

阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的药物经济学文献研究现状[△]

吴逢波*, 吴斌, 孙闻续, 徐珽*(四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2384-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.16

摘要 目的:归纳、总结阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的相关药物经济学研究,探讨阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的经济性。方法:计算机检索 Medline、Embase、Web of Science、维普网、中国期刊全文数据库、万方数据,中文检索词包括“阿达木单抗”“修美乐”“强直性脊柱炎”“成本效果”“药物经济学评价”“成本效用”“成本效益”等;英文检索词包括“Adalimumab”“Humira”“Ankylosing spondylitis”“AS”“Cost effectiveness”“Pharmaceutical economic evaluation”“Pharmacoeconomics”“Cost utility”“Cost efficacy”等,语言限中、英文,检索时限均从2002年1月至2019年5月,收集阿达木单抗与传统治疗对比、阿达木单抗与其他生物制剂对比治疗强直性脊柱炎的相关药物经济学研究,包括成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析。对纳入研究的发表国家、研究方法、经济学评价结果等进行归纳、总结。结果:共纳入6篇文献,涉及6项研究,文献主要分布在英国、加拿大、荷兰,最常用的研究方法是Markov模型。阿达木单抗治疗强直性脊柱炎对比传统治疗在英国的增量-成本效果比为19 275~26 556英镑,具有成本-效果优势。阿达木单抗与其他生物制剂的对比结果在不同研究中存在差异。结论:在英国,阿达木单抗治疗强直性脊柱炎对比传统治疗具有经济学优势,但国内相关研究尚缺乏,亟待开展相关研究。

关键词 阿达木单抗;强直性脊柱炎;药物经济学;成本-效果

Pharmacoeconomic Literature Research Status of Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

WU Fengbo, WU Bin, SUN Wenxu, XU Ting (Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To collect and summarize the pharmacoeconomic studies of adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis, and to explore the economics of adamumab in the treatment of ankylosing spondylitis. METHODS: Retrieved from Medline, Embase, Web of Science, VIP, CJFD and Wanfang databases, Chinese search terms included “adalimumab” “humira” “ankylosing spondylitis” “cost effectiveness” “pharmacoeconomic evaluation” “cost utility” “cost efficacy” etc. English search terms included “Adalimumab” “Humira” “Ankylosing spondylitis” “AS” “Cost effectiveness” “Pharmaceutical economic evaluation” “Pharmacoeconomics” “Cost utility” “Cost efficacy”, etc. The language is Chinese or English. The retrieval time was from January 2002 to May 2019. The pharmacoeconomic studies of adalimumab vs. traditional treatment, adalimumab vs. other biological agents in the treatment of ankylosing spondylitis were collected, including cost analysis, cost-effectiveness analysis, cost-effectiveness analysis and cost-benefit analysis. The included studies were summarized in terms of countries, research method and economic evaluation results. RESULTS: Six papers were included, involving six studies. The literature was mainly distributed in the UK, Canada and the Netherlands. The Markov model was most commonly used. The incremental cost-effectiveness ratio of adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis was £19 275-26 556 in UK, and adalimumab had cost-effectiveness advantage. The cost-effectiveness advantage between adalimumab and other biological agents was varied in different studies. CONCLUSIONS: Compared with conventional therapy, adalimumab has economic advantages in the treatment of ankylosing spondylitis in UK. But there was lack of relevant research in China, which needs to be carried out urgently.

KEYWORDS Adalimumab; Ankylosing spondylitis; Pharmacoeconomics; Cost-effectiveness

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis)是一种与人类白细胞抗原相关、病因不明的风湿性疾病,表现为骶

髋关节炎和脊柱慢性炎症,可侵犯骶髋关节、脊柱、脊柱旁软组织及外周关节,严重者可出现脊柱畸形和强直。该病好发于青年男性,发病率为0.1%~1%,具有发病早、病程长、致残率高等特点,严重影响患者生活质量,给社会和个人带来巨大负担^[1]。

强直性脊柱炎的传统治疗药物包括非甾体抗炎药、慢作用抗风湿药、糖皮质激素和抗风湿植物药,但这些

[△] 基金项目:2018年四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ533)

* 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:028-85422965。E-mail:fbwu2013@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药理学和循证药理学。电话:028-85422664。E-mail:tingx2009@163.com

药物的疗效总体欠佳。肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)抑制剂的出现对于强直性脊柱炎的治疗具有突破性意义,能快速缓解腰背痛及晨僵等临床症状,长期使用甚至可以延缓骨质破坏,明显改善预后^[2-3]。阿达木单抗(Adalimumab)首次于2002年在美国上市,2010年在我国上市,是TNF- α 抑制剂的代表性药物,属于人源化单克隆抗体,能阻断TNF- α 的炎症反应,治疗强直性脊柱炎效果良好^[3]。但由于阿达木单抗价格昂贵,且通常需要较长用药时间,经济负担沉重,限制了其临床使用。

目前国际上已有数篇关于阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的相关药物经济学研究发表,但国内相关研究尚缺。为了解阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的有效性和经济性,本研究通过归纳、总结阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的相关药物经济学研究现状,比较不同研究的异同,以期为我国开展此类研究和管理部门制定相关卫生决策提供循证依据,促进合理用药。

1 资料来源与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Medline、Embase、Web of Science、维普网、中国期刊全文数据库、万方数据,数据库检索时限均从2002年1月至2019年5月,语言限中、英文。中文检索词包括:“阿达木单抗”“修美乐”“强直性脊柱炎”“成本效果”“药物经济学评价”“成本效用”“成本效益”等;英文检索词包括:“Adalimumab”“Humira”“Ankylosing spondylitis”“AS”“Cost effectiveness”“Pharmaceutical economic evaluation”“Pharmacoeconomics”“Cost utility”“Cost efficacy”等。

1.2 纳入和排除标准

本研究纳入阿达木单抗与传统治疗对比、阿达木单抗与其他生物制剂对比治疗强直性脊柱炎的相关药物经济学研究,包括成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析的相关研究。排除非强直性脊柱炎患者、不包含阿达木单抗治疗的研究、非人体研究、非经济学研究,以及文献数据资料不完整、重复发表的文献。对纳入研究的发表时间、发表国家、研究角度、研究对象、研究内容、给药方法等进行归纳、总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出112篇文献,根据文献纳入、排除标准,仔细阅读文题、摘要及全文后,排除不符合标准的文献,最终纳入阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的相关药物经济学研究文献6篇,涉及研究6项^[4-9],筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1,药物经济学评价结果见表2。

2.2 研究角度

研究角度在药物经济学评价中具有重要作用。不同的研究目的需要采用不同的研究角度,研究角度不

同,成本、效益、效果、效用等的测量和估算范围都会有所差异。本研究纳入研究的主要研究角度包括医疗保健系统、国民健康服务(National health service, NHS)、个人和社会福利等。

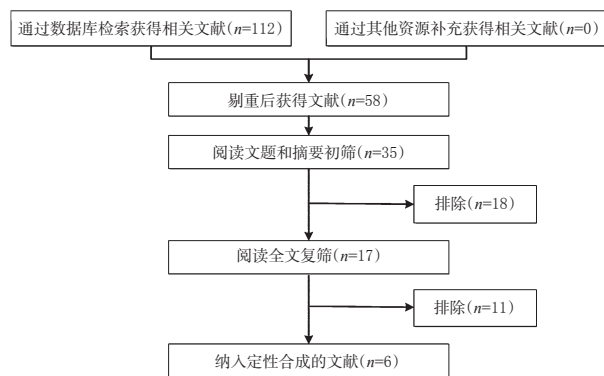


图1 文献检索流程及结果

Fig 1 Flow chart and results of literature screening

2.3 研究对象和给药方案

从研究对象来看,6项研究^[4-9]均纳入活动期强直性脊柱炎患者,即Bath强直性脊柱炎病情活动指数(BASDAI) ≥ 4 cm、疼痛视觉模拟量表(VAS) ≥ 4 cm。从给药方案来看,6项研究中,有5项研究^[5-9]含阿达木单抗与其他生物制剂治疗的对比,有3项研究^[4-6]含阿达木单抗与传统治疗方案的对比。其中Botteman MF等^[4]试验组为阿达木单抗,对照组为传统治疗方案;Armstrong N等^[5]试验组为戈利木单抗,对照组分别为阿达木单抗、依那西普和传统治疗方案;Borse RH等^[6]试验组为戈利木单抗,对照组分别为阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、英夫利西单抗和传统治疗方案;Emery P、Goeree R、Purmonen T等^[7-9]试验组均为苏金单抗,对照组均分别为阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗、英夫利西单抗和传统治疗方案。

2.4 发表时间、发表国家和贴现率

本研究纳入的6项研究^[4-9]从发表时间来看有12年的跨度,即2007—2019年,最早的研究是Botteman MF等^[4]于2007年发表的;从发表国家来看,涉及英国的研究4项^[4-7]、加拿大1项^[8]、芬兰1项^[9]。不同的研究采用的贴现率也不尽相同,分别在1.5%~3.5%之间。

2.5 研究方法

本研究纳入的6项研究^[4-9]主要采用了Markov模型、微观模拟模型和决策树模型,其中Markov模型应用最多,有5项^[5-9],通过设定Markov状态、模型结构、循环周期、终止条件等,对阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的药物经济学进行评价。

2.6 研究结论

在阿达木单抗与传统治疗对比的研究中,Botteman MF、Borse RH等^[4,6]明确指出阿达木单抗治疗强直性脊柱炎对比传统治疗具有成本-效果优势,而Armstrong N

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

项目	Botteman MF ^[6]	Armstrong N ^[8]	Borse RH ^[6]	Emery P ^[7]	Goeree R ^[8]	Purmonen T ^[9]
发表时间	2007年	2013年	2017年	2018年	2019年	2019年
患者特征	年龄≥18岁; BASDAI≥4 cm, VAS≥4 cm,晨僵≥1 h,至少满足2条	活动性AS	年龄≥18岁, BASDAI≥4, VAS≥4 cm	年龄≥18岁, BASDAI≥4 cm, VAS≥4 cm	年龄≥18岁, BASDAI≥4 cm, VAS≥4 cm	年龄≥18岁, BASDAI≥4 cm, VAS≥4 cm
发表国家	英国	英国	英国	英国	加拿大	芬兰
研究角度	NHS	NHS和全社会	NHS,个人和社会福利	NHS	医疗保健系统	医疗保健系统
研究内容	ADA与CC对比的CEA	ADA, GOL, ETA, CC对比的CEA	ADA, GOL, CZP, ETA, INF, CC对比的CEA	ADA, SEC, CZP, ETA, GOL, INF对比的CEA	ADA, SEC, CZP, ETA, GOL, INF对比的CEA	ADA, SEC, CZP, ETA, GOL, INF对比的CEA
病例数	397	-	-	-	1 361	1 361
给药方案	①组: ADA 40 mg隔1周1次 ②组: CC	①组: ADA 40 mg隔1周1次 ②组: GOL 50 mg 每周1次 ③组: ETA 25 mg每周2次或50 mg每周1次 ④组: CC	①组: ADA 40 mg隔1周1次 ②组: GOL 50 mg 每周1次 ③组: CZP 400 mg 第0, 2, 4周, 后续400 mg每4周1次 ④组: ETA 50 mg每周1次 ⑤组: INF 5 mg/kg 第0, 2, 6周, 后续400 mg每6~8周1次 ⑥组: CC	①组: ADA 40 mg隔1周1次 ②组: SEC 150 mg 第1, 2, 3周, 后续150 mg每月1次 ③组: CZP 400 mg 第0, 2, 4周, 后续400 mg每4周1次 ④组: ETA 50 mg每周1次 ⑤组: GOL 50 mg 每月1次 ⑥组: 5 mg/kg 第0, 2, 6周, 后续400 mg每6~8周1次	①组: ADA 40 mg隔1周1次 ②组: SEC 150 mg 第1, 2, 3周, 后续150 mg每月1次 ③组: CZP 400 mg 第0, 2, 4周, 后续400 mg每4周1次 ④组: ETA 50 mg每周1次 ⑤组: GOL 50 mg 每月1次 ⑥组: 5 mg/kg 第0, 2, 6周, 后续400 mg每6~8周1次	①组: ADA 40 mg隔1周1次 ②组: SEC 150 mg 第1, 2, 3周, 后续150 mg每月1次 ③组: CZP 400 mg 第0, 2, 4周, 后续400 mg每4周1次 ④组: ETA 50 mg每周1次 ⑤组: GOL 50 mg 每月1次 ⑥组: 5 mg/kg 第0, 2, 6周, 后续400 mg每6~8周1次
研究方法	微观模拟模型	初始: 决策树模型; 后续: Markov模型	初始: 决策树模型; 后续: Markov模型	Markov模型	semi-Markov模型	semi-Markov模型
研究时限, 年	1, 5, 30	20, 终身	终身	终身	终身	终身
贴现率, %	3.5	-	3.5	3.5	1.5	3

注: VAS. 疼痛视觉模拟量表; BASDAI. Bath强直性脊柱炎病情活动指数; NHS. 国民健康服务; CEA. 成本-效果分析; ADA. 阿达木单抗; GOL. 戈利木单抗; ETA. 依那西普; CZP. 赛妥珠单抗; INF. 英夫利西单抗; SEC. 苏金单抗; CC. 传统治疗; - 文献中未涉及(下同)

Note: VAS. visual analogue scale; BASDAI. Bathankylosing spondylitis disease activity index; NHS. national health service; CEA. cost-effectiveness analysis; ADA. Adalimumab; GOL. Golmud monoclonal antibody; ETA. etanercept; CZP. certolizumab; INF. infliximab; SEC. ; CC. conventional treatment; - not involved in the literatures (the same below)

表2 纳入研究的药物经济学评价结果

Tab 2 Results of pharmacoeconomic evaluation of included studies

项目	Botteman MF ^[6]	Armstrong N ^[8]	Borse RH ^[6]	Emery P ^[7]	Goeree R ^[8]	Purmonen T ^[9]
总成本	直接成本	NHS成本数据库	直接成本	直接成本	直接成本	直接成本
增加的成本	1年: -5 025 5年: £ 13 273 30年: £ 23 857	GOL: £ 8 934 ETA: £ -52 CC: £ 13 068	GOL: £ 162 CZP: £ -1 428 ETA: £ -1 951 INF: £ -27 267 CC: £ 20 752	SEC: £ 3 898 CZP: £ 1 967 ETA: £ 5 053 GOL: £ -1 979 INF: £ 17 208	SEC: CAD 61 587 CZP: CAD 7 865 ETA: CAD 8 842 GOL: CAD 6 544 INF: CAD -27 647	SEC: € 32 267 CZP: € 2 880 ETA: € 6 256 GOL: € 2 628 INF: € -4 152
增加的QALYs	1年: 0.106 7 5年: 0.504 1 30年: 1.032 9	GOL: 0.338 7 ETA: -0.002 9 CC: 0.492 1	GOL: -0.000 3 CZP: -0.067 ETA: 0.044 INF: -0.005 2 CC: 1.077	SEC: -0.152 CZP: -0.061 ETA: 0.266 GOL: -0.156 INF: -0.179	SEC: -0.85 CZP: -0.17 ETA: 0.42 GOL: -0.52 INF: -0.13	SEC: -0.6 CZP: -0.1 ETA: 0.4 GOL: -0.4 INF: -0.1
ICER	1年: £ 47 083 5年: £ 26 332 30年: £ 23 097	GOL: £ 26 377 ETA: £ 17 931 CC: £ 26 556	GOL: ADA无优势 CZP: £ 25 000 ETA: ADA有优势 INF: £ 524 365 CC: £ 19 275	SEC: ADA无优势 CZP: ADA无优势 ETA: £ 18 996 GOL: £ 12 686 INF: ADA无优势	SEC: ADA无优势 CZP: ADA无优势 ETA: CAD 21 052 GOL: ADA无优势 INF: CAD 212 669	SEC: ADA无优势 CZP: ADA无优势 ETA: € 15 650 GOL: ADA无优势 INF: € 41 520
ICER的阈值	低于£ 30 000	-	低于£ 20 000	低于£ 30 000	-	低于€ 30 000
基金支持	-	NIHR-HTA项目	默克公司	诺华制药公司	诺华制药公司	诺华制药公司
结论	ADA治疗AS相比CC具有成本-效果优势	ADA治疗AS对比GOL成本-效果相似	ADA治疗AS对比ETA, CC具有成本-效果优势, 对比GOL, CZP, INF不具有成本-效果优势	ADA治疗AS对比ETA, GOL具有成本-效果优势, 对比SEC, CZP, INF不具有成本-效果优势	ADA治疗AS对比SEC, CZP, GOL不具有成本-效果优势	ADA治疗AS对比ETA具有成本-效果优势, 对比SEC, CZP, GOL, INF不具有成本-效果优势

注: £. 英镑的币值符号; CAD. 加拿大元的币值符号; €. 欧元的币值符号; QALYs. 质量调整生命年; ICER. 增量成本-效果比

Note: £. currency symbol of the pound; CAD. currency symbol of canadian dollar; €. currency symbol of the euro; QALYs. quality-adjusted life year; ICER. incremental cost-effectiveness ratio

等^[6]没有指出阿达木单抗治疗强直性脊柱炎对比传统治疗具有成本-效果优势。在阿达木单抗与其他生物制剂

对比的研究中, Borse RH、Emery P、Purmonen T等^[6-7, 9]明确指出阿达木单抗治疗强直性脊柱炎对比依那西普

具有成本-效果优势, Emery P 等^[7]明确指出阿达木单抗对比戈利木单抗具有成本-效果优势, 其余对比均不具有成本-效果优势。各研究从治疗过程中疾病的进展情况、不同的给药剂量、不同的时间限制等方面对结果进行了敏感性分析, 分析结果与成本-效果分析结果无差异。

3 讨论

强直性脊柱炎是一种累及中轴骨的自身免疫性疾病, 其特征在于中轴脊柱的炎性反应和新骨形成, 造成脊柱、骶髂关节和(或)外周关节的进行性和不可逆性结构损伤, 及可能的关节外表现, 严重者可出现脊柱畸形和强直^[10]。该病好发于青壮年男性, 起病隐匿, 病程迁延, 致残率高, 目前缺乏特效的治疗方法, 患者常因疼痛、功能活动受限以及逐渐发展的脊柱关节畸形严重影响生活质量。

强直性脊柱炎尚无根治方法, 主要是缓解疼痛、僵硬和疲劳, 同时维持良好的姿势及良好的生理和心理功能。强直性脊柱炎的药物主要治疗主要包括非甾体抗炎药、TNF- α 抑制剂、慢作用抗风湿药、糖皮质激素和抗风湿植物药, 目前, 国际上推荐持续处于疾病活动期的患者应尽早使用 TNF- α 抑制剂治疗, 能够明显改善强直性脊柱炎的预后^[11], 但是部分患者应用后并不能有效控制, 甚至出现严重不良反应^[12], 这限制了 TNF- α 抑制剂的广泛应用。阿达木单抗是 TNF- α 抑制剂中的代表性药物, 但由于阿达木单抗费用高昂, 对治疗成本提出了很大的挑战, 也影响临床和卫生决策的制定。因此阿达木单抗治疗强直性脊柱炎, 不仅需要关注其疗效和安全性, 尤其需要关注其经济性问题。

本研究纳入 6 项研究, 仅有 1 项研究的试验组是阿达木单抗, 其他 5 项研究阿达木单抗都是作为对照组, 因此阿达木单抗与其他治疗的对比需要进行间接比较, 可能存在一定偏倚; 不同研究的模型类型、模拟时间、模拟周期、贴现率、成本、效果、效益和效用等评价指标的不同, 均能导致研究结果存在差异; 有 4 项研究^[6-9]得到了企业基金支持, 研究结果也可能受到影响。鉴于以上的不确定因素, 综合各文献研究结果, 本项研究表明阿达木单抗治疗强直性脊柱炎对比传统治疗具有成本-效果优势, 与其他生物制剂的对比结果尚不完全明确, 需进一步研究证实。我国目前尚无关于阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的药物经济学研究, 期待我国尽快开展强直性脊柱炎疾病负担调查和相关药物的经济学评价, 以获得更加直观的药物经济学证据, 为促进临床合理用药和制定符合国情的卫生决策提供参考依据。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.

[2] BRANDT J, HAIBEL H, CORNELLY D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(6): 1346-1352.

[3] ZOCHLING J, VAN DER HEIJDE D, BURGOS-VARGAS R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(4): 442-452.

[4] BOTTEMAN MF, HAY JW, LUO MP, et al. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(8): 1320-1328.

[5] ARMSTRONG N, JOORE M, VAN ASSELT T, et al. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: a NICE single technology appraisal[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(5): 415-425.

[6] BORSE RH, BROWN C, MUSZBEK N, et al. Cost-effectiveness of golimumab in ankylosing spondylitis from the UK payer perspective[J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(2): 427-443.

[7] EMERY P, VAN KEEP M, BEARD S, et al. Cost effectiveness of secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in the UK[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(8): 1015-1027.

[8] GOEREE R, CHIVA-RAZAVI S, GUNDA P. Cost-effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective[J]. *J Med Econ*, 2019, 22(1): 45-52.

[9] PURMONEN T, PUOLAKKA K, MISHRA D, et al. Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2019, 15(11): 159-168.

[10] GAO X, WENDLING D, BOTTEMAN MF, et al. Clinical and economic burden of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumor necrosis factor agents[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(6): 1054-1063.

[11] BAETEN D, BARALIAKOS X, BRAUN J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9906): 1705-1713.

[12] CHIU YM, LAI MS, CHAN KA. Assessing risk of liver enzyme elevation in patients with immune-mediated diseases and different hepatitis B virus serostatus receiving anti-TNF agents: a nested case-control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017. DOI: 10.1186/s13075-017-1413-y.

(收稿日期: 2019-06-18 修回日期: 2019-08-05)

(编辑: 邹丽娟)