

· 药物利用与药物经济学 ·

# 吸入制剂治疗慢性阻塞性肺疾病的经济学系统评价

兰瑛 胡蝶 马晴 陆一菱 何琴

(成都市第三人民医院药学部 成都 610031)

**摘要** **目的:**采用系统评价方法评价吸入制剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的经济性。**方法:**计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、SinoMed、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库,搜集相关吸入制剂治疗慢性阻塞性肺疾病的经济学评价研究,检索年限均为建库至 2018 年 12 月。由两名评价员独立进行文献筛选、资料提取、方法学质量评价,对疗效、成本及成本效果数据进行综合分析。**结果:**共纳入 9 篇文献,大部分研究的方法学质量较高。在降低急性加重发生率及改善肺功能指标上,复方吸入制剂或联合吸入方案基本上优于单药吸入方案,但同时治疗成本增加。吸入沙美特罗(SALM)/氟替卡松(FUT)对比单方 SALM,增量成本效果(ICER)为\$(美元)13 000~46 300/质量调整生命年(QALY) < 3 倍人均国内生产总值(GDP),增加的成本在可接受范围内。吸入布地奈德(BUD)/氟莫特罗(FORM)+噻托溴铵(TIO)对比单用 TIO 治疗 12 周,ICER 为€(欧元)149/避免一次严重急性加重。SALM/FUT + TIO 较单用 TIO 治疗 1 年,ICER 为 CAN \$(加元)145 756/QALY > \$50 000/QALY 阈值。**结论:**国产 TIO 与进口品种疗效相似,但具价格优势;吸入沙美特罗(SALM)/氟替卡松(FUT)与布地奈德(BUD)/氟莫特罗(FORM)均较口服班布特罗具有较好的经济性。受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚需开展更多高质量研究予以验证。多项研究均为国外研究,受不同卫生体系及国情限制,研究方法虽有借鉴价值,但结果外在适用性受限。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病;稳定期;经济;成本

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)05-0327-07

## Economic Evaluation of Inhaled Preparations in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Systematic Review

Lan Ying, Hu Die, Ma Qing, Lu Yiling, He Qin

Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China

**ABSTRACT Objective:** A systematic review method was used to evaluate the economics of inhaled preparations therapy in stable phase of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, Si-

基金项目:成都药学会赞邦药学科研基金项目(编号:201708)

通讯作者:何琴 Tel:(028)61318603 E-mail:yjkhq@sina.com



noMed, CNKI, WanFang Data and VIP database were electronically searched to collect economic evaluation of inhaled preparations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease from inception to December 2018. Two reviewers independently screened literatures, extracted data and assessed methodological quality. Finally, we comprehensively analyzed the efficacy, cost and cost-effectiveness data. **Results:** 9 studies were included in our research, and majority of which had high quality in methodology. In reducing the incidence of acute exacerbations and improving FEV<sub>1</sub>, the inhalation of compound preparation or combined inhalation regimen was substantially better than the monotherapy inhalation regimen, but at the same time, the cost of treatment increases. Inhaling Salmeterol/Fluticasone (SALM/FUT) *vs.* SALM alone, ICER was \$ 13 000 to 46 300/QALY < 3 times per capita GDP, and the added cost was acceptable. Inhalation of Budesonide/Fluticasone (BUD/FUT) + Tiotropium bromide (TIO) compared to TIO alone, for 12 weeks of treatment, ICER was € 149 to avoid a severe acute exacerbation. Giving SALM/FUT + TIO for a year compared with TIO alone, ICER was CAN \$ 145 756/QALY > \$ 50 000/QALY threshold. **Conclusion:** The imitation TIO has similar efficacy to the original research variety, but it has a price advantage. Inhalation of SALM/FUT and BUD/FUT are more economical than oral bambuterol. Due to the small number of included studies and the low quality, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies. Many studies are foreign studies. Due to the different health systems and national conditions, although the research methods have reference value, the external applicability of the results is limited.

**KEY WORDS** Chronic obstructive pulmonary disease; Maintenance therapy; Economics; Cost

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 为危害人类健康的常见病、多发病。由于该疾病为进行性、不可逆转的慢性气道疾病,需长期治疗,甚至有患者需终身使用药物。根据《2019 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议: COPD 诊断、治疗与预防全球策略》,吸入制剂为 COPD 稳定期的主要治疗药物,如目前常用的沙美特罗氟替卡松、布地奈德福莫特罗、噻托溴铵等吸入制剂。若单药治疗时每月需花费 300 ~ 500 元,联合用药时药品费用成倍增加。而这些长期使用的药物多属于自费药品,患者经济负担较大,同时也给医保报销带来巨大挑战。因此评价 COPD 稳定期药物治疗的经济性存在重要意义。本研究利用系统评价及药物经济学研究方法,进行 COPD 稳定期药物治疗经济性评价,为临床治疗决策提供经济学证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入排除标准

1.1.1 研究类型 同时测量和分析成本及效果的经济学评价研究,包括最小成本分析,成本-效果分析,成本-效用分析,成本-效益分析等;设计方案为随机对照试验、队列研究、病例对照研究。

1.1.2 研究对象 根据相关指南<sup>[1,2]</sup> 诊断为 COPD 且处于稳定期的患者,排除合并哮喘、心力衰竭等疾病。

1.1.3 干预措施 COPD 稳定期的吸入制剂治疗,如激素、支气管扩张药等吸入制剂等单药治疗或联合治疗方案,对照组不为单纯安慰剂。

1.1.4 结局指标 症状缓解率、急性加重次数、肺

功能指标、生活质量评分、有效率等。

1.1.5 排除标准 ①非中英文文献;②模型研究;③存在合并哮喘、支气管扩张等慢性呼吸道疾病及研究目的为并发症的研究;④治疗方案存在混杂因素的研究;⑤报道不详或数据无法提取的研究。

### 1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、SinoMed、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库,搜集相关吸入制剂治疗慢性阻塞性肺疾病的经济学评价研究,检索年限为建库至 2018 年 12 月 31 日。英文检索词包括: chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive lung disease, COPD, cost \*, economic \*, cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utility; 中文检索词包括: 慢性阻塞性肺疾病, 成本效果, 经济, 成本, 成本效用, 成本效益等。为防止遗漏,追踪来自以上检索策略得到文献、相关综述、论文等的参考文献,直到没有新的文献出现为止。

### 1.3 文献筛选与资料提取

两名评论员根据纳入排除标准独立筛选文献并交叉核对,若有分歧,讨论或咨询第三方解决。资料提取内容主要包括: 纳入研究的第一作者、发表时间、研究类型、药物及配伍药物的药物名称、给药剂量、成本、疗效及成本效果比等相关信息。

### 1.4 纳入研究的方法学质量

采用卫生经济研究质量评价量表 (QHES 评分)<sup>[3,4]</sup> 评价纳入研究的质量,共 16 个条目,总分为 100 分。分值越高,表明卫生经济学研究的质量越好。其中,文章中有明确的定义时,每一个项目可得相应的得分;如果未提及或不充分,则为 0 分。由两

名评价员进行评价,如有分歧通过讨论或由第三方仲裁解决。最终,将 16 项总分合计得出最后分数,根据分数高低进行文献质量分层:0~24 分为质量非常差;25~49 分为低质量;50~74 分为中等质量;75~100 分为高质量。

### 1.5 数据分析

描述分析纳入研究的效果、成本、增量成本效果,并进行综合分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

共检索到 1 311 篇。经剔除后,获得 990 篇,经过阅读题目及摘要获得 120 篇,经过阅读全文,最终纳入 9 篇<sup>[5~13]</sup>,文献筛选流程及结果见图 1。

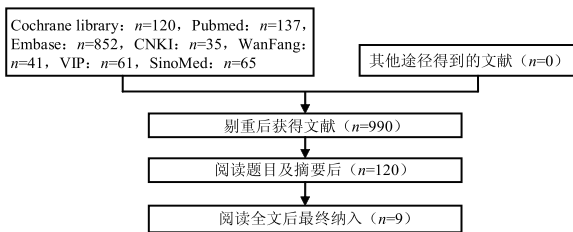


图 1 文献筛选流程及结果

### 2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价结果

多国研究 4 项,主要来自美国、欧洲、亚洲、非洲及其他国家或地区,其余研究主要涉及挪威、丹麦、芬兰、瑞典、澳大利亚、加拿大、乌克兰、荷兰、比利时、中国,其中 Briggs 等<sup>[5]</sup>的研究来自于 42 个国家,除 2 项研究<sup>[11,13]</sup>外,其余均为随机对照试验。涉及的治疗药物主要为吸入糖皮质激素(ICS)、长效 $\beta$ 受体激动药(LABA)及其复方制剂、吸入长效胆碱受体阻断药(LAMA)、吸入短效胆碱受体阻断药(SAMA)及口服 LABA 等。除 3 项研究<sup>[11~13]</sup>未表明研究角度,其余 7 项研究涉及全社会角度、卫生部门角度、医疗保险付费方角度等。1 项研究<sup>[12]</sup>未进行敏感性分析,其余研究多从药品价格、资源利用、结局指标等方面采用单因素分析、成本效果可接受曲线等分析方法。纳入研究基本特征见表 1。

纳入研究的 QHES 评分为 40~85 分,其中低质量 1 篇<sup>[11]</sup>,主要为报道不详细,多条项目无法评价;2 篇中国研究为中等质量<sup>[12,13]</sup>。纳入研究的方法学质量评价结果见表 1。

### 2.3 健康产出结果

纳入研究的结局指标多为急性加重次数或比例、生活质量评分、有效率等。长期吸入 SALM/FUT + TIO 或 BUD/FORM + TIO 在咳嗽、咳痰、气促等症

状改善上明显优于长期口服班布特罗<sup>[13]</sup>。长期吸入 BUD/FORM + TIO 较单用 TIO 的患者,能明显降低急性加重发生率<sup>[7,9]</sup>。长期吸入 BUD/FORM 较安慰剂或仅吸入 FORM,能明显减少急性加重发生率,同时生活质量评分更高,对改善 FEV<sub>1</sub> 优于安慰剂及单用 FORM 或 BUD<sup>[6]</sup>。长期给予 SALM/FUT + TIO 在减少急性加重及改善 QALY 上优于 SALM + TIO<sup>[8]</sup>。长期吸入 TIO 在减少急性加重上明显优于异丙托溴铵喷雾剂<sup>[10]</sup>。国产 TIO 与进口 TIO 在改善肺功能及有效性上相似<sup>[12]</sup>。见表 2。

### 2.4 成本分析结果

纳入研究成本均包括直接成本,主要指检查费、治疗费、药费、因急性加重的住院费和就诊费。仅 2 项研究<sup>[9,11]</sup>成本包括间接成本,主要指误工费等。除 1 项研究<sup>[5]</sup>时限为 3 年进行成本贴现,其余研究时限均未超过 1 年,因此成本均无需贴现,但来自乌克兰的研究仍考虑了 2011~2012 年通货膨胀及薪金增长情况<sup>[11]</sup>。成本结果在各研究中差异较大,见表 2。

### 2.5 药物经济学评价结果

1 项研究<sup>[11]</sup>为成本效益分析,3 项研究<sup>[5,8,10]</sup>为成本效用分析,8 项研究采用成本效果分析。除 3 项研究<sup>[6,11,13]</sup>外,其余均进行了增量成本效果分析。见表 2。

**2.5.1 不同单方吸入制剂比较** 吸入 TIO 对比单方 SALM,在减少急性加重治疗成本上,两者的成本效益分析(CBA)分别为 4.45 及 5.15,即每节约€(欧元)1 急性加重治疗成本,两者需花费€ 4.45 及 € 5.15,因此吸入 TIO 为较经济方案<sup>[11]</sup>。

吸入国产 TIO 与进口 TIO 60 d,成本效果比值分别为 428.24 元及 829.56 元,ICER 为 5 349.60 元/百分率,即有效率每增加一个百分点,进口 TIO 较国产品种多花费 5 349.60 元<sup>[12]</sup>。

长期吸入 TIO 对比异丙托溴铵喷雾剂,治疗 1 年,ICER 为€ 667/避免一次急性加重<sup>[10]</sup>。

**2.5.2 复方与单方吸入制剂比较** 长期吸入 BUD/FORM 较吸入单方 FORM 更具有成本效果的优势<sup>[6]</sup>。

吸入 SALM/FUT 对比单方 SALM,在美国、东欧、西欧、亚非及其他地区研究中,ICER 为\$(美元)13 000~46 300/QALY < 3 倍人均 GDP,增加的成本可以接受<sup>[5]</sup>。

长期吸入 BUD/FORM + TIO 较单用 TIO,从全社会角度或医疗卫生角度,前者在多个国家为优势

表 1 纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果

纳入研究	国家	年龄(岁)	病情程度	各治疗组给药方案及受试者例数	研究角度	研究类型	QHES 评分
Briggs 2010 <sup>[5]</sup>	42个国家,包括美国、欧洲、亚洲、非洲及其他	40~80	病情3年以上, FEV <sub>1</sub> < 60%	A组:1052例,安慰剂;B组:1055例, SALM 50μg; C组:1065例, FUT 500μg; D组:1065例, SALM/FUT 500/50μg。疗程3年	卫生部门及支付方角度	CUA,多中心随机对照双盲试验	76
Claes 2005 <sup>[6]</sup>	瑞典	>40	FEV <sub>1</sub> < 50%	A组:245例, BUD/FORM (160/4.5μg bid); B组:243例, BUD 160μg bid; C组:235例, FORM 4.5μg bid; D组:228例,安慰剂 bid。疗程12月	支付方角度	CEA,随机对照双盲试验	77
Nicole 2011 <sup>[7]</sup>	澳大利亚、加拿大、瑞典	>40	FEV <sub>1</sub> < 50%, GOLD II, III, IV级	A组:329例, BUD/FORM(320/9μg bid) + TIO (18μg qd); B组:330例, PBO + TIO;基础治疗均为 TER 0.5mg/次。疗程12周	卫生系统及支付方角度	CEA,多中心随机双盲安慰剂对照	84
Najafzadeh 2009 <sup>[8]</sup>	加拿大	不详	FEV <sub>1</sub> < 65%	A组:TIO 18μg qd; B组:TIO 18μg qd + SALM 50μg bid; C组:TIO 18μg qd + SALM/FUT 500/50μg bid。疗程1年。每组例数不详。	第三方支付者角度	CEA, CUA 多中心随机对照双盲试验	84
Rune 2013 <sup>[9]</sup>	挪威、丹麦、芬兰、瑞典	>40	FEV <sub>1</sub> < 50%, GOLD II, III, IV级	A组:329例, BUD/FORM(320/9μg bid) + TIO (18μg qd); B组:330例, PBO + TIO 18μg qd。基础治疗均为 TER 0.5mg/次。疗程12周	社会和卫生部门角度	CEA,多中心随机双盲安慰剂对照	85
Oostenbrink 2004 <sup>[10]</sup>	荷兰、比利时	>40	FEV <sub>1</sub> < 65%, FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%	A组:356例, TIO 18μg qd; B组:179例,异丙托溴铵喷雾剂 20μg qid。疗程1年	全社会角度	CEA, CUA 随机对照	81
Zalis 2012 <sup>[11]</sup>	乌克兰	不详	不详	A组:TIO 18μg qd; B组:SALM 50μg bid; C组:常规治疗。每组例数不详。	不详	CBA,回顾性病例对照	40
Yan 2016 <sup>[12]</sup>	中国	不详	I、II级及部分III级	A组:80例, TIO(国产) 18μg qd; B组:80例, TIO(进口) 18μg qd。疗程60d。	不详	CEA,随机对照	55
Zhuo 2013 <sup>[13]</sup>	中国	40~75	不详	A组:19例, SALM/FUT(50/500) 1喷 bid + TIO 1次 qd; B组:18例, BUD/FORM 1喷 bid + TIO 1次 qd; C组:15例,班布特罗 10mg qn。疗程16周	不详	CEA,病例对照	50

注: BUD:布地奈德; FORM:福莫特罗; PBO:安慰剂; TIO:噻托溴铵; TER:特布他林; SALM:沙美特罗; FUT:氟替卡松; CEA:成本效果分析; CUA:成本效用分析; CBA:成本效益分析; FEV<sub>1</sub>:第1秒用力呼气容积; GOLD:慢性阻塞性肺疾病全球倡议。

方案,在部分国家如芬兰,治疗12周, ICER为€149/避免一次严重急性加重,即为减少一次严重急性加重,前者较后者多花费€149<sup>[7,9]</sup>。

长期给予TIO + SALM较单用TIO治疗一年,避免急性加重次数及调整后的QALY获得上TIO单药为优势方案。SALM/FUT + TIO较单用TIO治疗1年, ICER为避免一次急性加重需多花费CAN \$ (加元)6 510元,多获得一个QALY需多花费CAN \$145 756元 > \$50 000/QALY。因此, TIO单药治疗较TIO + SALM或SALM/FUT + TIO为较经济的方案<sup>[8]</sup>。

2.5.3 吸入治疗方案与口服方案比较 卓广英等<sup>[13]</sup>的研究表明,长期吸入SALM/FUT + TIO或BUD/FORM + TIO对比长期口服班布特罗,口服给药在成本上具有绝对优势,因此成本效果分析(CEA)经济性较好。重新计算ICER得出,治疗16周,吸入SALM/FUT + TIO或BUD/FORM + TIO较口服班布特罗的ICER为128.60元/百分点、150.08元/百分点,即有效率每增加1个百分点,吸入

SALM/FUT + TIO、BUD/FORM + TIO方案较口服班布特罗需多花费128.60元及150.08元。

### 3 讨论

COPD是以气流受限且不完全可逆,呈进行性发展为特征的疾病,其以咳嗽、咳痰、慢性进行性呼吸困难和气流阻塞为主要临床表现,可导致患者劳动力逐渐丧失,生活质量下降。我国40岁以上人群COPD患病率高达8.2%。据WHO数据显示,至2020年COPD全球死亡原因的第3位,位居世界疾病经济负担的第5位<sup>[14]</sup>。Villoro等<sup>[15]</sup>采用系统评价的方法对11篇中国COPD患者经济负担的研究进行评价,发现患者平均每年花费\$1 964~3 449用于COPD的治疗,占家庭收入的33%~40%。关于我国17个省市83个三级甲等医院1 634例COPD患者的疾病负担的调查显示,仅2.5%的患者30d药品费用低于日薪,患者每年的平均疾病经济负担为20 107.58元,其中药品费用高达5 902元<sup>[16]</sup>。此外,一项我国农村地区COPD患者的疾病

表 2 纳入研究的经济学评价结果

纳入研究	判效指标及成本计算	临床效果	成本	贴现率	成本-效果比及增量分析	敏感性分析
Briggs 2010 <sup>[5]</sup>	结局:全因死亡率, EQ-5D 评分。成本:直接成本。2007 年价格	QALY 各组效用值: 5 大区域均罗列	各组成本: 5 大区域均罗列	成本贴现到 2007 年	CUA, ICER: 对比安慰剂, SALM 组的 ICER 较 SALM 组及 FUT 组略小。 ①SALM/FUT 对比安慰剂: 美国: \$ 77100 东欧: \$ 29100 西欧: \$ 24200 其他: \$ 21500 亚非: \$ 43600 ②SALM/FUT 对比 SALM 美国: \$ 46300 东欧: \$ 18000 西欧: \$ 13000 其他: \$ 13200 亚非: \$ 26500	成本效果可接受曲线
Claes 2005 <sup>[6]</sup>	疗效:急性加重次数, HR-QOL 评分, FEV1 改善。成本:直接成本, 2001 年价格	急性加重次数降低: BUD/FORM 较安慰剂: 0.24, BUD/FORM 较 BUD: 0.14, BUD/FORM 较 FORM: 0.25	BUD/FORM: € 2518.21 BUD: € 3193.93 FORM: € 3653.25 安慰剂: € 3212.8	贴现到 2003 年 4 月	CEA BUD/FORM 的 CEA 曲线优于 FORM。相对于安慰剂, 意愿支付 € 2/d 的 BUD/FORM 来避免急性加重	成本效果可接受曲线
Nicole 2011 <sup>[7]</sup>	疗效: 1 次严重急性加重例数; 成本: 直接成本(医疗费用、药品价格), 2009 年价格	1 次严重急性加重的比例 BUD/FORM + TIO: 0.11% PBO + TIO: 0.29%	BUD/FORM + TIO: 总成本: 澳大利亚 € 314.6, 加拿大 € 376.6, 瑞典 € 385.4 PBO + TIO: 总成本: 澳大利亚 € 372.2, 加拿大 € 379.6, 瑞典 € 342	无需	ICER: 澳大利亚: BUD/FORM + TIO 为优势方案 加拿大: BUD/FORM + TIO 为优势方案 瑞典: € 244.4/减少一次急性加重	单因素: 6 因素
Najafzadeh 2009 <sup>[8]</sup>	疗效: 急性加重次数。成本: 直接成本, 2006 年价格	每年急性加重次数及 QALY TIO: 1.56, 0.7092 TIO + SALM: 1.69, 0.7124 TIO + SALM/FUT: 1.35, 0.7217	TIO: CAN \$ 2678 TIO + SALM: CAN \$ 2801 TIO + SALM/FUT: CAN \$ 4042	无需	ICER TIO 对比 TIO + SALM: 避免急性加重次数及 QALY 获得上前者均为优势方案 TIO 对比 TIO + SALM/FUT: CAN \$ 6510 元/避免一次急性加重及 CAN \$ 243180 元/QALY	单因素: 稳定 成本效果可接受曲线
Rune 2013 <sup>[9]</sup>	疗效: 1 次严重发作例数; 成本: 直接成本(医疗费用、药品价格)、间接成本, 2010 年价格	1 次严重急性加重的比例 BUD/FORM + TIO: 7.6% PBO + TIO: 18.5%	BUD/FORM + TIO: 社会角度: 总成本 € 414 ~ 499; 医疗卫生角度: 直接成本: € 357 ~ 443 PBO + TIO: 社会角度: 总成本 € 436 ~ 504; 医疗卫生角度: 直接成本: € 362 ~ 405	观察时间小于 1 年, 成本不需贴现	社会角度: ICER: 丹麦、挪威、瑞典 BUD/FORM + TIO 均为优势方案, 芬兰 € 149 医疗卫生角度: ICER: 丹麦、挪威 BUD/FORM + TIO 均为优势方案, 芬兰 € 281, 瑞典 € 141	单因素: 龙卷风图 16 因素, 结果稳定
Oostenbrink 2004 <sup>[10]</sup>	结局: SGRQ 评分, 急性加重次数。成本: 直接成本, 2001 年价格	急性加重次数: TIO: 0.74 异丙托溴铵喷雾剂: 1.01	成本: TIO: € 1721 异丙托溴铵喷雾剂: € 1541	成本无需贴现	ICER 急性加重次数: € 667 每位患者生活质量改善: € 1084 每位患者呼吸困难改善: € 1259 每位患者 FEV <sub>1</sub> 改善: € 796	成本效果可接受曲线
Zalis 2012 <sup>[11]</sup>	效益: 急性加重相关成本。成本: 直接成本: 药费, 门诊住院费用; 间接成本: 误工费, 2011 年价格	每 1000 例, 急性加重的成本下降 TIO 较常规治疗下降 € 114380.78 SALM 较常规治疗下降 € 85698.78	每 1000 例 TIO: € 508983.73 SALM: € 441697.07 常规治疗: € 498052.34	成本贴现, 考虑 2011 ~ 2012 年通货膨胀及薪金增长	CBA: TIO: 4.45 SALM: 5.15	单因素: 药品降价 27% 沙美特罗较噻托溴铵更经济。
Yan 2016 <sup>[12]</sup>	结局: 有效率; 成本: 直接成本: 药品费用, 2013 ~ 2015 年价格	有效率: TIO (国产): 71.25% TIO (进口): 78.75%	成本: TIO (国产): 428.24 元 TIO (进口): 829.56 元	未报道	CEA: TIO (国产): 601.18 TIO (进口): 1053.41 ICER: 5349.6	无
Zhuo 2013 <sup>[13]</sup>	疗效: 有效率; 成本: 直接成本: 挂号费、检查费、治疗费、药费, 2011 年价格	有效率 SALM/FUT + TIO: 94% BUD/FORM + TIO: 89% 班布特罗: 73%	SALM/FUT + TIO: 3024.8 元 BUD/FORM + TIO: 2424.8 元 班布特罗: 323.68 元	无需	CEA: SALM/FUT + TIO: 28.96 BUD/FORM + TIO: 24.52 班布特罗: 3.99	单因素: 药费下降 10%

注: BUD: 布地奈德; FORM: 福莫特罗; PBO: 安慰剂; TIO: 噻托溴铵; TER: 特布他林; SALM: 沙美特罗; FUT: 氟替卡松; QALY: 质量调整生命年; CEA: 成本效果分析; CUA: 成本效用分析; CBA: 成本效益分析; ICER: 增量成本效果分析。

经济负担的研究结果亦显示, COPD 患者的年直接经济负担的中位数为 1 090 元, 几乎占家庭人均年收入的 1/3<sup>[17]</sup>。一项研究利用疾病特殊成本法测

算 COPD 患者的疾病成本为 人均 4 535 元/年, 其中门诊和药店购药费用占到了直接成本的 80.6%, 而患者的年均住院费用仅占直接成本的 19.4%<sup>[18]</sup>。

针对于 COPD 带来的经济负担,国内有较多的药物经济学研究发表,但多针对于急性发作期,可能与研究的健康产出与成本数据较稳定期更易获得,以及 COPD 稳定期药物经济学研究受患者用药依从性较差相关。本文着眼于 COPD 稳定期的药物治疗经济性研究,利用系统评价及药物经济学方法进行文献二次评价,共纳入 9 个随机对照试验或病例对照研究,大部分研究的 QHES 评分较高。2 项研究<sup>[10,11]</sup>显示 TIO 对比其他单药吸入制剂,具有经济学价值,这与 GOLD 指南<sup>[2]</sup>中推荐“若使用单一支气管扩张药应优选 LAMA”相一致。同时指南中考虑 ICS 会导致口腔念珠菌病、声音嘶哑、皮肤挫伤和肺炎发生率增加,优先推荐双支气管扩张药 LABA/LAMA。在有效性及安全性研究中,国内外已有报道,如新药茈地溴铵/维兰特罗、茈达特罗/格隆溴铵、噻托溴铵/奥达特罗和阿地溴铵/福莫特罗、格隆溴铵/福莫特罗等对稳定期 COPD 控制的有效性安全性得到证实<sup>[19-23]</sup>,并有研究证明多个 LAMA/LABA 复方吸入制剂疗效及安全性相似<sup>[24]</sup>。但本研究尚未检索到 LABA/LAMA 与其他药物比较的经济学研究结果。随着这一系列新药的上市及医疗保险政策的改变,可能会使 COPD 稳定期患者的治疗方案与既往研究可能存在较大差异,因此本研究结论将进一步进行更新。

本研究局限性:①本研究为慢病的长期用药研究,而多数研究时限较短,这对分析及得出长期的疗效及获益的结论指导意义有所折扣。在成本计算上,对于因急性加重就诊或入院治疗的费用,各研究涉及的项目存在差异,对成本的计算影响较大。本研究未对患者病情严重程度进行区分,但患者的病情不同,日常治疗费用、急性加重风险及带来的费用可能有一定差异;②本研究在纳入研究类型上限定为临床研究(包括平行研究、实际临床研究、前瞻性队列研究、回顾性队列研究等),纳入研究数量有限。对于慢性疾病的药物经济学研究中,模型研究为另外一种重要的应用广泛的研究方法。在进一步的检索中,已知国外有多个 COPD 稳定期的 Markov 模型研究发表,然而该部分结果未纳入本研究中,使本研究存在一定局限性;③在对研究结果的应用中,纳入的研究中大部分研究均采用成本效果分析,健康产出未使用 QALY 等效用指标,因此在增量成本分析中利用阈值来判断意愿支付能力时较困难,进而难以得出经济学推荐建议<sup>[25,26]</sup>。

## 参 考 文 献

- 1 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 1-10
- 2 Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2018 report [EB/OL]. (2017-12) [2017-12-05]http://www.goldcopd.org
- 3 Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, et al. Examining the Value and Quality of Health Economic Analyses: Implications of Utilizing the QHES[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2003, 9(1): 53-61
- 4 孔彩,付希婧,孙茂,等. 国外药物经济学研究质量评估的经验及对我国的启示[J]. 中国卫生经济, 2014, 9: 62-65
- 5 Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study[J]. Eur Respir J, 2010, 35(3): 532-539
- 6 Löfdahl CG, Ericsson A, Svensson K, et al. Cost effectiveness of budesonide/formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone[J]. Pharmacoeconomics, 2005, 23(4): 365-375
- 7 Mittmann N, Hernandez P, Mellström C, et al. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives[J]. Pharmacoeconomics, 2011, 29(5): 403-414
- 8 Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, et al. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD[J]. Thorax, 2008, 63(11): 962-967
- 9 Nielsen R, Kankaanranta H, Bjermer L, et al. Cost effectiveness of adding budesonide/formoterol to tiotropium in COPD in four Nordic countries[J]. Respir Med, 2013, 107(11): 1709-1721
- 10 Oostenbrink JB, Rutten-van Mülken MP, Al MJ, et al. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2004, 23(2): 241-249
- 11 Zaliska O, Tolubaiev V, Bocharova V. Cost-benefit analysis of tiotropium and salmeterol treatment compare to usual practice on sample of employed economically active copd patients in Ukraine[J]. Value Health, 2012, 15(7): A562
- 12 颜小艳,周贤刚,周弋特,等. 国产噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效和成本分析[J]. 四川医学, 2016, 37(4): 426-429
- 13 卓广英,何庆. 2011 GOLD 推荐 3 种方案治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的药物经济学分析[J]. 四川医学, 2013, 34(1): 28-30
- 14 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057

(下转第 352 页)

- 15 Villoro R, Merino M, Carmona C, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in china: A systematic literature review [J]. *Value Health*, 2016, 19 (7): A877
- 16 李建,冯芮华,崔月颖,等. 我国三级医院药物治疗慢阻肺患者的经济负担分析[J]. *中国卫生经济*, 2015, 34 (9):66-68
- 17 安晓红, 娄培安, 余加席, 等. 徐州市社区慢性阻塞性肺疾病患者直接经济负担研究[J]. *中国校医*, 2009, 23 (5):505-507
- 18 徐东波,李洪超,马爱霞. 慢性阻塞性肺炎疾病成本研究 [J]. *中国药物经济学*, 2011, 11: 18-27
- 19 谢兴悦,江兵,缪李丽. 芫地溴铵/维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(12): 1404-1412
- 20 Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. Efficacy and Safety of Indacaterol/ Glycopyrronium (IND/GLY) Versus Salmeterol/Fluticasone in Chinese Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease; The Chinese Cohort from the LANTERN Study[J]. *COPD*, 2016, 13(6): 686-692
- 21 Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:3329-3339
- 22 D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled, long-term extension study of the efficacy, safety and tolerability of fixed-dose combinations of aclidinium/formoterol or monotherapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2017, 125: 39-48
- 23 Reisner C, Fabbri LM, Kerwin EM, et al. A randomized, seven-day study to assess the efficacy and safety of a glycopyrrolate/formoterol fumarate fixed-dose combination metered dose inhaler using novel Co-Suspension Delivery Technology in patients with moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 8
- 24 Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting  $\beta_2$ -agonists: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(2): 89-104
- 25 宗欣,孙利华. 从多国视角看成本效果阈值的应用现状 [J]. *中国药事*, 2011, 25(8):768-771
- 26 刘国恩. *中国药物经济学评价指南及导读* [M]. 2015 版. 北京:科学出版社, 2015:33

(2018-10-12 收稿 2019-03-11 修回)