

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.030

司库奇尤单抗治疗强直性脊柱炎药物经济学系统评价

黎 风^{1,2}, 何 梅¹, 彭 媛¹, 刘 福^{1,2△}

(1. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院药学院, 四川 南充 637000)

摘要:目的 系统评价司库奇尤单抗治疗强直性脊柱炎(AS)的成本-效果比。方法 计算机检索 The Cochrane Library, PubMed, Embase, Health Technology Assessment (HTA), 以及中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang)等数据库自建库起至2020年12月公开发表的关于司库奇尤单抗治疗 AS 的药物经济学研究文献, 对纳入文献的研究结果进行药物经济学系统评价。结果 共纳入4篇文献, 涉及5项研究, 均为成本-效果分析, 文献质量均较高。对于未接受生物治疗的 AS 成年患者, 司库奇尤单抗较肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂更具经济性; 对于未接受或接受生物治疗的 AS 成年患者, 司库奇尤单抗较常规治疗更具经济性。结论 司库奇尤单抗治疗 AS 有一定的经济学优势。

关键词: 司库奇尤单抗; 强直性脊柱炎; 成本-效果比; 药物经济学; 系统评价

中图分类号: R979.5; R19

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)08-0117-05

Pharmacoeconomics Systematic Evaluation of Secukinumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

LI Feng^{1,2}, HE Mei¹, PENG Yuan¹, LIU Fu^{1,2}

(1. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To evaluate the cost-effectiveness ratio of secukinumab in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) systematically. **Methods** Openly published pharmacoeconomic literature about secukinumab in the treatment of AS were extracted from the Cochrane Library, PubMed, Embase, Health Technology Assessment (HTA), CNKI and Wanfang database from the inception to December 2020, and carrying out pharmacoeconomics systematic evaluation of the results of the included studies. **Results** A total of four literature involving five studies were included, the quality of which were great and all of them were cost-effect analysis. For the AS adult patients without biological treatment, secukinumab was more economical than tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor. For the AS adult patients with or without biological treatment, secukinumab was more economical than routine treatment. **Conclusion** Secukinumab has some economical advantages in the treatment of ankylosing spondylitis.

Key words: secukinumab; ankylosing spondylitis; cost-effectiveness ratio; pharmacoeconomics; systematic evaluation

强直性脊柱炎(AS)是可能致残的脊柱炎性关节炎^[1],多在青壮年时期发病,全球患病率为0.02%~0.35%,我国患病率约为0.29%^[2-3],且呈升高趋势。AS可引起典型的慢性背痛和腰部僵硬,后期易出现脊柱强直和畸形,导致功能丧失和残疾^[4-5],给患者、患者家庭和社会带来巨大的健康威胁和经济负担^[6-8]。AS治疗的主要目标是优化短期和长期健康相关生命质量,通过控制症状、炎症和组织结构损伤,维持患者生活质量和工作能力^[9]。药物治疗有助于减少并预防由疾病活动直接造成的功能受限。但目前治疗AS的药物十分有限,主要包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)、改善病情抗风湿药(DMARD)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂等。司库奇尤单抗于2020年4月获批用于AS的治疗,是首个获批在我国用于治疗AS的白细胞介素17(IL-17)抑制剂,主要用于对NSAIDs或TNF- α 抑制剂不能耐受或治疗反应不充分的活动性AS成年患者,其有效性和

安全性已获证实^[10-12],但我国尚缺少司库奇尤单抗治疗AS经济学特性的报道。本研究对此进行了系统评价,以期临床提供相关的循证依据,促进司库奇尤单抗的合理使用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:司库奇尤单抗治疗AS的经济学研究相关文献,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,语言不限。

排除标准:非AS治疗的相关文献;综述、会议摘要及无法获得全文的文献。

1.2 文献检索与数据提取

检索 The Cochrane Library, PubMed, Embase, Health Technology Assessment (HTA), 以及中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang)等数据库公开发表的司库奇尤单抗治疗AS相关经济学研究文献,

第一作者:黎风,女,硕士,药师,研究方向为临床药学与循证药学,(电子信箱)pharmacylf90@163.com。

△通信作者:刘福,男,大学本科,主任药师,教授,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)nclf91@163.com。

同时手动检索并追溯纳入文献的参考文献,检索时限为各数据库自建库起至2020年12月。中文检索词包括“强直性脊柱炎”“司库奇尤单抗”“可善挺”“成本”“效益”“效用”“效果”“药物经济学”等,英文检索词包括“ankylosing spondylitis”“secukinumab”“cosentyx”“cost”“benefit”“utility”“effectiveness”“pharmacoeconomic”等。由2名研究人员根据设计的数据提取表提取数据,提取内容包括研究作者、研究国家、研究角度、研究时间、经济学评价结果等。如遇分歧,与第3名研究人员共同协商解决。

1.3 质量评价

评价纳入文献证据质量,涉及研究问题、模型设计、数据来源、健康产出、研究结果的不确定性、外推性及适用性等13条内容。每条均以满足记1分,不满足或不确定记0分,评分越高表示纳入文献的质量越高^[13]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步获得文献173篇,经阅读文题和摘要初筛,得31篇文献,最后阅读全文,得4篇文献^[14-17],涉及5项研究,包括2种研究角度^[17],涉及4个国家。纳入研究的基本特征见表1(表中,SEC为司库奇尤单抗,ADA为阿达木单抗,CZP为赛妥珠单抗,ETA为依那西普,ETAb为依那西普生物类似物,GOL为戈利木单抗,INF为英利昔单抗,INFb为英利昔单抗生物类似物,CC为常规治疗,IXE为依奇珠单抗。表4同)。

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	国家	研究角度	研究患者群	比较药物
EMERY 2018 ^[14]	英国	卫生保健系统	未接受过生物治疗且对当前治疗反应不好的AS成年患者	SEC vs. ADA、CZP、ETA、ETAb、GOL、INF、INFb
EMERY 2018 ^[14]	英国	卫生保健系统	接受过生物治疗且对当前治疗反应不好的AS成年患者	SEC vs. CC
GOEREE 2019 ^[15]	加拿大	卫生保健系统	未接受过生物治疗且对NSAIDs治疗反应不好的AS成年患者	SEC vs. ADA、CZP、ETA、ETAb、GOL、INF、INFb
PURMONEN 2019 ^[16]	芬兰	卫生保健系统	未接受过生物治疗且对NSAIDs治疗反应不好的AS成年患者	SEC vs. CZP、ETA、ETAb、ADA、ADAb、GOL、INF
LE 2020 ^[17]	美国	医疗保险支付方	未接受过生物治疗的40岁AS患者	IL-17(SEC或IXE) vs. TNF、CC

2.2 纳入研究质量评价

纳入研究的质量均较高,具体得分见表2。

2.3 分析结果

评价方法与研究模型:纳入的4篇文献均采用成本-效果分析法进行经济学评价,结合决策树和

表2 纳入研究的质量评价结果(分)

Tab. 2 Quality evaluation results of included studies(point)

评价项目	EMERY 2018 ^[14]	GOEREE 2019 ^[15]	PURMONEN 2019 ^[16]	LE 2020 ^[17]
1. 是否明确提出研究的问题	1	1	1	1
2. 是否讨论如何选择模型或研究方法	1	1	1	1
3. 是否对相关影响因素和产出进行说明	1	1	1	1
4. 是否对模型进行了描述,包括选择模型时考虑的因素,如研究时限、研究角度、对照组的选择等	1	1	1	1
5. 是否说明数据来源,包括数据的优缺点、证据评级等	1	1	1	1
6. 是否对模型假设,包括模型中各种因果关系、结构及数据等方面进行解释和说明	1	1	1	1
7. 是否列出基础分析中涉及参数及其取值,以及进行敏感性分析时所需的参数值域	1	1	1	1
8. 是否描述基础分析得到的结果	1	1	1	1
9. 是否列出敏感性分析的结果及意愿支付阈值	1	1	1	1
10. 是否讨论过模型假设可能对结果产生影响的方向和程度	1	1	1	1
11. 是否分析结果的差异性和外推性	0	1	1	1
12. 是否讨论影响结果适用性的因素	0	1	1	0
13. 是否讨论更新数据可能会对模型分析结果带来的影响	0	0	0	0
总分	10	12	12	11

Markov决策分析模型进行长期模拟,均选择增量成本-效果比(ICER)作为评价指标,均未明确意愿支付阈值。临床疗效数据均源于研究药物近期发表的系统评价和Meta分析,健康产出指标均为质量调整生命年(QALY)。研究成本仅考虑直接医疗成本,主要涉及治疗药物费用、医疗相关支持费用、疾病相关费用及不良事件相关费用等。治疗药物费用主要参考各国公布的药品零售价格,其他成本主要参考已发表的文献来获取数据。纳入文献的模型特征见表3。

药物经济学评价结果:结果见表4。其中健康结局以QALY表示;dominates指相应药物方案在该研究中为

表3 纳入文献的模型特征

Tab. 3 Model characteristics of included studies

纳入文献	研究模型	研究时限(年)	贴现率(%)
EMERY 2018 ^[14]	Markov	40	3.5
GOEREE 2019 ^[15]	semi-Markov	60	1.5
PURMONEN 2019 ^[16]	semi-Markov	60	3.0
LE 2020 ^[17]	Markov	10	3.0

表4 纳入研究的药物经济学评价结果

Tab. 4 Pharmacoeconomic evaluation results of included studies

纳入研究	成本	健康结局(年)	增量成本	增量效果	ICER	敏感性分析结果
EMERY 2018 ^[14]	SEC: £124 064	SEC: 8. 833				单因素: 稳定
	ADA: £127 962	ADA: 8. 680	- £3 898	0. 152	SEC dominates	PSA: 稳定
	CZP: £125 995	CZP: 8. 741	- £1 931	0. 092	SEC dominates	
	ETA: £122 927	ETA: 8. 414	£1 136	0. 419	£2 712 / QALY	
	ETAb: £120 911	ETAb: 8. 414	£3 152	0. 419	£7 524 / QALY	
	GOL: £129 941	GOL: 8. 836	- £5 877	- 0. 004	£1 594 503 / QALY	
	INF: £145 170	INF: 8. 859	- £21 107	- 0. 026	£818 873 / QALY	
	INFb: £141 019	INFb: 8. 859	- £16 955	- 0. 026	£657 820 / QALY	
EMERY 2018 ^[14]	SEC: £127 872	SEC: 8. 282				单因素: 稳定
	CC: £122 858	CC: 7. 264	£5 014	1. 018	£4 927 / QALY	PSA: 稳定
GOEREE 2019 ^[15]	SEC: C\$533 010	SEC: 16. 46				单因素: 对BASDAI 50在3个月时的应答, 无应答的
	ADA: C\$594 597	ADA: 15. 61	- C\$61 587	0. 85	SEC dominates	基线BASFI分数及贴现率最敏感
	CZP: C\$586 732	CZP: 15. 78	- C\$53 722	0. 68	SEC dominates	PSA: 稳定
	ETA: C\$585 755	ETA: 15. 19	- C\$52 745	1. 27	SEC dominates	
	ETAb: C\$574 062	ETAb: 15. 19	- C\$41 052	1. 27	SEC dominates	
	GOL: C\$588 053	GOL: 16. 13	- C\$55 043	0. 33	SEC dominates	
	INF: C\$622 244	INF: 15. 74	- C\$89 234	0. 72	SEC dominates	
	INFb: C\$577 551	INFb: 15. 74	- C\$44 541	0. 72	SEC dominates	
PURMONEN 2019 ^[16]	SEC: €279 872	SEC: 13. 1				单因素: 司库奇尤单抗的BASDAI 50, 所有药物无应
	CZP: €309 257	CZP: 12. 6	- €29 385	0. 5	SEC dominates	答的基线BASFI分数, 应答者BASDAI和BASFI分
	ETA: €305 883	ETA: 12. 1	- €26 011	1. 0	SEC dominates	数变化及贴现率最敏感
	ETAb: €300 075	ETAb: 12. 1	- €20 203	1. 0	SEC dominates	PSA: 稳定
	ADA: €312 139	ADA: 12. 5	- €32 267	0. 6	SEC dominates	
	ADAb: €297 282	ADAb: 12. 5	- €17 410	0. 6	SEC dominates	
	GOL: €309 551	GOL: 12. 9	- €29 679	0. 2	SEC dominates	
	INF: €316 291	INF: 12. 6	- €36 419	0. 5	SEC dominates	
LE 2020 ^[17]	IL - 17: \$159 934	IL - 17: 5. 499				PSA: 在意愿支付阈值为¥100 000的情况下, 常规治
	TNF: \$130 302	TNF: 5. 410	\$29 632	0. 089	\$332 944 / QALY	疗95%的概率是最优选择
	CC: \$19 765	CC: 4. 675	\$140 169	0. 824	\$170 108 / QALY	

注: \$为美元, C\$为加拿大元, £为英镑, €为欧元, ¥为人民币; BASDAI为Bath强直性脊柱炎疾病活动指数, BASFI为Bath强直性脊柱炎功能指数; PSA为概率敏感性分析。

Note: \$ means Dollar, C\$ means Canadian dollar, £ means Pound, € means Euro, ¥ means CNY; BASDAI means disease activity index of Bath ankylosing spondylitis, BASFI means fuction index of Bath ankylosing spondylitis; PSA means probability sensitivities analysis.

最佳方案(结果最好,成本最低),无需评价。

3 讨论

AS患者因病丧失工作能力、致残等情况较常见。本病尚无根治方法,早期诊治有助于控制病情并改善预后^[18-19]。但NSAIDs等传统药物的疗效及安全性均欠佳。虽然生物制剂较好地解决了AS的治疗难题,但费用高昂^[20]。目前治疗AS的生物制剂包括TNF-α抑制剂及IL-17抑制剂(司库奇尤单抗)。如何在保证疗效的前提下选出经济性更好的药物是临床面临的难题。

纳入的加拿大^[15]和芬兰^[16]的研究结果均显示,对比TNF-α抑制剂,司库奇尤单抗在治疗未接受过生物治疗且对NSAIDs治疗反应不好的AS患者时,其临床效

果更好,成本更低,具有绝对的经济学优势。英国^[14]的研究结果显示,对比阿达木单抗和赛妥珠单抗,司库奇尤单抗在治疗未接受过生物治疗且对当前治疗反应欠佳的AS成年患者时,具有绝对的经济优势;在意愿支付阈值高于7 524英镑时,司库奇尤单抗较依那西普及其生物类似物具有经济学优势;在意愿支付阈值低于657 820英镑时,司库奇尤单抗较戈利木单抗、英利昔单抗及英利昔单抗生物类似物具有经济学优势;对于接受过生物治疗且对当前治疗反应欠佳的AS成年患者,在意愿支付阈值不低于4 927英镑时,司库奇尤单抗较常规治疗具有经济学优势。美国^[17]的研究显示,对未接受过生物治疗的AS成年患者,在意愿支付阈值不低于

170 108 美元时, IL - 17 抑制剂较常规治疗具有经济学优势; 在意愿支付阈值不低于 332 944 美元时, IL - 17 抑制剂较 TNF - α 抑制剂具有经济学优势。虽然纳入的 4 项研究未明确列出意愿支付阈值, 但参考英国和美国其他药物经济学研究中意愿支付阈值 (30 000 英镑和 150 000 美元)^[21-24], 司库奇尤单抗较常规治疗, 依那西普及其生物类似物, 戈利木单抗, 英利昔单抗及其生物类似物等 TNF - α 抑制剂更具经济学优势。总体而言, 虽然各研究因研究角度、研究设计、模型结构、研究时限、贴现率等假设不同, 临床疗效和成本来自不同的参考文献等, 导致经济学评价结果不尽相同, 但均显示司库奇尤单抗治疗 AS 的经济性优于常规治疗和 TNF - α 抑制剂。

虽然本研究中进行了系统检索、评价和分析, 但仍存在以下研究局限: 1) 缺乏以接受过生物治疗的 AS 成年患者为研究对象的经济学研究; 2) 仅纳入国外的经济学研究 (因我国无相应研究), 研究样本量较小, 而各国 AS 的流行病学、药品价格、临床指南、医师处方习惯、医疗水平、卫生及医保政策不一致, 导致研究结果可能与我国实际情况不完全符合。故本研究结果仅提示司库奇尤单抗的经济性可能优于常规治疗和 TNF - α 抑制剂, 但该结论不能直接应用于我国的医药卫生决策, 仍需更多经济学研究作为证据支持。

综上所述, 司库奇尤单抗治疗未接受生物治疗的 AS 成年患者的经济性优于 TNF - α 抑制剂; 治疗未接受或接受生物治疗的 AS 成年患者的经济性优于 NSAIDs 等常规治疗。因各国意愿支付阈值、医疗卫生水平、医疗保险政策等均存在一定差异, 本研究结果仅可为我国提供参考, 司库奇尤单抗在我国医疗卫生体系下的增量成本 - 效果比尚待进一步研究。

参考文献

- [1] MAHMOOD F, HELLIWELL P. Ankylosing spondylitis: a review[J]. EMJ, 2017, 2(4): 134 - 139.
- [2] STOLWIJK C, VAN ONNA M, BOONEN A, et al. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta - regression analysis[J]. Arthritis Care & Research, 2016, 68(9): 1320 - 1331.
- [3] ZHAO JL, HUANG CY, HUANG HT, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta - analysis [J]. Rheumatology International, 2020, 40(6): 859 - 872.
- [4] SIEPER J, PODDUBNY D. Axial spondyloarthritis [J]. The Lancet, 2017, 390(10089): 73 - 84.
- [5] AJMANI S, KESHRI A, SRIVASTAVA R, et al. Hearing loss in ankylosing spondylitis [J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2019, 22(7): 1202 - 1208.
- [6] ROSENBAUM JT, PISENTI L, PARK Y, et al. Insight into the quality of life of patients with ankylosing spondylitis: real - world data from a US - based life impact survey [J]. Rheumatology and Therapy, 2019, 6(3): 353 - 367.
- [7] BOONEN A, MAU W. The economic burden of disease: comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [J]. Clinical & Experimental Rheumatology, 2009, 27(4): S112 - S117.
- [8] ZHAO SS, RADNER H, SIEBERT S, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis [J]. Rheumatology, 2019, 58(10): 1746 - 1754.
- [9] VAN DER HEIJDE D, RAMIRO S, LANDEWÉ R, et al. 2016 update of the ASAS - EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2017, 76(6): 978 - 991.
- [10] BAETEN D, SIEPER J, BRAUN J, et al. Secukinumab, an interleukin - 17A inhibitor, in ankylosing spondylitis [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(26): 2534 - 2548.
- [11] DEODHAR AA, DOUGADOS M, BAETEN DL, et al. Effect of secukinumab on patient - reported outcomes in patients with active ankylosing spondylitis: a phase III randomized trial (MEASURE 1) [J]. Arthritis & Rheumatology, 2016, 68(12): 2901 - 2910.
- [12] MARZO - ORTEGA H, SIEPER J, KIVITZ A, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study [J]. Arthritis Care & Research, 2017, 69(7): 1020 - 1029.
- [13] PAPAIOANNOU D, RAFIA R, RATHBONE J, et al. Rituximab for the first - line treatment of stage III - IV follicular lymphoma: a systematic review and economic evaluation [J]. Health Technol Assess, 2012, 16(37): 1 - 253.
- [14] 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.
- [15] GOEREE R, CHIVA - RAZAVI S, GUNDA P, et al. Cost - effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective [J]. J Med Econ, 2019, 22(1): 45 - 52.
- [16] 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, 11: 159 - 168.
- [17] LE QA, KANG JH, LEE S, et al. Cost - effectiveness of treatment strategies with biologics in accordance with treatment guidelines for ankylosing spondylitis: a patient - level model [J]. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 2020, 26(10): 1219 - 1231.
- [18] CHEN JM, LIN SP, LIU C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(11): CD004800.
- [19] DENG XH, ZHANG JL, ZHANG J, et al. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(6): 1219 - 1231.