

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0103-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.022



固定三联吸入制剂治疗中重度慢性阻塞性肺疾病药物经济学系统评价*

丁雪茹, 李 鹏, 刘慧敏, 柯昌虎, 李 华, 李志浩[△]

(湖北医药学院附属国药东风总医院, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 系统评价固定三联吸入制剂治疗急性加重风险性慢性阻塞性肺疾病(COPD)的药物经济学价值。方法 检索中国知网、万方、维普网、PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、ScienceDirect 等数据库,检索时限为各数据库自建库起至2023年12月15日,收集固定三联吸入制剂治疗COPD的药物经济学研究。结果 共纳入13篇文献,使用CHEERS 2022量表评价的文献质量均为高质量,其中6篇为GALAXY COPD模型、3篇为Markov模型、2篇为semi-Markov模型、2篇为决策树模型和Markov模型相结合。文献研究结果显示,固定三联吸入制剂较单药制剂、双联制剂、多吸入器三联制剂更具成本-效果,其中智利的1项研究表明,固定三联制剂氟替美维降价10%可具有经济学优势。结论 纳入研究受不同国家卫生体系、医疗保障制度及国情限制,不能完全反映我国的实际情况,亟需更多高质量的国内药物经济学研究,为我国COPD临床用药提供参考。

关键词: 三联吸入制剂;慢性阻塞性肺疾病;急性加重;药物经济学;系统评价

Pharmacoeconomic Systematic Review of Fixed Triple Inhalation Therapy for Moderate - to - Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DING Xueru, LI Peng, LIU Huimin, KE Changhu, LI Hua, LI Zhihao

(Guoyao Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the pharmacoeconomic value of fixed triple inhalation therapy for moderate - to - severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Databases including CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, and ScienceDirect were searched from inception to December 15, 2023, to collect pharmacoeconomic studies on fixed triple inhalation therapy for COPD. **Results** A total of 13 studies were included, all of which were of high quality according to the CHEERS 2022 checklist. Among them, six studies used the GALAXY COPD model, three used the Markov model, two used the semi - Markov model, and two used a combination of the decision tree model and the Markov model. The results indicated that fixed triple inhalation therapy was more cost - effective than monotherapy, dual therapy, and multiple - inhaler triple therapy. One study from Chile suggested that a 10% price reduction for the fixed triple inhalation therapy of fluticasone, tiotropium, and vilanterol could provide an economic advantage. **Conclusion** The included studies were influenced by different national healthcare systems, medical insurance policies, and local contexts, making them insufficient to fully reflect the situation in China. More high - quality domestic pharmacoeconomic research is urgently needed to provide references for clinical medication in COPD treatment in China.

Key words: fixed triple inhalation therapy; COPD; acute exacerbation; pharmacoeconomics; systematic review

慢性阻塞性肺疾病(COPD)属可预防和治疗常见的慢性气道疾病^[1],也是全世界三大死因之一,其中90%的死亡发生在低收入和中等收入国家^[2]。在全球范围内,由于持续暴露于COPD危险因素和人口老龄化,预计未来几十年COPD负担将持续增加^[3]。我国每年用于COPD的城镇直接医疗费用高达890亿,每年COPD急性发作0.5~3.5次,例均急性加重住院患者治疗费高达11 598元,这也是该病医疗成本居高不下的关键原因^[4]。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)指出,对于已接受双联吸入制剂治疗但症状控制不佳、频繁急性加重的COPD患者,建议升级至三联制剂的治疗方案^[5]。多项

Meta分析总结了三联吸入制剂与双联制剂或单药制剂治疗COPD的随机对照试验结果,并对有效性和安全性进行了评估,结果显示,三联疗法可显著降低中重度急性加重发生率,提升第1秒用力呼气容积(FEV₁)和患者生活质量,对于嗜酸性粒细胞(EOS)计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的患者效果更明显^[6]。目前上市的固定三联吸入制剂有氟替美维吸入粉雾剂、布地格福吸入气雾剂、倍氯福格吸入气雾剂,但目前对COPD患者吸入三联制剂治疗的药物经济学评价尚无全面的系统论述。鉴于此,本研究中采用系统评价的方法,对三联吸入制剂治疗COPD的药物经济学评价方法进行总结归纳,以期对临床治疗

*基金项目:湖北省十堰市科技局引导性科研项目[22Y75];湖北陈孝平科技发展基金会青年科学专项基金[CXPJH123001-2310]。

第一作者:丁雪茹,女,大学本科,主管药师,研究方向为呼吸专业临床药学、药物经济学,(电子信箱)xueru_ding@126.com。

[△]通信作者:李志浩,男,硕士,副教授,主任药师,研究方向为医院药学及药事管理,(电子信箱)lizhihaojack@126.com。

药物的选择提供一定参考。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:研究类型为不完全经济学评价(成本分析、健康收益等)、完全经济学评价(最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析);研究对象为成年患者;干预措施为使用氟替美维吸入粉雾剂、布地格福吸入气雾剂、倍氯福格吸入气雾剂;对照措施为安慰剂或其他治疗COPD药物;结局指标包括成本、增量成本、生命年(LY)、质量调整生命年(QALY)、增量效果、增量成本-效果比(ICER)、增量成本-效用比(ICUR)等。

排除标准:非药物经济学文献、非中英文文献;综述、会议摘要;重复文献及无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方、维普网、PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、ScienceDirect等数据库,检索时限均为各数据库自建库起至2023年12月15日。中文检索词为“氟替美维”“氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗”“布地格福”“布地奈德/格隆溴铵/福莫特罗”“倍氯福格”“倍氯米松/福莫特罗/格隆溴铵”“最小成本”“成本效果”“成本效用”“成本效益”“经济学评价”等。英文检索词为“Fluticasone furoate / Umeclidinium / vilanterol”“Budesonide / Glycopyrronium / Formoterol”“Beclometasone / Formoterol / Glycopyrronium”“cost benefit analysis”“cost effectiveness analysis”“cost minimization analysis”“cost utility analysis”“economic evaluation”及“pharmacoeconomics”等。检索采取主题词和自由词相结合的方式。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究人员独立对文献进行筛选并交叉核对,筛选文献时先通过阅读标题和摘要进行初筛,然后全文阅读进行终筛,确定最终纳入系统评价的文献,并将文献按照预先设计好的资料提取表统计数据,如遇分歧,则咨询第三方协助判断。资料提取内容包括:1)研究的基本信息,如作者、出版年份、国家、研究角度、研究对象、研究时限、干预措施、对照措施、评价类型、模型类型;2)模型特征,如健康状态、循环周期、半循环矫正、模型假设、数据来源、贴现率、意愿支付阈值(WTP)等;3)结局指标(如①急性加重次数、②成本、③LY、④QALY、⑤ICER、⑥ICUR)及不确定性分析结果。

1.4 文献质量评价

采用国际药物经济与产出研究会(ISPOR)制订的卫生经济学评价报告标准共识2022(CHEERS 2022)^[7],该对照检查清单检查项分为7类,即标题、摘要、背景、方法、结果、讨论、其他有关信息,共计28条检查项。根

据检查项要求进行判断,判断结果为“符合”“不符合”“不适用”,其中检查项第11-13条不适用于成本分析,第16和22条不适用于非模型研究^[7-8]。统计研究文献的符合率(符合检查项数量占总检查项数量的百分比),根据比值评价研究文献质量,分为高质量(75%~100%)、一般质量(50%~74%)、低质量(25%~49%)、极低质量(0~24%)^[9]。采用描述性分析方法。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索获得932篇文献,筛选后最终纳入13篇。文献筛选流程及结果见图1。

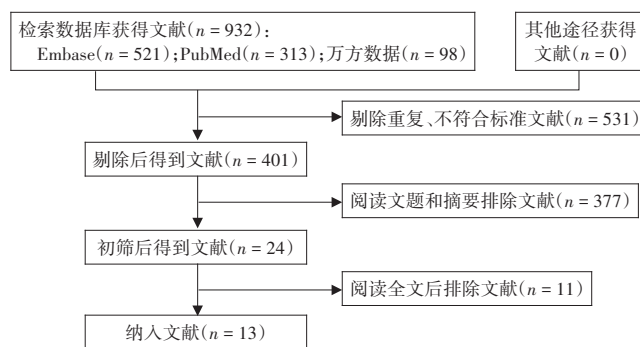


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 系统评价结果

2.2.1 纳入文献的基本信息

13篇文献中,英文12篇,中文1篇。其中,倍氯福格对比吸入性糖皮质激素(ICS)+长效 β_2 受体激动剂(LABA)研究1篇,布地格福对比LABA+长效抗胆碱能拮抗剂(LAMA)、ICS+LABA研究3篇,氟替美维对比LAMA、ICS+LABA、LABA+LAMA、开放三联吸入制剂研究9篇。涉及研究方法成本-效用分析1篇^[10]、成本-效果分析12篇^[11-22]。文献主要以国家医疗保障系统角度进行研究,均为高质量文献。纳入研究的基本特征见表1(BDP/FF/G为倍氯福格,BUD/GLY/FM为布地格福,FF/UMEC/VI为氟替美维,GLY/FM为格隆溴铵福莫特罗,UMEC/VI为乌美溴铵维兰特罗,GLY/IND为茚达特罗格隆溴铵,TIO/OLO为噻托溴铵奥达特罗,FP/SAL+TIO为沙美特罗替卡松+噻托溴铵,BUD/FF为布地奈德福莫特罗,FF/VI为氟替卡松维兰特罗,TIO为噻托溴铵,MITT为多吸入器三联疗法;-为未报告;表2同)。

2.2.2 模型结构及要素

13篇文献均采用模型分析,根据COPD患者生存时间或临床试验中的治疗周期、随访时间,来设定模型的研究时限和循环周期,并结合各国有关部门的要求或有关指南对贴现率、意愿支付阈值进行研究假设。其中6篇为GALAXY COPD模型^[14-15,18-21]、3篇为Markov

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	循环周期 (月)	研究对象	模型	研究时限	健康状态	干预措施	对照措施	研究方法	成本	结局指标	贴现率 (%)	参数来源
孙慧 ^[10]	中国	卫生体系	3	重度至极重度 COPD	Markov	5 年	4 种	BDP / FF / G	BUD / FF	CUA	直接医疗成本	②④⑤	5	TRIVERSYTI 研究
LIU ^[11]	中国	国家医保系统	1	中度至极重度 COPD	semi - Markov	30 年	12 种	BUD / GLY / FM	GLY / FM、UMEC / VI、GLY / IND、 TIO / OLO	CEA	直接医疗成本	①②④⑤	5	KRONOS 研究
NIGRIS ^[12]	英国	国家医保系统	1	中度至极重度 COPD	Markov	30 年	4 种	BUD / GLY / FM	GLY / FM、BUD / FM	CEA	直接医疗成本	①②③④⑥	3.5	ETHOS 研究
TRIGUEROS ^[13]	西班牙	国家医保系统	1	中度至重度 COPD	semi - Markov	终身	10 种	BUD / GLY / FM	GLY / FM、BUD / FM	CEA	直接医疗成本	①②③④⑥	3	ETHOS 临床试验
BALMACEDA ^[14]	智利	国家医保系统	12	中度至极重度 COPD	GALAXY COPD	25 年	-	FF / UMEC / VI	FF / VI、UMEC / VI、 FP / SAL + TIO	CEA	直接医疗成本	②④⑤	3	IMPACT 试验
PALY ^[15]	西班牙	国家医保系统	-	有急性加重风险的症 状性 COPD	GALAXY COPD	3 年	9 种	FF / UMEC / VI	FF / VI、UMEC / VI	CEA	直接医疗成本	①②③④⑤	3	IMPACT 试验
FENWICK ^[16]	英国	国家医保系统	12	有急性加重风险的症 状性 COPD	决策树 / Markov	终身	6 种	FF / UMEC / VI	BUD / FF	CEA	直接成本、间 接成本	①②③④⑤	3.5	FULFIL 试验
MARTIN ^[17]	英国	国家医保系统	-	有急性加重史、有症 状的 COPD	决策树 / Markov	35 年	6 种	FF / UMEC / VI	FF / VI、UMEC / VI	CEA	直接成本、间 接成本	①②③④⑤	3.5	IMPACT 试验
ISMAILA ^[18]	加拿大	国家医保系统	-	有急性加重史、有症 状的 COPD	GALAXY COPD	终身	-	FF / UMEC / VI	FF / VI、UMEC / VI	CEA	直接医疗成本	①②③④⑤	1.5	IMPACT 试验
KENDALL ^[19]	英国	国家医保系统	-	中度至极重度 COPD	GALAXY COPD	终身	-	FF / UMEC / VI	TIO	CEA	直接医疗成本	①②③④⑤	3.5	GSK 研究
HALPIN ^[20]	英国	国家医保系统	-	有急性加重史、有症 状的 COPD	GALAXY COPD	终身	3 种	FF / UMEC / VI	MITT	CEA	直接医疗成本	①②③④⑤	3.5	INTREPID 试验
SCHROEDER ^[21]	西班牙	国家医保系统	12	有急性加重史、有症 状的 COPD	GALAXY COPD	3 年	3 种	FF / UMEC / VI	BUD / FOR	CEA	直接医疗成本	①②③④⑤	3	FULFIL 试验
ZHOU ^[22]	中国	国家医保系统	6	中重度 COPD	Markov	14 年	4 种	FF / UMEC / VI	BUD / FOR	CEA	直接医疗成本	②④⑤	5	FULFIL 试验

模型^[10,12,22]、2 篇为 semi - Markov 模型^[11,13]、2 篇为决策树模型和 Markov 模型相结合^[16-17]的研究方式。semi - Markov 模型将急性加重纳入健康状态的定义,不仅结合 FEV₁ 占预测值的百分比所指示的气流限制严重程度来定义健康状态,还考虑到 Markov 模型的无记忆特征,即一个队列的未来进展仅依赖于成员当前的健康状态,在模型中引入了 2 种与急性加重相关的“隧道状态”,即中度急性加重和严重急性加重。LIU 等^[11]的研究中,semi - Markov 模型共有 12 种健康状态,包括 9 种与 FEV₁ 相关的健康状态,2 种与急性加重相关的健康状态和 1 种死亡状态。

研究时限有 3 年、5 年、14 年、25 年、30 年、35 年及终身,对成本和健康结局采用的贴现率设置在 1.5% ~ 5.0%。有 1 篇研究对半循环矫正分析方法进行了明确报告,并且对模型模拟或预测结果的准确性进行了验证,以使结果更贴合真实情况^[10]。

2.2.3 成本

所有文献均包括直接成本,含药品获取成本、按 COPD 严重程度分层的管理成本、中度和重度急性加重期的治疗成本。有 2 项研究^[16-17]基于社会角度还考虑了患者的间接成本,间接成本包括与急性加重相关的生产

力成本,由估计的急性加重天数乘以平均日工资确定。

已开展的多项吸入剂疗效与安全性评价的研究中显示不良反应发生率均低于 3%^[23],TRIVERSYTI 试验中国亚组的不良反应发生率低于 2.5%^[24],多在停药后消失,故孙慧等^[10]的研究中不考虑该部分的处置成本。其他研究中,均将不良事件(AE)相关的卫生保健资源利用也包括在模型中,每种治疗的 AE 发生率从临床数据中提取,主要的 AE 包括鼻咽炎、上呼吸道感染、确诊的肺炎、支气管炎和确诊的心血管不良事件。

2.2.4 健康产出

结局指标中,有 9 篇文献同时报告了 QALY 和 LY^[12-13,15-21],有 10 篇文献将急性加重次数纳入健康结局指标^[11-13,15-21]。因选择的药物经济学评价方法不同,健康产出的指标选择也会有所不同。参数来源基于已发表的临床试验数据及医疗系统公共数据。纳入研究的结论特征见表 2(CUA 为成本 - 效用分析,CEA 为成本 - 效果分析;OWSA 为单因素敏感性分析,PSA 为概率敏感性分析;dominant 为绝对优势)。

2.2.5 药物经济学评价

孙慧等^[10]基于中国卫生体系角度,对三联制剂 BDP / FF / G 和二联制剂 BUD / FF 治疗重度至极重度

表 2 纳入研究的结果特征

Tab. 2 Result characteristics of included studies

纳入研究	成本	健康结局	WTP	研究结果	不确定性分析	研究结论
孙慧 ^[10]	BDP / FF / G: 38 505. 07 元 BUD / FF: 45 935. 46 元	BDP / FF / G: 3. 09 QALY BUD / FF: 3. 08 QALY	242 928 元	ICER: - 743 039. 00 元 / QALY	OWSA, PSA	BDP / FF / G 更具经济性
LIU ^[11]	BUD / GLY / FM: 181 428. 78 元 LABA + LAMA: 170 550. 92	BUD / GLY / FM: 急性加重次数(中度 4. 01, 重度 0. 87), 7 QALY LABA + LAMA: 急性加重次数(中度 8. 42, 重度 2. 04), 6. 20 QALY	72 447 元	ICER: 13 685. 94 元 / QALY	情境分析、OWSA, PSA	BUD / GLY / FM 更具经济性
NIGRIS ^[12]	BUD / GLY / FM: 15 238. 09 英镑 GLY / FM: 12 971. 55 英镑 BUD / FM: 14 172. 23 英镑	BUD / GLY / FM: 急性加重次数 11. 02, 6. 53 QALY, 8. 91 LY GLY / FM: 急性加重次数 13. 48, 6. 31 QALY, 8. 64 LY BUD / FM: 急性加重次数 12. 88, 6. 04 QALY, 8. 36 LY	20 000 英镑	BUD / GLY / FM vs. GLY / FM, ICUR: 9 901 英镑 / QALY BUD / GLY / FM vs. BUD / FM, ICUR: 2 164 英镑 / QALY	PSA	BUD / GLY / FM 更具经济性
TRIGUEROS ^[13]	BUD / GLY / FM: 16 520. 45 欧元 GLY / FM: 16 044. 47 欧元 BUD / FM: 15 489. 48 欧元	BUD / GLY / FM: 急性加重次数 12. 80, 7. 55 QALY, 10. 32 LY GLY / FM: 急性加重次数 13. 36, 7. 41 QALY, 10. 14 LY BUD / FM: 急性加重次数 13. 23, 7. 32 QALY, 10. 06 LY	25 000 欧元	BUD / GLY / FM vs. GLY / FM, ICER: 2 733. 38 欧元 / LY, 3 461. 19 英镑 / QALY BUD / GLY / FM vs. BUD / FM, ICER: 4 111. 15 欧元 / LY, 4 545. 24 英镑 / QALY	情境分析、OWSA, PSA	BUD / GLY / FM 更具经济性
BALMACEDA ^[14]	FF / UMEC / VI vs. FF / VI: 68 384. 4 vs. 67 099. 5 美元 FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI: 66 892. 0 vs. 66 939. 5 美元 FF / UMEC / VI vs. FP / SAL + TIO: 68 520. 3 vs. 67 514. 6 美元	FF / UMEC / VI vs. FF / VI: 4. 690 vs. 4. 562 QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI: 4. 681 vs. 4. 562 QALY FF / UMEC / VI vs. FP / SAL + TIO: 4. 582 vs. 4. 562 QALY	12 872 ~ 38 616 美元	FF / UMEC / VI vs. FF / VI, ICER: 10 076 美元 / QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI, ICER: Dominant FF / UMEC / VI vs. FP / SAL + TIO, ICER: 50 288 美元 / QALY	OWSA, PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性。但与开放三联 FP / SAL + TIO 相比, FF / UMEC / VI 降价 10%, 在 3 GDPpc 门槛下被认为具有成本效益
PALY ^[15]	FF / UMEC / VI vs. FF / VI: 7 937 vs. 7 493 欧元 FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI: 7 472 vs. 7 923 欧元	FF / UMEC / VI vs. FF / VI: 急性加重次数 3. 648 vs. 4. 130, 2. 831 vs. 2. 821 LY, 2. 063 vs. 1. 999 QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI: 急性加重次数 3. 360 vs. 4. 130, 2. 829 vs. 2. 821 LY, 2. 053 vs. 1. 999 QALY	30 000 欧元	FF / UMEC / VI vs. FF / VI, ICER: 6 887 欧元 / QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI, ICER: Dominant	情境分析、OWSA, PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性
FENWICK ^[16]	FF / UMEC / VI: 26 416 英镑 BUD / FF: 25 860 英镑	FF / UMEC / VI: 急性加重次数 7. 216, 9. 094 LY, 6. 638 QALY BUD / FF: 急性加重次数 7. 238, 8. 561 LYs, 6. 132 QALY	20 000 英镑	ICERs: 1 042 英镑 / LY, 1 098 英镑 / QALY	情境分析、OWSA, PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性
MARTIN ^[17]	FF / UMEC / VI: 23 069 英镑 FF / VI: 21 941 英镑 UMEC / VI: 22 310 英镑	FF / UMEC / VI: 急性加重次数 7. 083, 8. 874 LY, 6. 564 QALY FF / VI: 急性加重次数 7. 177, 8. 577 LY, 6. 289 QALY UMEC / VI: 急性加重次数 7. 309, 8. 728 LY, 6. 446 QALY	20 000 英镑	FF / UMEC / VI vs. FF / VI, ICERs: 3 809 / LY, 4 104 / QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI, ICERs: 5 225 / LY, 6 418 / QALY	OWSA, 情境分析、PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性
ISMAILA ^[18]	FF / UMEC / VI vs. FF / VI: 67 137 vs. 64 533 加元 FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI: 66 411 vs. 64 644 欧元	FF / UMEC / VI vs. FF / VI: 急性加重次数 14. 152 6 vs. 14. 865 0, 9. 052 4 vs. 8. 913 6 LY, 5. 043 1 vs. 4. 906 0 QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI: 急性加重次数 13. 526 9 vs. 14. 867 1, 9. 025 8 vs. 8. 908 1 LY, 5. 035 2 vs. 4. 907 0 QALY	50 000 加元	FF / UMEC / VI vs. FF / VI, ICER: 18 989 / QALY FF / UMEC / VI vs. UMEC / VI, ICER: 13 776 / QALY	PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性
KENDALL ^[19]	FF / UMEC / VI: 13 710 英镑 TIO: 14 590 英镑	FF / UMEC / VI: 急性加重次数 10. 966, 9. 229 LY, 5. 127 QALY TIO: 急性加重次数 11. 084, 8. 836 LY, 4. 684 QALY	20 000 英镑	ICER: Dominant	情境分析、OWSA	FF / UMEC / VI 更具经济性
HALPIN ^[20]	FF / UMEC / VI: 13 031 英镑 MITT: 14 795 英镑	FF / UMEC / VI: 急性加重次数 11. 504, 9. 000 LY, 4. 382 QALY MITT: 急性加重次数 11. 567, 8. 825 LY, 4. 129 QALY	20 000 英镑	ICER: Dominant	情境分析、PSA	FF / UMEC / VI 吸入器比多吸入器三联更具经济性
SCHROEDER ^[21]	FF / UMEC / VI: 6 660 欧元 BUD / FOR: 6 591 欧元	FF / UMEC / VI: 急性加重次数 2. 432, 2. 841 LY, 2. 130 QALY BUD / FOR: 急性加重次数 3. 123, 2. 823 LY, 2. 023 QALY	30 000 欧元	ICER: 642 欧元 / QALY	OWSA, 情境分析、PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性
ZHOU ^[22]	FF / UMEC / VI: 199 765. 55 元 BUD / FOR: 173 030. 05 元	FF / UMEC / VI: 8. 54 QALY BUD / FOR: 7. 73 QALY	72 447 元	ICER: 33 006. 80 元 / QALY	OWSA, PSA	FF / UMEC / VI 更具经济性

COPD 进行药物经济学评价。结果 BDP / FF / G 不仅较 BUD / FF 减少了 7 430. 39 元, 还额外获得了 0. 01 QALY, ICUR 为 - 743 039. 00 元 / QALY, 表明 BDP / FF / G 以较低的成本带来较高的临床效用产出, 更具经济学优势。

有 3 项研究^[11 - 13]对三联制剂 BUD / GLY / FM 进行

了药物经济学评价, 其中 LIU 等^[11]基于中国医疗保健系统角度, 对 BUD / GLY / FM 和常见 LABA + LAMA 制剂如 GLY / FM、UMEC / VI、GLY / IND、TIO / OLO 进行了全面的经济学比较, 结果显示, 在中重度 COPD 患者整个生命周期中, BUD / GLY / FM 治疗导致的中度和重

度急性加重次数(分别为4.01次和0.87次)比LABA + LAMA组(分别为8.42次和2.04次)更少, ICER为13 685.94元/QALY, 低于保守的WTP, 即我国人均国内生产总值(GDPpc)的1倍(72 447.00元), 表明了BUD/GLY/FM较LABA + LAMA制剂改善了中重度COPD患者的预后, 且更具成本效果。DE NIGRIS等^[12]和TRIGUEROS等^[13]分别基于英国、西班牙医疗保健系统角度, 对BUD/GLY/FM和GLY/FM、BUD/FM进行了药物经济学评价, 结果表明, BUD/GLY/FM虽成本高于GLY/FM、BUD/FM, 但带来了较少的急性加重次数、较多的QALY和LY, 最终ICUR值均明显低于WTP值, 证明了BUD/GLY/FM较GLY/FM和BUD/FM更具成本效果。

FF/UMEC/VI的药物经济学评价研究(9项^[14-22])较另2个固定三联吸入制剂更多, 这与其上市时间较早有关。其中4项研究^[16-17, 19-20]从英国医疗保健系统角度进行了模型构建, 研究表明, 对于急性加重风险的症状性COPD患者, 使用FF/UMEC/VI较BUD/FF、FF/VI、UMEC/VI更具经济优势, 对中度至极重度COPD患者, 使用FF/UMEC/VI较TIO更具经济优势, 相比多吸入器三联治疗, FF/UMEC/VI单吸入器治疗有急性加重史的症状性COPD患者可改善健康结果并降低成本。2项研究^[15, 21]从西班牙医疗保健系统角度构建GALAXY COPD模型评价, 研究表明对于有急性加重风险的症状性COPD患者, 使用FF/UMEC/VI较FF/VI、UMEC/VI、BUD/FOR更具经济性。BALMACEDA等^[14]从智利医疗保健系统角度进行评价, 研究表明, 治疗中度至极重度COPD, FF/UMEC/VI与FF/VI、UMEC/VI相比具有成本效果, 但与开放三联FP/SAL + TIO相比, FF/UMEC/VI降价10%, 在3 GDPpc门槛下被认为具有成本效果。ISMAILA等^[18]从智利医疗保健系统角度进行评价, 得出结论与FF/VI或UMEC/VI相比, FF/UMEC/VI治疗可改善预后, 并且对于有症状性COPD且有加重史的患者是一种具有成本效果的治疗选择。ZHOU等^[22]在中国国情下, 模拟14年研究时限, FF/UMEC/VI组比BUD/FOR组多支付了26 735.50元的成本, 但获得了0.81额外的QALY, ICER为33 006.80元/QALY, 小于WTP 72 447元, 与BUD/FOR相比, FF/UMEC/VI更具成本效果。

2.2.6 纳入文献的质量评价

根据CHEERS 2022清单检查项进行纳入文献的质量评价, 所纳入的研究均为高质量(符合率75%~100%)。所有文献均报告了研究角度、方案设计、资源消耗和成本、贴现率、货币价格时间以及转换、参数来源、结果指标测量、不确定性分析、研究局限性等。纳入文献也存在不足之处: 1) 所有文献均未提及卫生经济分

析计划(HEAP), 以及读者的获取途径。当然目前HEAP在研究中并不常见, 这与尚未开发HEAP的标准化指南有关^[25]。最近的一项调查发现, 英国只有约30%的药物临床试验单位使用HEAP, 而且所采用的方法几乎均无一致性^[26]。2) 部分研究未进行异质性分析, 评估研究结果与亚组之间的关系^[10, 18-19, 21]。3) 部分研究未描述分布效应^[10, 12, 16, 18-22]。分布效应即描述个体间影响的分布情况及其为反映对优先人群影响所做的调整。揭示分布效应有助于卫生决策者在使用研究证据时更好地兼顾效率与公平性。4) 部分研究未描述用于分析或统计转换数据的方法、外推方法以及用于验证所使用模型的方法^[12, 18]。

3 讨论

3.1 药物经济学评价方法学特征

COPD急性加重是疾病自然病程中经常发生的一种与患者生存质量下降、健康状况恶化、工作能力丧失、肺功能下降、医疗费用增加、死亡风险增加等密切相关的临床事件, 也是卫生健康系统中疾病负担的主要来源^[27], 因此, 遴选能有效降低急性加重率的治疗方案至关重要^[10]。三联吸入制剂在改善中度至极重度COPD患者的肺功能、健康相关生活质量(HRQoL)和减少中重度急性加重的发生率方面, 已被证明比双联治疗更有效^[28]。

从现有研究来看, 近几年发表的文献, 更多通过构建经济学模型来评价治疗COPD新药的经济性, 而基于医院数据的研究更多的聚焦于不同组合制剂之间经济性的比较。文献多以COPD急性加重程度、FEV₁的值来划分健康状态构建经济学模型, 这也与实际的疾病进展分期较符合。

我国的3篇经济学评价文献设计WTP阈值时, 采用了1~3倍我国人均GDP值, 符合《中国药物经济学指南(2020版)》的要求。但我国经济发展不平衡, 各地区GDPpc差异较大, 3篇统计报告^[29-31]发现, 我国部分地区农村COPD的患病率、知晓率、治疗率和疾病负担均存在较大差异。采用地区居民人均可支配收入作为WTP阈值是一种新的尝试, 具体实施过程尚待商榷和验证。

成本-效果分析中健康产出指标包括LY、QALY、ICER, 但年龄、性别、民族、教育程度、医疗保险及自身健康状况等因素对健康产出指标存在显著影响, 采用不同的人群参数来源, 所得结果可能差距较大, 因此需选择合适的数据来源^[32]。本次纳入的研究主要来源于国外人群, 与我国人群的健康偏好有较大差异, 除孙慧等^[10]、LIU等^[11]、ZHOU等^[22]基于我国卫生体系对三联制剂进行了经济学评价外, 目前未见国内其他对于三联制剂经济性的评价, 可见, 国内对该领域药物经济

性方面的关注度较低,相关研究方法学还存在不足,需进一步探究和完善,获取中国人群的效用值,从而优化临床治疗方案,辅助医疗卫生决策,达到医疗控费目的。

3.2 药物经济学评价结果

纳入文献的对照措施主要为双联制剂,一项研究纳入了单支气管舒张制剂进行对比,这与在英国临床实践中,患者往往从单药治疗直接升级为三联治疗有关^[33]。文献评价结果基本证明了单吸入器三联制剂较LAMA、ICS + LABA、LABA + LAMA制剂更具经济性。两项研究^[14,20]关注了单吸入器三联制剂和多吸入器三联制剂的成本-效果分析。HALPIN等^[20]从英国医疗保障角度发现,在有急性加重史的症状性COPD患者整个生命周期内,FF/UMEC/VI相比多吸入器三联制剂改善健康结果并降低了成本。但BALMACEDA等^[14]从智利医疗保障角度得出了不同的结论,对于中度至极重度COPD患者,FF/UMEC/VI相比FP/SAL + TIO多吸入器三联制剂,不具经济学优势,但测算出FF/UMEC/VI降价10%可使ICER降至3 GDPpc以下,产生成本效果。后者是全球首个比较固定三联吸入制剂与另一种三联疗法的成本效果研究,假设所有吸入器以相同的方式工作,无论使用哪种装置,均不会因给药错误而丧失疗效,假设真实世界患者的依从性与临床试验中描述的患者相当。但在真实世界中,患者依从性分析往往会有所不同,考虑到了与使用单一吸入器相比,使用多个吸入器与较差的持久性和依从性相关,并且增加了吸入器严重使用错误的可能性^[34]。而较差的治疗依从性和不规范的吸入器使用操作会导致COPD患者的急性加重次数增多,产生更多住院和更高的医疗费用^[35]。COPD患者主要为老年群体,普遍合并较多基础疾病,且应用多种治疗药物。一项研究显示,同时应用5种以上药物可能导致较低的用药依从性,且会大幅增加用药差错^[36]。对于单吸入器与多吸入器三联制剂的经济学评价,我国尚未发表相关研究,期待更多学者关注这方面的经济性。

3.3 文献质量评价

本研究中采用CHEERS 2022量表对纳入文献质量进行评价,总体呈现高质量,报告较全面,但也存在一定不足。CHEERS量表从文章结构方面对评估质量进行分类,且每条条目都给出使用建议及例子,具有可操作性强的特点^[37]。但目前研究者对该量表的应用依然有限,建议我国今后的药物经济学研究按照标准规范的格式撰写,以提高经济学研究质量,加强其透明性和科学可信性^[38]。

3.4 本研究的局限性

本研究所纳入的药物经济学评价文献,使用的研究模型、循环周期、研究时限、贴现率及WTP阈值存在

差异,因此难以定量汇总分析,故采用描述性分析进行系统评价。此外,现有的国内药物经济学文献缺乏三联吸入制剂之间的经济学评价,因此不同三联疗法的药物经济性优劣尚不清楚,有待今后进一步研究。

本研究对目前已发表的固定三联吸入制剂治疗急性加重风险性COPD患者的经济性评价进行了梳理分析,纳入的经济学评价质量较高,且在多个国家的研究中表明具有经济优势。但纳入研究受不同国家卫生体系、医疗保障制度及国情限制,不能完全反映在我国实际情况,期待我国更多的应用CHEERS 2022量表规范报告研究结果的高质量药物经济学评价,为相关决策者提供参考。

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,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [2] MEGHJI J, MORTIMER K, AGUSTI A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions[J]. Lancet,2021,397(10277):928-940.
- [3] MATHERS CD, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.
- [4] 何雯青,王佳佳,谢洋,等. 慢性阻塞性肺疾病疾病负担测评方法概述[J]. 中国卫生经济,2024,43(2):58-61.
- [5] 罗海燕,江兵,刘沙. 单吸入器三联疗法治疗慢性阻塞性肺疾病的Meta分析[J]. 中国药业,2021,30(11):85-91.
- [6] 胡涵硕,王卓,刘晓东. 慢性阻塞性肺疾病临床新型三联治疗药物研究现况与进展[J]. 中国新药与临床杂志,2024,43(2):127-132.
- [7] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations[J]. Value Health, 2022, 25(1):3-9.
- [8] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force[J]. Value Health,2022,25(1):10-31.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement[J]. J Med Econ,2013,16(6):713-719.
- [10] 孙慧,钱海燕. 三联制剂治疗慢性阻塞性肺疾病的药物经济学评价[J]. 实用药物与临床,2023,26(7):609-614.
- [11] LIU J, HE X, WU J. Economic Evaluation of Triple Therapy with Budesonide / Glycopyrrolate / Formoterol Fumarate for the Treatment of Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China Using a Semi-Markov Model[J].

- Appl Health Econ Health Policy, 2022, 20(5): 743 – 755.
- [12] DE NIGRIS E, TREHARNE C, BRIGHTON N, et al. Cost – Effectiveness of Triple Therapy with Budesonide / Glycopyrronium / Formoterol Fumarate Dihydrate versus Dual Therapies in Moderate – to – Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: United Kingdom Analysis Using the ETHOS Study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2987 – 3000.
- [13] TRIGUEROS JA, GARIN N, BALOIRA A, et al. Cost – Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Budesonide / Glycopyrronium / Formoterol Fumarate versus Dual Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2905 – 2917.
- [14] BALMACEDA C, ESPINOZA MA, ABBOTT T, et al. Cost – effectiveness analysis: fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol for the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease from the perspective of the Chilean public health system [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2022, 22(5): 743 – 751.
- [15] PALY VF, VALLEJO – APARICIO LA, MARTIN A, et al. Cost – Effectiveness of Once – Daily Single – Inhaler COPD Triple Therapy in Spain: IMPACT Trial [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 3097 – 3109.
- [16] FENWICK E, MARTIN A, SCHROEDER M, et al. Cost – effectiveness analysis of a single – inhaler triple therapy for COPD in the UK[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(1): 480.
- [17] MARTIN A, SHAH D, NDIRANGU K, et al. Is single – inhaler triple therapy for COPD cost – effective in the UK? The IMPACT trial[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(1): 333.
- [18] ISMAILA AS, RISEBROUGH N, SCHROEDER M, et al. Cost – Effectiveness Of Once – Daily Single – Inhaler Triple Therapy In COPD: The IMPACT Trial [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14: 2681 – 2695.
- [19] KENDALL R, MARTIN AA, SHAH D, et al. Cost – Effectiveness of Single – Inhaler Triple Therapy (FF/ UMEC/ VI) versus Tiotropium Monotherapy in Patients with Symptomatic Moderate – to – Very Severe COPD in the UK[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 1815 – 1825.
- [20] HALPIN D, KENDALL R, SHUKLA S, et al. Cost – Effectiveness of Single – versus Multiple – Inhaler Triple Therapy in a UK COPD Population: The INTREPID Trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2745 – 2755.
- [21] SCHROEDER M, BENJAMIN N, ATIENZA L, et al. Cost – Effectiveness Analysis of a Once – Daily Single – Inhaler Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using the FULFIL Trial: A Spanish Perspective [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 1621 – 1632.
- [22] ZHOU Y, LONG E, XU Q, et al. Cost – Effectiveness Analysis of Triple Combination Preparations in the Treatment of Moderate – to – Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Front Public Health, 2021, 9: 713258.
- [23] SINGH D, CORRADI M, SPINOLA M, et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 2917 – 2928.
- [24] ZHENG J, BALDI S, ZHAO L, et al. Efficacy and safety of single – inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long – acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 90.
- [25] 陶立元, 甘 戈, 刘 珏. 卫生经济学评价报告标准 2022 解读[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(4): 667 – 672.
- [26] DRITSAKI M, GRAY A, PETROU S, et al. Current UK Practices on Health Economics Analysis Plans (HEAPs): Are We Using Heaps of Them? [J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(2): 253 – 257.
- [27] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132 – 149.
- [28] LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, et al. Once – Daily Single – Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD[J]. N Engl J Med, 2018, 378(18): 1671 – 1680.
- [29] 刘 岚, 王旭明, 李锦波, 等. 云南省农村三个民族慢性阻塞性肺疾病的患病、知晓、治疗率和疾病负担[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(3): 351 – 356.
- [30] 刘 岚, 王旭明, 莫 怡, 等. 云南省农村慢性阻塞性肺疾病患者疾病负担及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(12): 1555 – 1559.
- [31] 姜培安, 余加席, 张 雷, 等. 农村慢性阻塞性肺疾病患者疾病负担研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 14(11): 1129 – 1131.
- [32] 伍红艳, 刘国恩, 官海静. 健康效用评价的影响因素分析[J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1450 – 1453.
- [33] LANE DC, STEMKOWSKI S, STANFORD RH, et al. Initiation of Triple Therapy with Multiple Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis of Treatment Patterns from a U. S. Retrospective Database Study[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2018, 24(11): 1165 – 1172.
- [34] SULKU J, BRÖMS K, HÖGMAN M, et al. Critical inhaler technique errors in Swedish patients with COPD: a cross – sectional study analysing video – recorded demonstrations[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2021, 31(1): 5.
- [35] KOCKS J, CHRYSTYN H, VAN DER PALEN J, et al. Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2018, 28(1): 43.
- [36] COLLABORATORS GDAI. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204 – 1222.
- [37] 张诗雨, 马爱霞, 李洪超, 等. 药物经济学文献质量评价工具再评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 844 – 850.
- [38] 刘旭婷, 高胜男, 齐 冉, 等. 艾曲泊帕治疗原发免疫性血小板减少症的药物经济学系统评价[J]. 世界临床药物, 2023, 44(8): 825 – 831.

(收稿日期: 2024 – 02 – 16; 修回日期: 2024 – 11 – 19)