布地奈德2种吸入给药方案用于轻度哮喘的药物经济学评价Δ

饶文晨[1*]，宋晓兵[2#]（1.联勤保障部队第九〇〇医院仓山院区呼吸科，福州 350004；2.赣州市第五人民医院质控科，江西 赣州 341099）

中图分类号 R956 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）01-0078-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.15

摘 要 目的 从我国卫生体系角度出发，评价轻度哮喘患者按需吸入布地奈德/福莫特罗与布地奈德维持治疗联合按需吸入特布他林（以下简称“布地奈德维持治疗”）的经济性。**方法** 基于一项国际多中心随机对照临床研究（SYGMA 2研究）建立轻度哮喘Markov模型，模拟时限为60年，循环周期为1周。成本仅纳入直接医疗成本，效用值来自SYGMA 2研究中五水平欧洲五维健康量表数据和文献数据。测算轻度哮喘患者上述2种吸入治疗方案的总成本和总产出，贴现率为5%，并采用敏感性分析评价基础研究结果的稳健性。**结果** 按需吸入布地奈德/福莫特罗方案与布地奈德维持治疗方案的总成本分别为25 884、45 822元，效用值分别为30.51、30.50质量调整生命年，前者为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果显示，药品（特布他林、布地奈德/福莫特罗）的价格和平均每天吸入次数是主要影响参数，但对基础分析结果影响不大。概率敏感性分析结果显示，按需吸入布地奈德/福莫特罗方案具有经济性的概率为100%。**结论** 与布地奈德维持治疗方案相比，轻度哮喘患者使用按需吸入布地奈德/福莫特罗方案更具有经济性。

关键词 轻度哮喘；布地奈德；福莫特罗；特布他林；药物经济学评价；按需用药；维持治疗

Pharmacoeconomic evaluation of 2 kinds of inhalation schemes of budesonide for mild asthma

RAO Wenchen[1], SONG Xiaobing[2] (1. Dept. of Respiratory, Cangshan Branch, the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Fuzhou 350004, China; 2. Dept. of Quality Management, Ganzhou Fifth People's Hospital, Jiangxi Ganzhou 341099, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the cost-utility of as-needed inhaled budesonide/formoterol versus budesonide maintenance therapy combined with as-needed inhaled terbutaline (hereinafter referred to as budesonide maintenance therapy) in patients with mild asthma from the perspective of the Chinese health service system. **METHODS** A Markov model of mild asthma was established based on an international multicenter randomized controlled clinical study (SYGMA 2 study); the model cycle was one week, and the model had a whole horizon of 60 years. The cost only included direct medical cost, and utility value was derived from the data of EuroQol 5-Dimension 5-Level in the SYGMA 2 study and published literature. The total cost and total output of the above two inhalation therapies for patients with mild asthma were calculated, with discount rate of 5%. The stability of the model was evaluated by sensitivity analysis. **RESULTS** The total cost of as-needed inhaled budesonide/formoterol and budesonide maintenance therapy were 25 884 yuan and 45 822 yuan, respectively, and the effectiveness were 30.51 quality-adjusted life years (QALYs) and 30.50 QALYs, respectively. The former scheme was an absolute advantage. One-way sensitivity analyses showed that the price of drug (terbutaline and budesonide/formoterol) and average number of inhalations per day were the main influencing parameters, but they had little influence on the results of basic analysis. Probabilistic sensitivity analysis showed that the probability of as-needed budesonide/formoterol being cost-effective was 100%. **CONCLUSIONS** Compared with budesonide maintenance therapy, as-needed inhalation of budesonide/formoterol in mild asthma patients is more cost-effective.

KEYWORDS mild asthma; budesonide; formoterol; terbutaline; pharmacoeconomic evaluation; as-needed; maintenance therapy

支气管哮喘（以下简称为“哮喘”）是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病，临床表现为反复发作的喘息、气急，伴或不伴胸闷或咳嗽等症状，同时伴有气道高反应性和可变的气流受限，且随着病程延长可导致气道结构改变，即气道重塑[1]。哮喘是最常见的慢

Δ**基金项目** 江西省卫生健康委科技计划项目（No.202212321）

＊**第一作者** 主治医师。研究方向：哮喘。E-mail：18046059922@163.com

＃**通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：药物经济学。E-mail：s371211233@126.com

性疾病之一，在全球发病率逐年上升，对患者和政府医疗卫生的经济负担带来较大影响。有研究显示，我国14岁以上人群的哮喘患病率为1.24%，新诊断的哮喘患者占26%[2]。另有研究显示，我国20岁及以上人群的哮喘患病率为4.2%，其中26.2%的哮喘患者已经存在气流受限，而轻度哮喘患者占哮喘总人群的75%以上，其中30%～40%都可能有严重的急性发作[3]。为了有效控制症状并降低急性发作风险，轻度哮喘的早期干预非常重要。

我国《支气管哮喘防治指南（2020年版）》推荐，吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroid，ICS）可以作为哮喘患者每日常规用药，而在轻度哮喘患者中可采用ICS+福莫特罗按需给药[1]。SYGMA 2研究是一项国际多中心的随机对照研究，该研究结果表明，成人和青少年轻度哮喘患者按需吸入ICS布地奈德和长效β_2受体激动剂福莫特罗能够有效缓解症状和预防哮喘的急性发作，且该效果优于采用布地奈德维持治疗联合按需吸入β_2受体激动剂特布他林（以下简称为“布地奈德维持治疗”）[4－5]。笔者基于SYGMA 2研究，从我国卫生体系角度出发，评价了轻度哮喘患者按需吸入布地奈德/福莫特罗方案对比布地奈德维持治疗方案的经济性，旨在为临床合理用药提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　模型结构

本研究参考文献[6]方法建立轻度哮喘的Markov模型，即设为无急性发作、急性发作和死亡3种疾病状态（图1）。其中急性发作仅考虑哮喘严重发作，即需要全身性糖皮质激素治疗至少3 d；或因哮喘而需要去急诊科就诊并行全身性糖皮质激素治疗；或住院治疗[7]。假设急性发作患者下一个周期直接进入无急性发作状态或死亡状态；模型中全部患者初始均为无急性发作状态。纳入的人群与SYGMA 2研究相同，即年龄大于12岁的轻度哮喘患者，平均年龄41岁。SYGMA 2研究中患者哮喘发作治疗时间平均为6 d[4]，为了更好地反映病情和终身转归情况，模型中的周期设置为1周，研究时限设置为60年。

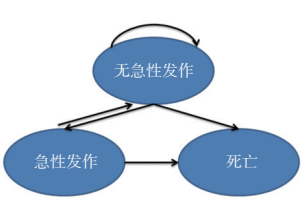


图1　轻度哮喘的Markov模型结构

1.2　临床数据来源

临床数据来自SYGMA 2研究。该研究共纳入4 215例患者，其中按需吸入布地奈德/福莫特罗组患者的用药剂量为布地奈德200 μg/福莫特罗6 μg；布地奈德维持治疗组患者为布地奈德200 μg×2次，另按需吸入特布他林0.5 mg。该研究的主要结局指标为哮喘年重度急性发作率，两组患者的发作率分别为0.11和0.12（相对危险度为0.97）。按需吸入布地奈德/福莫特罗组患者在哮喘急性发作时，采用全身性糖皮质激素治疗、急诊就诊并行全身性糖皮激素治疗和住院治疗的比例分别为81.9%、10.2%和7.9%；布地奈德维持治疗组则分别为78.4%、15.2%和6.4%。本研究假定模型中无急性发作状态的死亡概率为自然死亡率[8]；急性发作状态的死亡除了自然死亡外，还包括哮喘严重发作导致的死亡，其概率来自文献[6，9－10]（表1）。根据公式$P=1-e^{-rt}$把相关年概率转换为模型中1周的概率[11]。

表1　与哮喘严重发作相关的年死亡率（%）

年龄/岁	全身性糖皮质激素治疗的年死亡率	急诊就诊并行全身性糖皮激素治疗的年死亡率	住院治疗的年死亡率
12～16	0.04	0.27	0.14
17～44	0.05	0.32	0.20
45～54	0.32	2.06	0.76
55～64	0.32	2.06	2.14
65～100	0.32	2.06	4.54

1.3　成本和效用

本研究从卫生体系角度出发，因此模型中仅考虑直接医疗成本，主要包括药品费用和哮喘严重发作的治疗成本。轻度哮喘患者的吸入药物一般不良反应发生较少且轻微，对模型总成本的影响较小，因此模型中未纳入不良反应成本。根据SYGMA 2研究，按需吸入布地奈德/福莫特罗组患者平均每天吸入布地奈德/福莫特罗（200 μg/6 μg）0.52次。目前国内上市布地奈德/福莫特罗的规格主要为160 μg/4.5 μg和320 μg/9 μg，因此模型中假设按需吸入布地奈德/福莫特罗组患者平均每天吸入布地奈德/福莫特罗（320 μg/9 μg）0.35次。SYGMA 2研究中布地奈德维持治疗组患者每天吸入布地奈德200 μg，特布他林（0.4 mg）平均每天吸入0.49次。全身性糖皮质激素治疗假设为采用泼尼松片口服，平均用量为单日剂量45 mg/d乘以SYGMA 2研究中的平均治疗天数（6 d）。成本参数见表2。

表2　轻度哮喘模型中的成本参数

成本参数	基线值/元	取值范围/元		参考依据
		最小值	最大值	
布地奈德福莫特罗粉吸入剂（320 μg∶9 μg×60吸）价格	296.73	237.38	356.08	药智网（https://www.yaozh.com/）2022年4月数据
布地奈德气雾剂（100 μg×200喷）价格	49.00	39.20	58.80	药智网（https://www.yaozh.com/）2022年4月数据
硫酸特布他林雾化吸入用溶液（2 mL∶5 mg×1支）价格	4.76	3.81	5.71	药智网（https://www.yaozh.com/）2022年4月数据
泼尼松片（5 mg×100片）价格	3.62	2.90	4.34	药智网（https://www.yaozh.com/）2022年4月数据
哮喘严重发作住院治疗价格（单次）	11 208.00	8 966.40	13 449.60	文献[12]

本研究设定每个疾病状态的效用值从0到1，即从死亡到完全健康。无急性发作状态的效用值主要参考SYGMA 2研究中使用五水平欧洲五维健康量表（EQ-5D-5L）收集的数据，即0.867。假设哮喘严重发作时会对效用产生影响，不同的严重程度对效用的影响也会有差异，因此根据文献设定在哮喘严重发作时，全身性糖皮质激素、急诊就诊并行全身性糖皮质激素治疗和住院治疗的效用值分别为－0.1、－0.15和－0.2[6,13]。

1.4 评估指标

采用TreeAge Pro 2020软件建立Markov模型并进行统计分析，主要产出指标为总成本和质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）。根据《中国药物经济学评价指南（2020）》建议，如果干预方案相比对照方案成本更低而产出更高，则干预方案为绝对优势方案，反之为绝对劣势方案；如果两个方案的产出相同或无临床意义上的差异时，采用最小成本分析；如果干预方案相比对照方案成本更高且产出也更高，则计算两方案之间的增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。模型中成本和效用的贴现率设为5%[14]。

1.5 敏感性分析

为考察基础分析结果的稳健性，本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来评价模型中参数变化对结果的影响。模型中的参数均进行单因素敏感性分析，取值范围基于所参考文献中的95%置信区间或基础值上下浮动20%来确定，结果以旋风图展示。为避免贴现率对结果的影响，进行单因素敏感性分析时将贴现率设定为0～8%[14]。在概率敏感性分析中，本研究将成本采用gamma分布、效用值采用beta分布，通过设定这些分布后，进行1 000次迭代的二阶蒙特卡洛模拟，最终运行10 000次抽样，结果以成本-效果散点图展示。

2 结果

2.1 基础分析结果

按需吸入布地奈德/福莫特罗组方案和布地奈德维持治疗组方案的总成本分别为25 884、45 822元，效用值分别为30.51、30.50 QALYs，前者的总成本更低、效用值更高，是绝对优势方案。另外，两组方案长期的增量效用绝对值非常接近于0，故按照最小成本分析的方式来汇报结果，即按需吸入布地奈德/福莫特罗组方案相比布地奈德维持治疗组方案减少了19 938元，详见表3。

表3 基础分析结果

治疗方案	成本/元	效用/QALYs	增量成本/元	增量效用/QALYs	ICER/（元/QALY）
按需吸入布地奈德/福莫特罗	25 884	30.51	－19 938	0.01	－1 993 800
布地奈德维持治疗	45 822	30.50			

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果 单因素敏感性分析的旋风图如图2所示。由图2可知，药品（特布他林、布地奈德/福莫特罗）的价格和平均每天吸入次数是主要影响参数，但所有参数均在一定范围内变化，对基础分析结果影响不大。

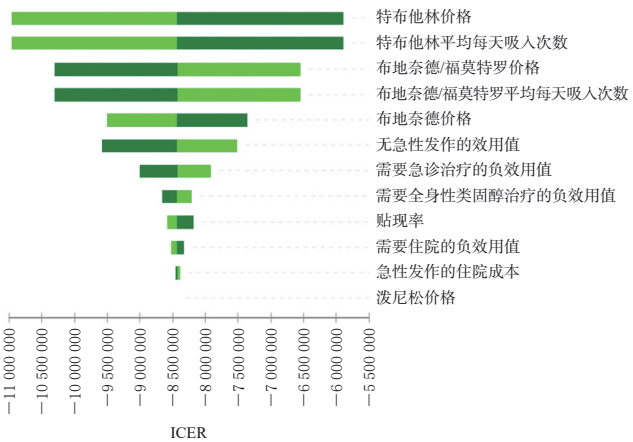


图2 单因素敏感性分析的旋风图

2.2.2 概率敏感性分析结果 成本-效果散点图如图3所示。由图3可知，概率敏感性分析中所有的散点均是增量成本为负值、增量效果为正值，说明10 000次蒙特卡洛模拟的结果并没有改变基础分析结果，基础分析结果是稳健的；按需吸入布地奈德/福莫特罗组方案具有成本-效果的概率为100%。

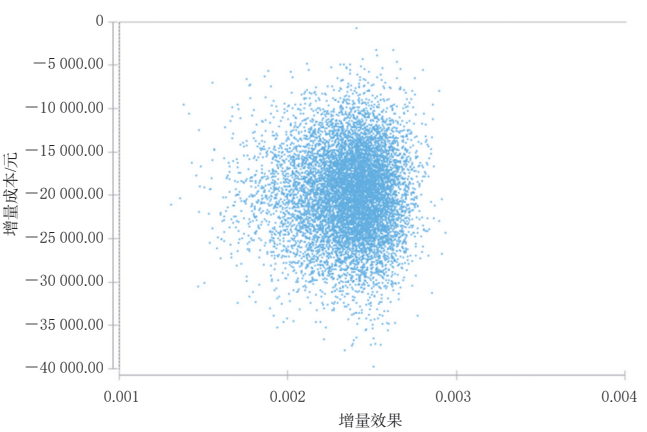


图3 成本-效果散点图

3 讨论

本研究首次评估了中国轻度哮喘人群按需吸入布地奈德/福莫特罗与布地奈德维持治疗的经济性，结果表明，从我国卫生体系角度出发，与布地奈德维持治疗方案相比，轻度哮喘患者按需吸入布地奈德/福莫特罗治疗方案的总成本更低、效用值更高，是绝对优势方案。因为2种方案的长期效用值非常接近，故本研究采用最小成本分析法进行比较，结果仍然是按需吸入布地奈德/福莫特罗方案更经济。单因素敏感性分析和概率敏感性分析结果均验证了基础分析结果的稳健性。本研究结果可以为临床医师的治疗决策、患者的选药抉择和国家医保部门的政策制定提供参考依据。

目前国外有2项研究[6,15]评价了轻度哮喘患者按需吸入布地奈德/福莫特罗的经济性。这2项研究的结果跟本研究一致，即按需吸入布地奈德/福莫特罗的终身总成本更低、总产出更高。Fitzgerald等[6]从英国医疗保健付款人的角度出发进行研究，发现与常规低剂量布地奈德维持治疗方案相比，按需使用布地奈德/福莫特罗是治疗轻度哮喘的一种更加经济的选择。按需吸入布地奈德/福莫特罗和布地奈德维持治疗2种方案的效用值分别为18.880、18.879 QALYs，总成本分别为1 317.83、1 610.82英镑。Sadatsafavi等[15]从加拿大公共医疗保健系统角度进行研究，得到了相同的结果——按需吸入布地奈德/福莫特罗和布地奈德维持治疗2种方案的效用值分别为20.136、20.135 QALYs，总成本分别为28 346、35 890美元。不同国家的国情、医疗情况、药品成本等不一样，因此不同国家的经济性研究结果不能通用，故有必要开展基于中国人群的相关经济性研究。本研究与Fitzgerald等和Sadatsafavi等的经济性研究结果一致，但效用值有一定的区别，这可能是因为Fitzgerald等采用的是3.5%的贴现率，Sadatsafavi等采用的是3%的贴现率，而本研究采用的是《中国药物经济学评价指南（2020年版）》推荐的5%贴现率进行贴现[14]。

本研究尚存在一定的局限性。首先，模型中很多参数来自SYGMA 2研究，故临床研究本身存在的局限性均可能影响模型结果。但SYGMA 2研究是目前关于轻度哮喘患者按需吸入布地奈德/福莫特罗方案对比布地奈德维持治疗方案的最佳循证证据来源，并且是设计良好的多中心随机对照研究，参数的准确性相对于其他研究更为可靠。其次，模型中的效用值来自国外人群，与中国人群可能会存在一定的差异，但这同样是笔者目前能找到的较为合适的数据。虽然存在上述局限，但敏感性分析结果说明模型参数对结果的影响非常小，不太可能会改变基础分析结果。总体而言，本研究能够反映轻度哮喘患者不同治疗方案长期的临床结果和费用负担，对临床医师、患者和决策者具有参考价值。

综上所述，与布地奈德维持治疗方案相比，轻度哮喘患者按需吸入布地奈德/福莫特罗更具有经济性。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南：2020年版[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(12)：1023-1048.

[2] LIN J T，WANG W Y，CHEN P，et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China：the CARE study [J]. Respir Med，2018，137：48-54.

[3] HUANG K W，YANG T，XU J Y，et al. Prevalence，risk factors，and management of asthma in China：a national cross-sectional study[J]. Lancet，2019，394（10196）：407-418.

[4] BATEMAN E D，REDDEL H K，O'BYRNE P M，et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma[J]. N Engl J Med，2018，378(20)：1877-1887.

[5] O'BYRNE P M，FITZGERALD J M，Bateman E D，et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma[J].N Engl J Med，2018，378(20)：1865-1876.

[6] FITZGERALD J M，ARNETORP S，SMARE C，et al. The cost-effectiveness of as-needed budesonide/formoterol versus low-dose inhaled corticosteroid maintenance therapy in patients with mild asthma in the UK[J]. Respir Med，2020，171：106079.

[7] REDDEL H K，TAYLOR D R，BATEMAN E D，et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement：asthma control and exacerbations：standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice[J]. Am J Respir Crit Care Med，2009，180(1)：59-99.

[8] 国务院人口普查办公室，国家统计局人口和就业统计司. 中国2010年人口普查资料[EB/OL]. [2022-04-06]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm.

[9] WATSON L，TURK F，JAMES P，et al. Factors associated with mortality after an asthma admission：a national United Kingdom database analysis[J]. Respir Med，2007，101(8)：1659-1664.

[10] ROBERTS N J，LEWSEY J D，GILLIES M，et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland：a retrospective cohort study from 1981 to 2009[J]. Respir Med，2013，107(8)：1172-1177.

[11] 孙利华. 药物经济学[M]. 4版. 北京：中国医药科技出版社，2019：121-127.

[12] 谢华，陈萍，张志远，等. 施行规范化管理10年单中心住院支气管哮喘患者调查结果分析[J]. 中华结核和呼吸杂志，2019，42(3)：179-184.

[13] LLOYD A，PRICE D，BROWN R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK[J]. Prim Care Respir J，2007，16(1)：22-27.

[14] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京：中国市场出版社，2020：27-28，44-45.

[15] SADATSAFAVI M，FITZGERALD J M，O'BYRNE P M，et al. The cost-effectiveness of as-needed budesonide-formoterol versus low-dose inhaled corticosteroid maintenance therapy in patients with mild asthma in Canada[J]. Allergy Asthma Clin Immunol，2021，17(1)：108.

（收稿日期：2022-06-13　修回日期：2022-12-18）

（编辑：胡晓霖）