

布地奈德/福莫特罗对比氟替卡松/沙美特罗治疗哮喘的药物经济学的系统评价

王海银^{1*}, 何江江¹, 凌霞²[1.上海市医学科学技术情报研究所/上海市卫生技术评估研究中心, 上海 200042; 2.阿斯利康投资(中国)有限公司, 上海 201203]

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2527-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.27

摘要 目的:系统评价布地奈德/福莫特罗对比氟替卡松/沙美特罗治疗哮喘的经济性,为临床合理选择治疗哮喘药物提供循证依据。方法:检索 Medline、EMBase、EBM Reviews(HTA、NHSEED)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,收集布地奈德/福莫特罗(试验组)对比氟替卡松/沙美特罗(对照组)治疗哮喘的药物经济学研究,采用定性的系统评价方法进行分析。结果:共纳入7项研究13项数据,合计6 682例患者。结果表明,试验组患者哮喘严重急性发作率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。成本方面,试验组患者的总成本较对照组低,直接成本不高于对照组。试验组以较低成本取得了较高的效果。结论:在未能有效控制的青少年及成人哮喘患者中采用布地奈德/福莫特罗治疗较氟替卡松/沙美特罗更具有成本-效果优势。由于纳入研究的局限性,该结论有待大样本、高质量的研究进一步证实。

关键词 布地奈德/福莫特罗;氟替卡松/沙美特罗;哮喘;药物经济学;系统评价

Pharmacoeconomics of Budesonide/Formoterol versus Fluticasone/Salmeterol for Asthma: a Systematic Review
WANG Hai-yin¹, HE Jiang-jiang¹, LING Xia²[1.Shanghai Medical Technology Intelligence Institute/Shanghai Health Technology Assessment Research Center, Shanghai 200042, China; 2.Astra Zeneca Investment(China)Co., Ltd., Shanghai 201203, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To review economics of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for asthma systematically, and to provide evidence-based basis for rational selection of drug to treat asthma. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, EBM reviews (HTA, NHSEED), CBM, CJFD, Wanfang database, researches about pharmacoeconomics of budesonide/formoterol (test group) versus fluticasone/salmeterol (control group) for asthma were collected, and analyzed with qualitative systematic review method. RESULTS: A total of 7 researches and 13 comparative data were included, containing 6 682 patients. The incidence of severe acute asthma of test group were lower than those of control group, with significant difference ($P<0.05$). The total costs and direct costs of test group were lower than those of control group. Good effect had been achieved in test group with low cost. CONCLUSIONS: Budesonide/formoterol is more cost-effective than fluticasone/salmeterol in teenagers patients and adults who fail to control asthma. Due to limitation of included studies, large-scale and high-quality studies are required for further validation of the conclusion.

KEYWORDS Budesonide/formoterol; Fluticasone/salmeterol; Asthma; Pharmacoeconomics; Systematic review

近年来,我国儿童哮喘患病率呈明显的上升趋势,而我国在哮喘的治疗和管理方面仍存在较大不足^[1]。治疗哮喘的药物主要分为控制和缓解两大类。吸入性糖皮质激素(ICS)是当前用于治疗持续性哮喘最有效的抗炎药物,ICS联合长效 β_2 受体激动药(LABA)被2012年全球哮喘防治倡议推荐为中、重度哮喘患者维持治疗的首选^[2]。ICS联合LABA治疗哮喘具有互补作用,既可减轻炎症亦可缓解支气管痉挛^[3]。目前,我国市场上有两种ICS/LABA复合制剂:布地奈德/福莫特罗和氟替卡松/沙美特罗。笔者收集了布地奈德/福莫特罗对比氟替卡松/沙美特罗治疗哮喘的药物经济学研究数据,采用系统评价的方法比较两者的成本-效果,以为我国中、重度哮喘患者合理选择药物提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

*助理研究员,硕士。研究方向:卫生技术评估及卫生政策。电话:021-22121627。E-mail:why0522@126.com

1.1.1 研究类型 布地奈德/福莫特罗对比氟替卡松/沙美特罗治疗哮喘的药物经济学研究;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 12岁以上儿童及成年的哮喘患者,性别不限。

1.1.3 治疗方法 试验组采用布地奈德/福莫特罗治疗;对照组采用氟替卡松/沙美特罗治疗。

1.1.4 测量指标 哮喘严重急性发作率、住院或急诊治疗率、直接成本、总成本。

1.1.5 排除标准 ①研究对象为12岁以下儿童;②非直接比较数据;③综述、数据不全的摘要、个案研究等。

1.2 检索策略

计算机检索 Medline(1946.1—2013.12)、EMBase(1974.1—2013.12)、EBM Reviews(HTA、NHSEED, 1991.1—2013.12)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1982.1—2013.12)、中国期刊全文数据库(1994.1—2013.12)、万方数据库(1998.1—2013.12)等,并以手工检索各论文参考文献目录。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位评价者按照设定的纳入与排除标准筛选文献,并对最终纳入文献进行数据提取;如有不一致,通过讨论解决或由第三位研究者决定。提取资料包括作者、发表年份、国家、研究设计、研究角度、哮喘严重急性发作率、住院或急诊治疗率、直接成本、总成本等。

1.4 文献质量评价

根据 Critical Appraisal Skills Programme 经济学评价清单开展文献质量评价。10项质量评价标准如下:(1)研究问题是否定义清楚?(2)研究过程是否描述清晰?(3)是否提供干预有效性的证据?(4)研究角度是否明确,成本测量单位是否合适及机会成本有无考虑?(5)有无贴现?(6)增量分析是否开展?(7)敏感度分析是否开展?(8)讨论是否充分考虑购买决策?(9)评估结论的证据支持是否充分?(10)结果是否适合当地人群?对以上每个问题以“是”“否”或“不清楚”评价^[4]。

1.5 统计学方法

从各研究中提取关键指标数据,建立效果、成本-效果分析数据库。首先,描述分析3项大型研究的比较方案及效果比较情况;其次,对纳入研究的增量效果、增量成本进行描述,计算增量成本-效果比。对两种方法进行定性经济学评价。

2 结果

2.1 文献检索

共检索文献136篇,最终纳入7篇(13项)研究^[5-11],全部为英文文献。经济学评价数据涉及9个国家,基于3项大型的比较效果研究,共包括来自约17个国家的6 682例患者。

2.2 纳入研究的基本信息及质量评价结果

7项研究包括了13项比较数据^[5-11],均采用了成本-效果分析方法。纳入研究基本信息及质量评价结果详见表1、表2。

2.3 两种治疗方案的效果比较

3项大型研究均为多中心的随机平行对照试验。其中,COSMOS实施限制较少,未采用双盲法,与自然治疗过程较接近;COMPASS及AHEAD研究周期约为半年左右,均为双盲试验。两种方案治疗哮喘的效果比较详见表3[表中:#表示每次用剂量为2倍的布地奈德(160 μg/吸)和福莫特罗(4.5 μg/吸),每日2次;*表示每半年每例患者的事件发生率]。

表3 两种方案治疗哮喘的效果比较

Tab 3 Comparison of therapeutic efficacy between budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for asthma

研究及样本量	治疗方案		治疗效果	
	布地奈德/福莫特罗	氟替卡松/沙美特罗	每年每例哮喘严重急性发作率,%	
			试验组 vs. 对照组	试验组 vs. 对照组
COSMOS(16个国家,246家中心,2 143例)	160 μg/4.5 μg×2, bid ^a	50 μg/250 μg, bid	0.24 vs. 0.31(P=0.025)	0.04 vs. 0.05(P=0.38)
COMPASS(16个国家,235家中心,2 230例)	160 μg/4.5 μg, bid	25 μg/125 μg×2, bid	0.12 vs. 0.19(P<0.001)*	0.05 vs. 0.08(P=0.047)*
AHEAD(17个国家,184家中心,2 309例)	160 μg/4.5 μg×2, bid ^a	50 μg/500 μg, bid	0.25 vs. 0.31(P=0.039)	0.09 vs. 0.13(P=0.046)

2.4 成本-效果分析

13项研究中12项比较数据显示,试验组的治疗总成本均低于对照组,其中部分研究结果差异有统计学意义(P<0.05);且试验组患者哮喘严重急性发作率均低于对照组。因此,从社会角度出发,认为试验组以较低成本取得了较高的效果,是优选方案。从直接成本看,4项比较数据显示,试验组患者高于对照组,但差异均无统计学意义,而另外9项比较数据显示试验组均低于对照组。这提示从医疗服务提供角度看,试验组患者的直接成本不高于对照组。两种方案治疗哮喘的药物经济学评价结果详见表4。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	研究角度	研究类型及样本量	效果数据来源	国家(成本单位)
Johansson G(2006)-1 ^[5]	社会角度	1年随机开放平行对照试验(2 143例)	COSMOS研究	意大利(EUR)
Johansson G(2006)-2 ^[5]	社会角度	1年随机开放平行对照试验(2 143例)	COSMOS研究	法国(EUR)
Johansson G(2006)-3 ^[5]	社会角度	1年随机开放平行对照试验(2 143例)	COSMOS研究	英国(EUR)
Johansson G(2006)-4 ^[5]	社会角度	1年随机开放平行对照试验(2 143例)	COSMOS研究	德国(EUR)
Price D(2007)-1 ^[6]	医疗服务提供角度及社会角度	24周随机双盲平行对照试验(2 230例)	COMPASS研究	澳大利亚(AU)
Price D(2007)-2 ^[6]	医疗服务提供角度及社会角度	24周随机双盲平行对照试验(2 230例)	COMPASS研究	英国(GRP)
Miller E(2008)-1 ^[7]	医疗服务提供角度及社会角度	24周随机双盲平行对照试验(2 230例)	COMPASS研究	加拿大(CAD)
Tamminen K(2008)-1 ^[8]	社会角度	24周随机双盲平行对照试验(2 230例)	COMPASS研究	芬兰(EUR)
Boonsawat W(2010)-1 ^[9]	医疗服务提供角度	24周随机双盲平行对照试验(2 230例)	COMPASS研究	泰国(THB)
Wickstrom J(2009)-1 ^[10]	医疗服务提供角度及社会角度	1年随机开放平行对照试验(2 143例)	COSMOS研究	丹麦(DKK)
Wickstrom J(2009)-2 ^[10]	医疗服务提供角度及社会角度	24周随机双盲平行对照试验(2 230例)	COMPASS研究	丹麦(DKK)
Wickstrom J(2009)-3 ^[10]	医疗服务提供角度及社会角度	26周随机双盲平行对照试验(2 309例)	AHEAD研究	丹麦(DKK)
Miller E(2007)-2 ^[11]	医疗服务提供角度及社会角度	1年随机开放平行对照试验(2 143例)	COSMOS研究	加拿大(CAD)

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Results of quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	评价条目 ^a									
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Johansson G(2006) ^[5]	是	是	是	是	无	是	无	是	是	不清楚
Price D(2007) ^[6]	是	是	是	是	无	是	是	是	是	不清楚
Miller E(2008)-1 ^[7]	是	是	是	是	无	是	是	是	是	不清楚
Tamminen K(2008)-1 ^[8]	是	是	是	是	无	是	无	是	是	不清楚
Boonsawat W(2010)-1 ^[9]	是	是	是	是 ^b	是	是	无	是	是	不清楚
Wickstrom J(2009)-1 ^[10]	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	不清楚
Miller E(2007)-2 ^[11]	是	是	是	是	无	是	是	是	是	不清楚

注: *表示评价条目内涵见“1.4”项;#表示未考虑机会成本

Note: * means evaluation items are explained in “1.4” part; # means the opportunity cost is not considered

3 讨论

近年来,联合吸入ICS与LABA被证明是治疗中、重度哮喘患者的有效方案^[12]。将两类药物进行整合的复合制剂,如布地奈德/福莫特罗和氟替卡松/沙美特罗提高了患者的依从性。本次系统评价比较了两种复合制剂的治疗效果,结果显示,在避免哮喘的急性发作方面,布地奈德/福莫特罗较氟替卡松/沙美特罗具有效果优势,且其治疗总成本较低,直接成本亦不高于对照组。

本次系统评价纳入研究基于3项涉及多个国家的大型效果研究,在多个国家进行成本模拟推算,由于各国的医疗卫生

表4 两种方案治疗哮喘的药物经济学评价结果

Tab 4 Pharmacoeconomics evaluation of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for asthma

第一作者及发表年份	增量效果(ΔE)	增量成本(ΔC)		增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)	
	试验组较对照组降低的哮喘严重急性发作率, %	试验组与对照组的直接成本差值, 元	试验组与对照组的总成本差值, 元	直接成本, 元	总成本, 元
Johansson G(2006)-1 ^[5]	0.07($P<0.05$)	8($P=0.74$)	-15($P=0.82$)	114.3	-214.3
Johansson G(2006)-2 ^[5]		21($P=0.27$)	-8($P=0.99$)	300.0	-114.3
Johansson G(2006)-3 ^[5]		-50($P=0.002$)	-72($P=0.13$)	-714.3	-1 028.6
Johansson G(2006)-4 ^[5]		-92($P<0.000 1$)	-118($P<0.024$)	-1 314.3	-1 685.7
Price D(2007)-1 ^[6]	0.07($P<0.05$)	-154	-163($P=0.003 6$)	-2 200.0	-2 328.6
Price D(2007)-2 ^[6]		-82($P<0.000 1$)	-86($P=0.002 6$)	-1 171.4	-1 228.6
Miller E(2008)-1 ^[7]	0.07($P<0.05$)	-297	-278	-4 242.9	-3 971.4
Tamminen K(2008)-1 ^[8]	0.07($P<0.05$)	-74($P=0.07$)	-78($P=0.128$)	-1 057.1	-1 114.3
Boonsawat W(2010)-1 ^[9]	0.07($P<0.05$)	-14.82		-211.7	
Wickstrom J(2009)-1 ^[10]	0.07($P<0.05$)	210	-126	3 000.0	-1 800.0
Wickstrom J(2009)-2 ^[10]	0.07($P<0.05$)	-2 168	-2 271	-30 971.0	-32 442.9
Wickstrom J(2009)-3 ^[10]	0.06($P<0.05$)	639	-336	10 650.0	-5 600.0
Miller E(2007)-2 ^[11]	0.07($P<0.05$)	-226	-316	-3 228.6	-4 514.3

制度、就诊偏好、费用报销、诊疗水平等不同,导致研究结果可能会存在一定的系统偏差。但是,敏感度分析和亚组分析显示结果均较稳定,提示本研究结论的可靠性较高。

本研究的局限性包括:对灰色文献的检索较少,未纳入非中文、英文文献,纳入的亚洲国家研究较少,且均为未基于当地数据开展经济学评价的研究,得出的结果是否适合我国尚需要进一步验证。另外,部分研究没有对增量成本进行统计学检验和计算置信区间,差异可能由于偶然误差引起。再者,多数研究没有计算增量成本-效果比,而是采用bootstrap法绘制成本-效果图进行间接推断。

综上所述,在未能有效控制的青少年及成人哮喘患者中采用布地奈德/福莫特罗治疗较氟替卡松/沙美特罗更具有成本-效果优势。由于纳入研究的局限性,该结论有待大样本、高质量的研究进一步证实。

参考文献

- [1] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10):729.
- [2] Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*[EB/OL].(2012)[2014-10-12]. <http://www.ginasthma.com>.
- [3] Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids[J]. *Eur Respir J*,2002,19(1):182.
- [4] Singh J. Critical appraisal skills programme[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2013,4(1):76.
- [5] Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, et al. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma[J]. *Pharmacoeconomics*,

2006,24(7):695.

- [6] Price D, Wirén A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy[J]. *Allergy*,2007,62(10):1 189.
- [7] Miller E, Mark F. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever treatment compared to fixed dose combination strategies - A Canadian economic evaluation[J]. *Can J Clin Pharmacol*,2008,15(2):165.
- [8] Tamminen K, Laine J, Soini E, et al. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fixed combination treatments for asthma in Finland[J]. *Curr Med Res Opin*,2008,24(12):3 453.
- [9] Boonsawat W. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and rescue therapy in Thailand[J]. *Asian Biomedicine*,2010,4(4):571.
- [10] Wickstrom J, Nanna D, Irena M, et al. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy in Denmark: cost-effectiveness analysis based on five randomised controlled trials[J]. *Clin Respir J*,2009,3(3):169.
- [11] Miller E, Sears MR, McIvor A, et al. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma[J]. *Clin Respir J*,2007,14(5):269.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南:支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案[J].中华哮喘杂志:电子版,2008,2(1):3.

(收稿日期:2014-06-17 修回日期:2015-02-03)

(编辑:申琳琳)