luobufukebiri Pills in the Treatment of Asthenospermia[△]

WEI Zhongyi, CUI Xin, XIE Yanming (Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economical efficiency of Luobufukebiri pills in the treatment of asthenospermia. **METHODS:** The cost-effectiveness of Luobufukebiri pills in the treatment of asthenospermia was analyzed based on the published randomized controlled trials of Luobufukebiri pills for the treatment of asthenospermia. **RESULTS:** After patient administration, the therapeutic regimen of Luobufukebiri pills was higher than the therapeutic regimen of Vitamin E soft capsules in terms of improving the percentage of forward sperm motility and total effective rate. Taking Vitamin E soft capsule as a reference, for the difference value in the percentage of forward sperm motility before and after, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of Luobufukebiri pills was calculated to be 11 452.30, and the additional cost to reach the clinical significance cut-off value was 3 664.74 yuan, which is about 10.43% of China's per capita disposable income (PCDI, 35 128.00 yuan) in 2021; for the total effective rate after treatment, the ICER of Luobufukebiri pills was calculated to be 4 094.10, which is about 11.65% of PCIDI in China in 2021. **CONCLUSIONS:** Based on the assumption of China's PCIDI in 2021 as the threshold of patients' willingness to pay, the application of Luobufukebiri pills has more economical efficiency than that of the Vitamin E soft capsules in improving the difference value in the percentage of forward sperm motility and promoting the clinical total effective rate. Carrying out the economic evaluation of Luobufukebiri pills in the treatment of asthenospermia contributes to improving the overall efficiency of medical resource allocation.

KEYWORDS Pharmacoeconomics; Luobufukebiri pills; Vitamin E soft capsules; Asthenospermia

弱精子症是指精子活力降低而导致男性不育症的疾病,是男性不育症最常见的类型之一(占20%~40%)^[1]。罗补甫克比日丸源自维吾尔医古籍《拜地依药书》,根据古代名方罗

补甫克比日蜜膏加减变化而来,由30味药材复合而成,通过补心脑、通肝胆、填肾精、温肾阳、健脾胃、调冲任、清热毒、活血化痰,恢复肾脏功能的同时,全面恢复其他脏腑功能,具有温补脑肾、益心填精的作用,贴合“脑-心-肾-精室”轴理论在中医男科学中的应用^[2]。补甫克比日丸有丰富的少数民族人群用药史,在治疗男性不育,尤其是弱精子症方面疗效显著。现代研究结果显示,该药中的西红花、高良姜对提高肾功能即生精功能有很好的作用^[3-5]。因此,罗补甫克比日丸在治疗弱精子症方面有一定的优势。药物经济学评价在医保制度、国家基本药物政策中占据了越来越重要的地位,通过有限的药物资源实现最大的健康效果产出,有利于提高药物资源合理配置^[6]。目前尚缺乏基于随机对照试验(RCT)研究的罗补甫克

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2018YFC1707400);国家中医药管理局2021岐黄学者支持项目(No. 国家中医药人教函[2022]6);谢雁鸣全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国家中医药人教函[2022]75)

* 硕士研究生。研究方向:中医临床评价方法学研究。E-mail: 634704733@qq.com

通信作者1:博士研究生。研究方向:中医临床评价方法学研究。E-mail: xinrobertcm@hotmail.com

通信作者2:首席研究员,博士生导师。研究方向:中医临床评价方法学研究。E-mail: ktzu2018@163.com

比日丸治疗弱精子症的药物经济性评价。开展药物经济学评价,有助于医师和患者做出最优选择。

1 资料与方法

1.1 文献检索

全面获取所有关于罗补甫克比日丸治疗弱精子症的 RCT 研究。检索词包括“罗补甫克比日丸”“LuoBufuKebiri Pill”“弱精子症”“Asthenospermia”“随机”“random”和“RCT”。数据库包括中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、the Cochrane Library 和 Embase。检索时限为该药品上市(1999 年)后至 2022 年 7 月。最终检索到 1 篇罗补甫克比日丸治疗弱精子症的 RCT 研究^[7]。

1.2 研究角度

本研究从卫生体系角度出发,考虑直接医疗成本(药品成本+治疗费用)和健康产出。

1.3 研究对象

研究对象为我国的弱精子症患者。

1.4 干预措施

罗补甫克比日丸组干预措施为罗补甫克比日丸;对照组干预措施为维生素 E 软胶囊。

1.5 模型结构

本研究采用决策树模型(见图 1),对罗补甫克比日丸对比维生素 E 软胶囊治疗弱精子症进行成本-效果分析,时间跨度为 12 周。效果参数为治疗前后精子前向运动百分率差值和治疗后总有效率。

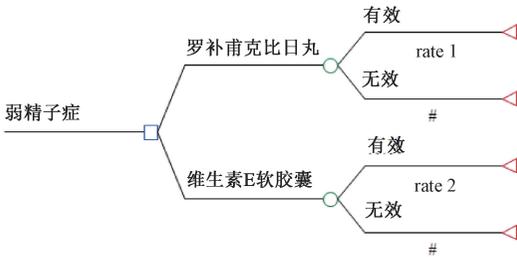


图 1 罗补甫克比日丸对比维生素 E 软胶囊治疗弱精子症的决策树模型结构

1.6 成本参数

根据现有文献研究,罗补甫克比日丸和维生素 E 软胶囊的治疗安全性良好,因此不考虑药品不良反应的处理成本。

1.6.1 药品成本:药品费用数据来源于米内网。模拟时间较短,因此不考虑贴现。药品成本信息见表 1。

表 1 药品成本信息

指标	基础值	最小值	最大值	参数来源
罗补甫克比日丸最小规格费用/(元/丸)	0.76	0.28	1.60	米内网数据库
罗补甫克比日丸费用/元	15.20	5.67	32.00	
罗补甫克比日丸 12 周总费用/元	1 276.80	475.94	2 688.00	
维生素 E 软胶囊最小规格费用/(元/粒)	0.64	0.63	0.65	
维生素 E 软胶囊日费用/元	1.28	1.26	1.30	
维生素 E 软胶囊 12 周总费用/元	107.52	105.84	109.20	

注:使用基础值的 95% CI 或基础值上下浮动 10% 作为参数的上下限,保留小数点后两位。

1.6.2 不同干预措施的直接医疗成本:依托 RCT 研究,除药品成本外,两组其他成本一致,故忽略不计,只考虑药品成本和诊断费用,两组干预措施的治疗成本根据治疗周期、用法与

用量和药品价格计算^[8]。罗补甫克比日丸组直接医疗成本为罗补甫克比日丸药品费用(口服,1 次 10 丸,1 日 2 次)+弱精子症治疗的基础费用,对照组为维生素 E 软胶囊药品费用(口服,1 次 1 粒,1 日 2 次)+弱精子症治疗的基础费用。弱精子症治疗的基础费用来源于贵州省、云南省、陕西省、宁夏回族自治区、新疆维吾尔自治区的三级甲等医院,费用包括 2 次精子常规检查(280 元/2 次)。弱精子症是根据 2 次及以上精液分析结果做出诊断,若前向运动精子活动率<32%,则可诊断为弱精子症。综上,罗补甫克比日丸组的直接医疗成本为 1 556.80 元,对照组的直接医疗成本为 387.52 元。

1.7 效果参数

1.7.1 治疗前后精子前向运动百分率差值:本研究的效果参数来源于 1 项已发表的 RCT 研究^[7],以两组干预措施治疗 12 周后的治疗前后精子前向运动百分率差值为效果参数,对治疗 12 周后精子前向运动百分率进行判定,判定依据来源于治疗前后精子常规检查。两组患者治疗 12 周后的治疗前后精子前向运动百分率差值见表 2。

表 2 两组患者治疗 12 周后的治疗前后精子前向运动百分率差值(%)

组别	基础值	最小值	最大值	参数来源
罗补甫克比日丸组	16.20	14.58	17.82	文献[7]
对照组	5.99	5.39	6.59	

注:使用基础值的 95% CI 或基础值上下浮动 10% 作为参数的上下限,保留小数点后两位。

1.7.2 总有效率:本研究的效果参数来源于 1 项已发表的 RCT 研究^[7],以两组干预措施治疗 12 周后的总有效率为效果参数,对治疗后总有效率进行判定。两组患者治疗 12 周后的总有效率见表 3。

表 3 两组患者治疗 12 周后的总有效率(%)

组别	基础值	最小值	最大值	参数来源
罗补甫克比日丸组	87.38	78.64	96.12	文献[7]
对照组	58.82	52.94	64.70	

注:使用基础值的 95% CI 或基础值上下浮动 10% 作为参数的上下限,保留小数点后两位。

1.8 统计学方法

使用 TreeAge Pro 2018 软件构建模型,进行成本-效果分析和敏感性分析。基础分析使用成本-效果分析,计算增量成本-效果比(ICER)。意愿支付阈值参考 2021 年我国人均可支配收入(PCDI,35 128.00 元,来自国家统计局^[9])。敏感性分析考虑的变量:罗补甫克比日丸单价、基础治疗费用、维生素 E 软胶囊疗程费用、患者用药依从性、患者服药时间(d)、两组效果参数等^[10-11]。单因素敏感性分析:绘制旋风图展示分析结果;概率敏感性分析:采用二阶蒙特卡洛模拟运行 1 000 次,绘制成本-效果可接受曲线和增量成本-效果散点图。敏感性分析参数设定见表 4。

2 结果

2.1 纳入的 RCT 研究的质量评价

华众等^[7]的 RCT 研究中,最终纳入 205 例患者(罗补甫克比日丸组 103 例;维生素 E 软胶囊组 102 例),使用 GRADE 评价和偏倚风险工具评价该研究质量,结果见表 5—6。

2.2 经济学评价基础分析

2.2.1 治疗前后精子前向运动百分率差值:成本-效果分析结

表4 敏感性分析参数设定

参数	基础值	最小值	最大值	分布
罗补甫克比日丸单价/(元/次)	7.60	2.83	16.00	Gamma
维生素E软胶囊治疗费用/元	107.52	96.77	118.27	Gamma
基础治疗费用/元	280.00	252.00	308.00	Gamma
患者用药依从性/次	2	1	3	Uniform
患者服药时间/d	84	76	92	Uniform
罗补甫克比日丸治疗前后精子前向运动百分率差值/%	16.20	14.58	17.82	Beta
维生素E软胶囊治疗前后精子前向运动百分率差值/%	5.99	5.39	6.59	Beta
罗补甫克比日丸治疗12周后总有效率/%	87.38	78.64	96.12	Beta
维生素E软胶囊治疗12周后总有效率/%	58.82	52.94	64.70	Beta

注:数据变化区间从文献或数据库中获得,使用基础值的95%CI或基础值上下浮动10%作为参数的上下限,保留小数点后两位。

表5 纳入的RCT研究的GRADE证据概要

结局指标	质量评价					样本量/例		P	证据质量
	局限性	不一致性*	间接性	不确定性#	发表偏倚	罗补甫克比日丸组	对照组		
有效率	不严重	不适用	不严重	严重	不严重	103	102	<0.05	B
a+b级精子百分率	不严重	不适用	不严重	严重	不严重	103	102	<0.05	B
总活动率	不严重	不适用	不严重	严重	不严重	103	102	<0.05	B

注:“*”表示单个RCT不适用不一致性评价;“#”表示二分类变量的观察事件少于300例,连续变量的罗补甫克比日丸组总样本量少于400例,导致可信区间较宽。

表6 纳入的RCT研究的偏倚风险

文献	随机方法	分配隐藏	盲法			不完整结局	选择性结果报告	其他偏倚
			研究对象	研究人员	结局评估者			
华众等(2020年) ^[7]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚

表7 成本-效果分析结果(以治疗前后精子前向运动百分率差值为效果参数)

组别	成本/元	效果/%	增量成本/元	增量效果/%	ICER
罗补甫克比日丸组	1 556.80	16.20	1 169.28	10.21	11 452.30
对照组	387.52	5.99	—	—	—

注:“—”表示以对照组为参照。

2.2.2 总有效率:成本-效果分析结果显示,以维生素E软胶囊组为参照,罗补甫克比日丸组的增量成本为1 169.28元,增量效果为28.56%,ICER为4 094.10,见表8。即相比于维生素E软胶囊,使用罗补甫克比日丸治疗弱精子症,每多治疗1例有效的弱精子症患者需多花费4 094.10元。此时,若患者的意愿支付价格>4 094.10元,罗补甫克比日丸更具有经济性,ICER为2021年我国PCDI的11.65%。提示在改善精子质量方面,罗补甫克比日丸比维生素E软胶囊更具有经济性。

表8 成本-效果分析结果(以总有效率为效果参数)

组别	成本/元	效果/%	增量成本/元	增量效果/%	ICER
罗补甫克比日丸组	1 556.80	87.38	1 169.28	28.56	4 094.10
对照组	387.52	58.82	—	—	—

注:“—”表示以对照组为参照。

2.3 敏感性分析

2.3.1 治疗前后精子前向运动百分率差值:(1)单因素敏感性分析。罗补甫克比日丸治疗前后精子前向运动百分率差值对结果影响最大,其次为罗补甫克比日丸单价,其他参数对研究结论无明显影响,见图2。(2)概率敏感性分析。成本-效果可接受曲线显示,患者治疗弱精子症的意愿支付价格>12 000元以后,罗补甫克比日丸组治疗方案更加经济的概率超过对照组,见图3。成本-效果散点图显示,99.2%的散点位于患者意愿支付价格阈值线下方,说明大部分弱精子症患者愿意花费12 000元来提高32%的精子前向运动百分率,提示罗补甫克比日丸组具有经济性的可能更大,见图4。

果显示,以维生素E软胶囊组为参照,罗补甫克比日丸组的增量成本为1 169.28元,增量效果为10.21%,ICER为11 452.30,见表7。即相比于维生素E软胶囊,使用罗补甫克比日丸治疗弱精子症,精子前向运动百分率提高100%需多花费11 452.30元。根据弱精子症临床判定标准,精子前向运动百分率<32%判定为弱精子症,因此需提高32%才有临床意义;根据ICER,患者需多花费3 664.74元,才能达到更具有临床意义的界值。此时,若患者的意愿支付价格>3 664.74元,罗补甫克比日丸更具有经济性,否则维生素E软胶囊更具有经济性;达到临床意义界值需多花费3 664.74元,为2021年我国PCDI的10.43%。提示罗补甫克比日丸比维生素E软胶囊在提高精子前向运动方面更具有经济性。

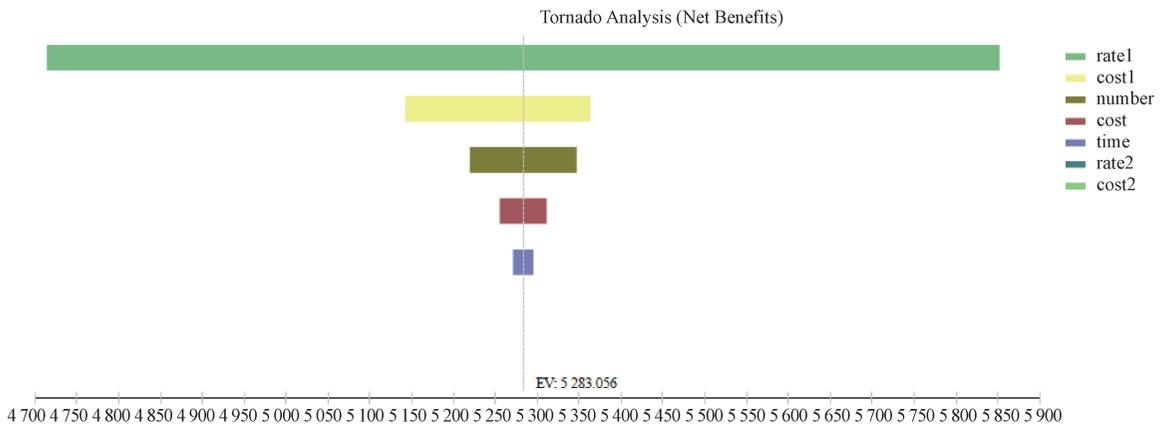
2.3.2 总有效率:(1)单因素敏感性分析。罗补甫克比日丸组治疗后总有效率对结果影响最大,其次为罗补甫克比日丸单价、患者用药依从性、治疗弱精子症基础费用、患者服药时间(d),见图5。(2)概率敏感性分析。成本-效果可接受曲线显示,当意愿支付价格>4 300元以后,罗补甫克比日丸组治疗方案更加经济的概率超过对照组,见图6。成本-效果散点图显示,100%的散点位于患者意愿支付价格阈值线下方,说明患者更倾向于使用罗补甫克比日丸方案治疗弱精子症,提示罗补甫克比日丸组具有经济性的可能更大,见图7。

2.4 质量评价

本研究严格按照英国牛津循证医学中心文献严格评价项目(CASP)清单进行经济学评价,评价条目均基本可靠,总体评价结果基本明确,见表9。

3 讨论

本研究从卫生体系角度出发,基于RCT研究结果构建了罗补甫克比日丸治疗弱精子症的决策树模型结构,对弱精子症患者使用罗补甫克比日丸治疗方案与维生素E软胶囊治疗方案的经济性进行分析探讨。结果显示,患者用药治疗12周后,罗补甫克比日丸治疗方案成本较高,同时产出也较高。针对治疗前后精子前向运动百分率差值,以维生素E软胶囊组为参照,罗补甫克比日丸组的ICER为11 452.30,而达到临床意义界值仅需多花费3 664.74元,约为2021年我国PCDI的10.43%;单因素敏感性分析结果显示,罗补甫克比日丸组治疗前后精子前向运动百分率差值对结果影响最大。针对治疗12周后总有效率,以维生素E软胶囊组为参照,罗补甫克比日丸组的ICER为4 094.10,约为2021年我国PCDI的11.65%;单因素敏感性分析结果显示,罗补甫克比日丸组治疗后总有效



cost1. 罗补甫克比日丸单价; cost2. 维生素 E 软胶囊疗程费用; cost. 治疗弱精子症基础费用; number. 患者用药依从性; time. 患者服药时间(d); rate1. 罗补甫克比日丸治疗前后精子前向运动百分率差值; rate2. 维生素 E 软胶囊治疗前后精子前向运动百分率差值。

图 2 单因素敏感性分析结果 (以治疗前后精子前向运动百分率差值为效果参数)

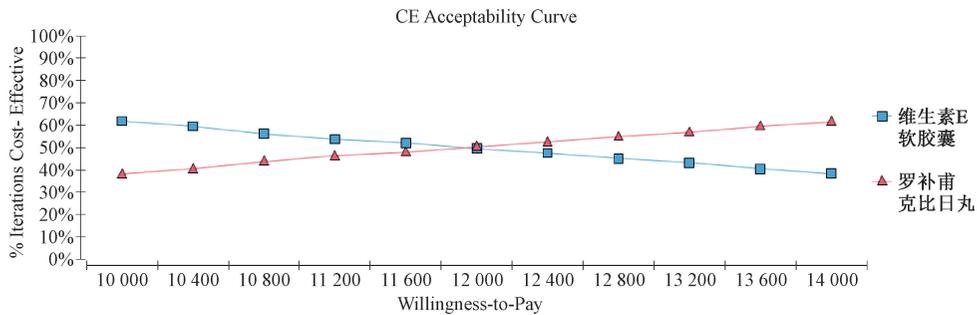


图 3 成本-效果可接受曲线 (以治疗前后精子前向运动百分率差值为效果参数)

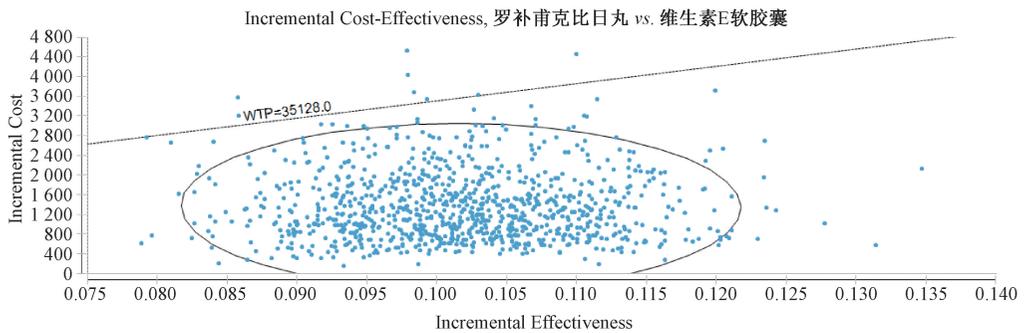
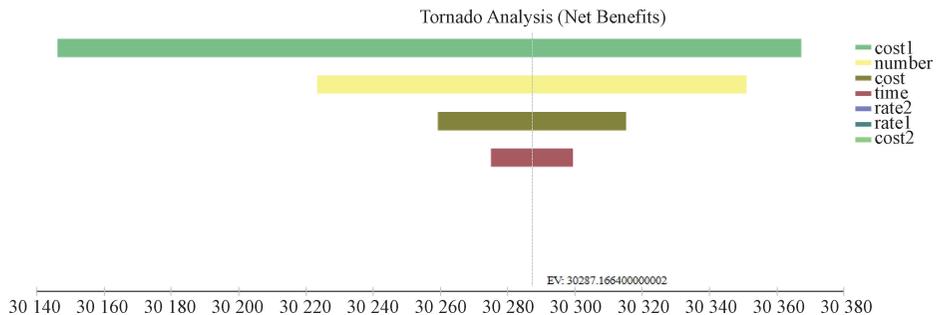


图 4 成本-效果散点图 (以治疗前后精子前向运动百分率差值为效果参数)



cost1. 罗补甫克比日丸单价; cost2. 维生素 E 软胶囊疗程费用; cost. 治疗弱精子症基础费用; number. 患者用药依从性; time. 患者服药时间(d); rate1. 罗补甫克比日丸组治疗后总有效率; rate2. 维生素 E 软胶囊组治疗后总有效率。

图 5 单因素敏感性分析结果 (以总有效率为效果参数)

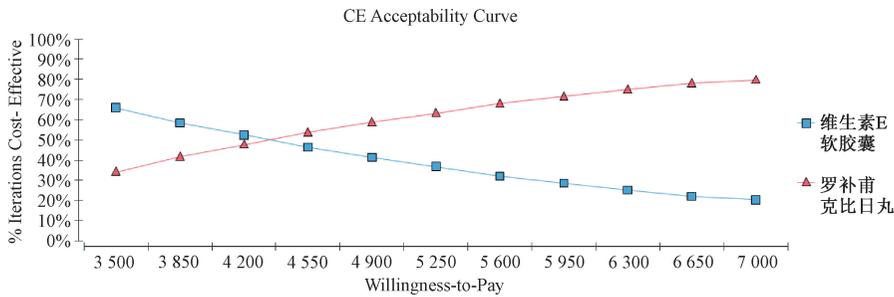


图6 成本-效果可接受曲线(以总有效率为效果参数)

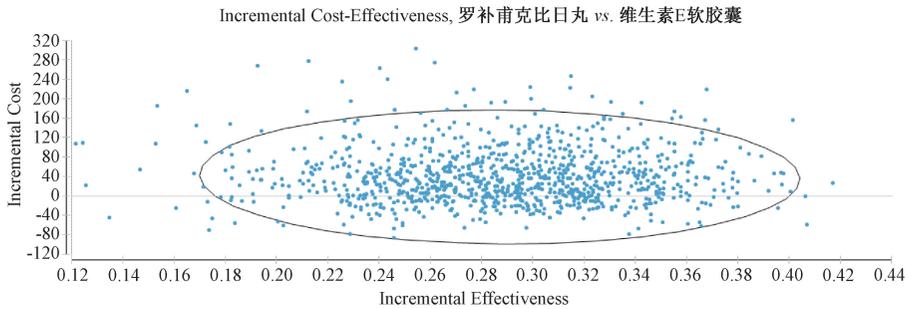


图7 成本-效果散点图(以总有效率为效果参数)

表9 罗补甫克比日丸治疗弱精子症经济学评价的 CASP 清单

清单条目描述	判断提示	评价结果
A. 经济学评价的研究结果可靠吗?		
(1) 是否提出了明确的问题?	研究者要实现什么目的(研究的角度是什么、有多少比较对象、所有成本和结果是否都被纳入、时间范围是多少)	是
(2) 是否对替代方案进行全面描述?	是否有明确的决策树模型(或类似的模型)(说明是谁制作的、在哪儿、多久1次)	是
筛选合格,值得继续进行评价		
(3) 是否提供了干预方案有效的证据?	是否应用 RCT 或系统评价(暂不考虑证据的强度)	是
(4) 是否恰当地识别、测量与评估了干预方案的效果?	效果可以用自然单位测量(如生命年)或更复杂的单位(如质量调整生命年, QALY)或收益的折现金额(\$)	是
B. 如何评价和比较干预效果和成本?		
(5) 是否纳入所需的所有重要相关资源,每个替代方案的健康结果成本是否适当识别、恰当测量和可靠赋值?	识别:根据选取的研究角度,确定干预方案的成本。测量:在评估之前,是否用适当的单位精确测量(适当的单位可能是看护时间、门诊就诊次数、获得的生命年等)? 评估:是否可靠赋值(赋值是否真实、值是如何提取的、机会成本是否考虑)?	是
(6) 在不同时间,是否对成本和结果的贴现率进行了调整?		否
(7) 评价的结果是什么?	阈值是什么? 使用的单位是什么?(如获得的成本/生命年、成本/QALY、净效益等)	是
(8) 是否进行了替代方案的成本-效果的增量分析?		是
(9) 是否进行了充分的敏感性分析?	通过改变变量的估计值大小,是否所有主要的不确定性因素均已被考虑到,并查看其变化对经济学评价结果的影响	是
C. 研究结果适用当地人群吗?		
(10) 研究环境与您所在的环境是否等效?	被评价的患者可能完全不同于您的环境中所关注的患者人群;被评价的研究环境可能与您所在的环境有很大的不同	是
(11) 成本能否转换到您所在的环境?		是
(12) 您所在的环境下是否值得开展?		是

率对结果影响最大。敏感性分析结果显示,研究结果较为稳健。因此,本研究认为,基于2021年我国PCDI(35 128.00元)作为患者意愿支付阈值的假设,在改善治疗前后精子前向运动百分率差值、提升临床总有效率方面,弱精子症患者使用罗补甫克比日丸治疗方案比使用维生素E软胶囊治疗方案更具有经济性。

3.1 其他中成药治疗弱精子症的费用情况

通过文献检索,尚无治疗弱精子症的成本-效果分析。通过中国知网、药智网,获得了治疗弱精子症的常用中成药和费用情况。(1)右归丸的最小单位价格为0.224元/丸;使用方法为1次9g(50丸),1日3次;日均治疗费用为33.6元,总治疗费用(84d)为1个疗程2 822.4元。(2)五子衍宗丸(浓缩丸)的最小单位价格为1.99元/丸;使用方法为1次5~10丸,1日2次;日均治疗费用为19.90~39.80元,总治疗费用(84d)为1个疗程1 671.60~3 343.20元。(3)知柏地黄丸的

最小单位价格为0.083元/丸;使用方法为1次6g(30丸),1日2次;日均治疗费用为4.98元,总治疗费用(84d)为418.32元。(4)桂附地黄丸的最小单位价格为4.3元/丸;使用方法为1次6g(2丸),1日2次;日均治疗费用为8.6元,总治疗费用(84d)为722.4元。(5)金水宝胶囊的最小单位价格为0.59元/粒;使用方法为1次3粒,1日3次(肾功能不全者1次6粒,1日3次);日均治疗费用为5.31元,总治疗费用(84d)为446.04元。(6)罗补甫克比日丸最小包装价格为60.8元(80丸/盒),日均治疗费用为15.20元,疗程费用为1 276.80元,与同类中成药比较,属中等水平。

在价格同等的基础上,本研究讨论患者的收益情况。证候方面,金水宝胶囊可以治疗肺肾阴虚型少弱精子症^[12];知柏地黄丸可以治疗肾阴虚型少弱精子症^[13];而罗补甫克比日丸可以治疗肾阳虚合并肾精不足型弱精子症,心脑肾同治,调理范围

(下转第231页)