

萘替芬酮康唑乳膏治疗足癣的成本效果分析

付洁¹ 吴斌¹ 万旭¹ 范蓓蓓²

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院南院药剂科 上海 201112;

2. 上海市宝山区中西医结合医院药剂科)

摘要 目的:评价萘替芬酮康唑乳膏治疗足癣患者的成本与效果。**方法:**使用决策树模型评价萘替芬酮康唑乳膏与硝酸咪康唑乳膏、联苯苄唑乳膏以及酮康唑乳膏的成本与效果,得到患者1年的治疗费用和无治疗时间。临床参数来自萘替芬酮康唑乳膏的Meta分析研究。与治疗相关的成本和效果数据来自中国招标采购数据和上海当地医院。对分析结果进行单因素敏感性分析。**结果:**与其他3种外用抗真菌药物相比,萘替芬酮康唑乳膏最多可以增加0.1个无治疗月,同时卫生成本减少144.11元,萘替芬酮康唑乳膏为绝对优势方案。萘替芬酮康唑乳膏治疗有效率和足癣复发率是对分析结果影响较大的参数。**结论:**从中国卫生体系角度出发,足癣患者使用萘替芬酮康唑乳膏治疗更具有成本-效果。

关键词 萘替芬酮康唑;足癣;成本-效果分析

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)09-0619-04

Cost-effectiveness Analysis of Naftifine Hydrochloride and Ketoconazole Cream in the Treatment of Tinea Pedis

Fu Jie¹, Wu Bin¹, Wan Xu¹, Fan Beibei²

1. Department of Pharmacy, South Campus, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201112, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

ABSTRACT Objective:To evaluate the cost-effectiveness of naftifine hydrochloride and ketoconazole cream in the treatment of tinea pedis. **Methods:** Decision tree model was used to evaluate the cost and effect of naftifine hydrochloride and ketoconazole cream, miconazole nitrate cream, bifonazole cream, and ketoconazole cream, and the treatment cost and treatment-free-months were obtained. Clinical parameters were derived from a Meta-analysis of naftifine hydrochloride and ketoconazole cream. The cost and effect data came from China's bidding procurement data and local hospitals in Shanghai. An one-way sensitivity analysis was carried out to determine the robustness of this baseline result. **Results:** Compared with the other three topical antifungal drugs, naftifine hydrochloride and ketoconazole cream could increase the maximum of 0.1 treatment-free-months, while the cost was reduced by ¥144.11. Naftifine hydrochloride and ketoconazole cream was the absolute dominance plan. The effective rate of naftifine hydrochloride and ketoconazole cream and the probability of recurrence for tinea pedis was the most sensitive parameter. **Conclusion:** Naftifine hydrochloride and ketoconazole cream can be viewed as cost-effective for tinea pedis patients from a Chinese health system perspective.

KEY WORDS Naftifine hydrochloride and ketoconazole; Tinea pedis, athlete's foot; Cost-effectiveness analysis

足癣是一种常见的皮肤浅表真菌感染,全球自然人群发病率在10%以上,如欧洲平均发病率约14%^[1],终身发病率影响到世界上70%的人口^[2]。临床上可分为水疱型、间擦糜烂型和鳞屑角化型^[3]。足癣的致病菌以毛癣菌属为主,按目前新的分类法,最常见的是红色毛癣菌复合群中的红色毛癣菌和须癣毛癣菌复合群中的指(趾)间毛癣菌。

足部真菌感染取决于许多因素,尤其是生活方式、环境和气候条件,并且可能受个体因素的影响,如年龄和抵抗力等^[4],足癣又可引起手癣、体股癣及甲真菌病等其他皮肤真菌病,因此需要更有效的持续治疗。除了甲真菌病、头癣这类顽固性的皮肤真菌病需要配合口服抗真菌药以外,局部抗真菌药物是多数浅部真菌的首选药物。足癣的高发病率和高复发

基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(编号:2016ZB0304)

通讯作者:范蓓蓓 Tel:(021)58752345 E-mail:jessiefan2012@163.com

率常会给患者带来健康困扰,同时对患者的社交及生活质量也有重要影响,给其防治带来很大挑战。局部治疗药物品种繁多,化学成分各不相同,临床疗效方面也存在较大的差别^[5]。为全面评价国内外抗真菌药物的疗效和经济性,为临床药物治疗及相关药品政策提供药物经济学证据,本研究就萘替芬酮康唑乳膏治疗足癣的成本效果进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究设计与模型构建

针对足癣患者,采用经济学中模型法的研究设计,通过建立决策树模型,来进一步模拟目前常用的局部治疗药物短期治疗结果。从中国卫生体系角度出发,对使用较多的4种治疗药物萘替芬酮康唑乳膏、硝酸咪康唑乳膏、联苯苄唑乳膏和酮康唑乳膏治疗足癣1年的有效性和经济性进行比较。

本研究主要从以下几个方面进行研究假设和模型构建。首先,根据中国手癣和足癣诊疗指南(2017修订版)^[3](以下简称“指南”)和足癣患者治疗现状调查^[6]发现,足癣患者复发率较高,再发足癣患者约占2/3,绝大多数患者每年发作足癣两次,每次持续时间约1个月,足癣的复发跟季节、个人卫生、患者依从性等都有很大的关系,在治疗中患者往往以瘙痒和(或)皮疹消失作为停止治疗的依据,在治疗疗程的科学性上显示出明显不足。本研究采用1年作为研究时限,采用Treeage Pro 2011软件基于疾病治疗路径建立4种药物治疗足癣的决策树模型,见图1。药物疗效判断为临床疗效和真菌学疗效的综合疗效,综合疗效为进步/有效或无效时认为治疗失败,假定患者初始药物治疗失败后会换用特比萘芬乳膏治疗,由于足癣治疗现状表明患者依从性差,瘙痒或皮疹消失即自行停药^[6],因此假定初始治疗失败后换药一次,治疗疗程结束综合疗效为痊愈或显效即治疗成功。若复发治疗失败则会加用口服抗真菌药物治疗,目前使用较多的口服抗真菌

药物包括特比萘芬片和伊曲康唑胶囊,假定既往未使用过特比萘芬乳膏的足癣患者复发治疗失败后合并使用特比萘芬片,既往使用过特比萘芬乳膏治疗的患者再次复发则加用伊曲康唑胶囊。

1.2 数据来源与研究方法

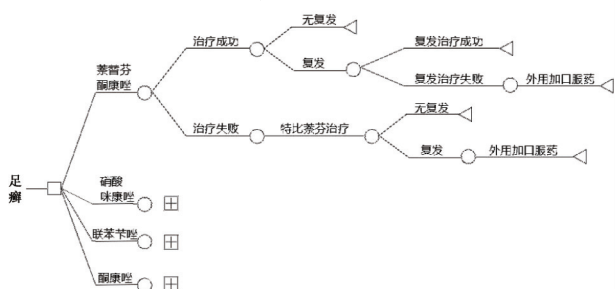
1.2.1 临床疗效数据来源 临床数据来自萘替芬酮康唑的一项Meta分析^[7]中的数据,该研究评价了萘替芬酮康唑乳膏与其他抗真菌药物单药治疗成人皮肤真菌病的安全性和有效性,共纳入了43个随机对照试验,共5413例患者,有效性结果显示,在单药治疗两周以上时,萘替芬酮康唑治疗有效率为85.2%,硝酸咪康唑治疗有效率为65.3%,联苯苄唑乳膏以及酮康唑乳膏治疗有效率分别为43.8%,73.7%。足癣复发率为68.5%^[6],足癣的复发与季节、个人卫生、患者依从性等关系很大,与使用的药物关系不大,因此这几种药品治疗的复发率均采用68.5%。治疗有效率的范围是Meta分析中治疗有效率最大值与最小值的范围,复发率在10%范围浮动。

1.2.2 成本的数据来源 成本主要考虑直接医疗成本,主要包括:

①药品成本。因治疗足癣的乳膏药品价格较为低廉,因此目前只考虑原研药品。根据药智网(<https://www.yaozh.com>)提供的原研药品上海地区中标价格及药品说明书推荐的使用方法,假设特比萘芬乳膏使用两周,其他药膏均使用4周,每日1~2次,每年约用1支。口服加外用抗真菌药物联合治疗采用两种不同作用机制的药物,如咪唑类联合丙烯胺类药物,口服药物服用剂量与治疗时间基于临床常规用法,假设伊曲康唑胶囊200 mg · d⁻¹ po,使用两周;特比萘芬片口服250 mg · d⁻¹ po,使用两周。

②除药物以外的直接医疗成本,包括患者挂号、检查费用。若使用口服抗真菌药需要同时监测肝肾功能;药品价格来源于上海药品采购价格,医疗成本来源于上海当地医院的价格。几种药物的不良反应主要是轻中度不良反应,因此不考虑不良反应治疗成本;几种药物均为外用,没有住院费用;成本在20%范围内浮动。模型成本参数及浮动范围见表1。

1.2.3 效果指标 结合国外发表的相关文献^[8,9],使用无治疗时间(treatment-free-months, TFM)来表示治疗效果,即研究范围内没有进行治疗的时间,采用不同的药品治疗会产生不同的无治疗时间。指南^[3]推荐的足癣治疗时间是4周,约1个月,因此效果指标以月为单位表示,若患者1年中治疗足癣的时间为1个月,则该患者无治疗月为11个月。



注:“+”表示后面分支和萘替芬酮康唑分支相同。

图1 决策树模型图

表1 成本参数

成本	商品名 (生产商)	规格	价格 (元)	范围 (元)
萘替芬酮康唑乳膏	必亮(华邦)	15 g	23.45	(18.76,28.14)
硝酸咪康唑乳膏	达克宁 (西安杨森)	20 g	11.82	(9.46,14.18)
联苯苄唑乳膏	美克 (拜耳)	10 g	12.49	(9.99,14.99)
酮康唑乳膏	金达克宁 (西安杨森)	15 g	14.92	(11.94,17.90)
特比萘芬乳膏	兰美抒 (诺华)	15 g	21.44	(17.15,25.73)
伊曲康唑胶囊	斯皮仁诺 (西安杨森)	0.1 g×14	121.00	(96.80,145.20)
特比萘芬片	兰美抒 (诺华)	0.25 g×7	87.49	(69.99,104.99)
挂号费		一次	22.00	(17.60,26.40)
真菌镜检		一次	10.00	(8.00,12.00)
真菌培养		一次	60.00	(48.00,72.00)
肝肾功能检查		一次	100.00	(80.00,120.00)

1.2.4 成本效果分析 本研究基于所建立的决策树模型,录入基础参数值,对4种方案进行成本-效果分析(cost effectiveness analysis, CEA),并计算增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。通过计算治疗方案的成本-效果比(cost-effectiveness ratio, CER),比较各项目获得每单位的效果所消耗的成本。CER = 成本/效果。根据世界卫生组织(WHO)人均国内生产总值(gross domestic product per capita, GDP)与ICER评价标准:①ICER < 1倍人均GDP为极具成本-效果;②人均GDP < ICER < 3倍人均GDP为具有成本-效果;③ICER > 3倍人均GDP为不具有成本-效果^[10]。因本研究的效果指标以月为单位,因此选取4786元,即2017年我国1倍的人均GDP/12(数据来自国家统计局官方网站,http://www.stats.gov.cn/)作为阈值标准。

1.2.5 敏感性分析 采用Treeage Pro 2011软件对药品成本、复发率、药品治疗有效率进行单因素敏感性分析,以判断对主要结果稳健性的影响。

2 结果

2.1 基础分析

萘替芬酮康唑乳膏方案具有最低的累计成本186.31元以及最高的健康效果10.25个无治疗月,为绝对优势方案,酮康唑乳膏、硝酸咪康唑乳膏、联苯苄唑乳膏成本高而效果低,被认为是绝对劣势(absolutely dominated)方案。见表2。

表2 成本效果分析结果

方案	成本 (元)	效果 (月)	增量成本 (元)	增量效果	增量成本 效果比
萘替芬酮康唑乳膏	186.31	10.25	-	-	-
酮康唑乳膏	227.29	10.21	40.98	-0.04	绝对劣势
硝酸咪康唑乳膏	262.38	10.18	76.07	-0.07	绝对劣势
联苯苄唑乳膏	330.42	10.15	144.11	-0.10	绝对劣势

2.2 单因素敏感性分析

在Treeage软件中对研究中使用的变量进行单因素敏感性分析,以评估对研究结果的影响程度,结果见图2。单因素敏感性分析发现对结果影响较大的因素主要是足癣的复发率(0.6165~0.7)和萘替芬酮康唑的治疗有效率(0.4211~0.9697),其他参数对结果影响较小。

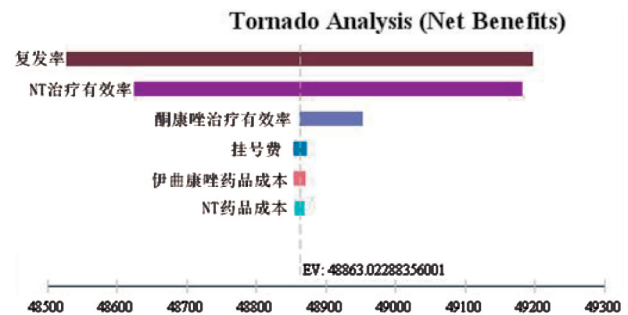


图2 单因素敏感性分析图

3 讨论

由于萘替芬酮康唑乳膏只在中国上市销售,本文是国内首篇运用模型对多种抗真菌外用在中国足癣患者中进行的药物经济学分析。分析发现在1年的研究范围内,萘替芬酮康唑乳膏与硝酸咪康唑乳膏、联苯苄唑乳膏及酮康唑乳膏相比,治疗1年的费用分别为186.31,262.38,330.42,227.29元,治疗成本更低,TFM更长,萘替芬酮康唑乳膏为绝对优势策略。足癣的正规治疗方法,患者需要到医院进行真菌相关检查后,选择合适的药物进行治疗。根据研究结果显示,这些随访、复诊费用占总成本比重较大,特别是检验费用和真菌培养的费用,因此复发率对结果的影响较大,而局部抗真菌药物的药品成本对结果影响较小。但药物的有效率却对足癣的复发有着较大的影响,复发率相同的条件下,药品有效率的提高,会明显减少复发人数,这也是萘替芬酮康唑乳膏治疗费用较低的重要原因。

真实世界中足癣患者往往以症状减轻或消失就停止治疗,疗程不足,依从性差^[6,11],因此很难将真菌根除。萘替芬酮康唑乳膏与其他局部抗真菌药物相比最大的优势在于成本的节约。本研究的局限性

存在于以下几个方面:①本研究使用来自中国的临床疗效数据,中国的单个临床研究样本量较小,研究质量不算太高,建议通过上市后大样本临床研究补充临床疗效数据样本量,使后续研究的结果偏倚进一步降低;②在药物治疗成本中,为方便计算只考虑了原研药品的成本,没有考虑仿制药的成品以及非医疗成本,比如就医交通费,误工费,这可能对研究结果的科学性有一定的影响;③国外有经过长期随访得到的相关数据进行甲癣的成本效果研究,其中使用的决策树模型经过多个国家验证,相较而言,中国缺乏足癣相关流行病学数据,缺乏药物治疗长期随访的数据,因此研究结果无法与国外结果对比。

综上,从中国卫生体系角度出发,萘替芬酮康唑乳膏相比其他原研药品,治疗足癣是更加具有成本效果优势的。

参 考 文 献

1 Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project[J]. *Mycoses*, 2003, 46(11-12): 496-505

2 Kang R, Lipner S. Consumer preferences of antifungal products for treatment and prevention of tinea pedis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(8):745-749

3 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会真菌学组,中国医师协会皮肤科分会真菌亚专业委员会,中华医学会皮肤病学分会真菌学组. 手癣和足癣诊疗指南(2017修

订版)[J]. *中国真菌学杂志*, 2017,12(6): 321-324

4 Toukabri N, Dhieb C, El ED, et al. Prevalence, etiology, and risk factors of tinea pedis and tinea unguium in Tunisia [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2017, 2017: 6835725

5 郭俊浩,杜光,申玲玲. 药物治疗足癣研究进展[C]. 太原:2011年全国医药学术论坛交流会暨临床药理学与药学服务研究进展培训班,2011年全国医药学术论坛交流会暨临床药理学与药学服务研究进展培训班论文集,2011

6 王爱平,高露娟,席丽艳,等. 足癣患者治疗现状调查[J]. *中国真菌学杂志*, 2014, 9(6): 335-338

7 付洁,吴斌. 萘替芬酮康唑乳膏治疗皮肤真菌病安全性与有效性的 Meta 分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(5): 270-276

8 Arikian SR, Etnarson TR, Kobelt-Nguyen G, et al. A multinational pharmaco-economic analysis of oral therapies for onychomycosis[J]. *Br J Dermatol*, 1994, 130(Suppl 43): 35-44

9 Marchetti A, Piech CT, McGhan WF, et al. Pharmaco-economic analysis of oral therapies for onychomycosis: a US model[J]. *Clin Ther*, 1996, 18(4): 757-777

10 Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5): 518-528

11 董宁. 皮肤病外用药物常见误区[N]. *上海中医药报*, 2018-10-19(4)

(2020-03-21 收稿 2020-06-30 修回)

《中国药师》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国药师》1998年6月创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北医学优秀精品期刊,国内各大检索数据库和《国际药学文摘》收录,2010年被遴选进入WHO西太平洋地区医学索引。设有“研究论文”“药理学进展”“药物与临床”“药品监管”“研究报告”“综述”“医药信息”等栏目,国内统一刊号CN42-1626/R,月刊,大16开180页,2020期定价28元,全年定价336元,邮发代号38-325,漏订者可向编辑部补订。地址:湖北省武汉市武昌区东湖路169号武汉大学中南医院9号楼《中国药师》编辑部,邮编:430071,电话:027-67812505。杂志网址:<http://www.zgys.org>。投稿备份信箱 tg@zgys.org。欢迎踊跃投稿!

该刊早在2003年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,成为受作者青睐的重点。编辑部承诺:在作者密切配合下,60天左右可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文60天左右刊登;国家级基金首发论文30天左右刊登。