

沙库巴曲缬沙坦快速技术评估

栾曾惠^{1,2}, 张亚同², 赵紫楠², 胡欣^{2*}

(1. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 北京医院 国家老年医学中心 药学部 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室, 北京 100730)

【摘要】目的:通过对沙库巴曲缬沙坦进行快速卫生技术评估, 评价沙库巴曲缬沙坦有效性、安全性和经济性, 为临床用药决策者更好地了解现有的循证医学证据。**方法:**系统检索 PubMed、Embase、CochraneLibrary、CNKI、万方、维普等数据库和 HTA 相关网站, 由 2 位研究者独立地根据纳入排除标准进行文章筛选、质量评价及数据提取, 并对数据结果进行分析。**结果:**共纳入 0 篇 HTA 报告, 3 篇系统评价和 4 篇经济学评价。沙库巴曲缬沙坦能明显降低全因死亡率、缩短心衰患者住院时间, 延长再住院时间间隔, 安全性较高。**结论:**沙库巴曲缬沙坦具有良好的有效性和安全性, 具有经济性。

【关键词】沙库巴曲缬沙坦; 有效性; 安全性; 经济性; 卫生技术评估

【中图分类号】 R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0050-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.011

Efficacy, safety and economy of sacubitril/valsartan: a rapid health technology assessment

LUAN Zeng-hui^{1,2}, ZHANG Ya-tong², ZHAO Zi-nan², HU Xin^{2*}

(1. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy, safety and economy of sacubitril/valsartan, and provide current evidence-based medical evidence to clinical decision-makers. **Methods:** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and HTA websites were searched. Two researchers independently conducted article screening, quality evaluation and data extraction based on the inclusion/exclusion criteria, and analyzed the data in the literature. **Results:** None HTA reports, 3 systematic reviews and 4 economic evaluations were included. Compare with placebo, sacubitril/valsartan significantly reduced all-cause mortality, shortened hospitalization time of patients with heart failure, and prolonged the interval of hospitalization, with high safety. **Conclusion:** Sacubitril/valsartan has good effectiveness, safety and cost-effectiveness.

【Key words】 sacubitril/valsartan; efficacy; safety; economy; rapid HTA

慢性心力衰竭是在慢性心脏疾病基础上逐渐出现心衰的症状和体征, 作为心脏疾病中的慢性疾病, 主要由于心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等任何原因引起的心肌损伤, 造成心肌结构和功能的变化, 最后导致心室泵血或充盈功能低下。由于其具有较高的发病率和死亡率, 是当今最严重

的心血管疾病之一。目前, 全球有近 2 600 万心力衰竭患者^[1], 其中中国至少有 450 万^[2]。10 多年来, 对于治疗慢性心力衰竭的药物研究几乎无进展。而双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 沙库巴曲缬沙坦目前通过临床试验证实其对该疾病具有明显治疗作用, 成为针对慢性心力衰竭的最新

[收稿日期] 2017-09-13

[作者简介] 栾曾惠, 女, 在读研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133637; E-mail: maryluan@126.com

[通讯作者] *胡欣, 男, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85133636; E-mail: Huxingbjyy@126.com

突破性药物。

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 指对包括药品在内卫生技术的内容,效果和(或)影响的系统性评价,是对卫生干预措施或卫生技术的社会、经济、组织和伦理问题的多学科交叉评价,主要目的是为政策决策提供建议^[3]。快速评估作为一种快速决策工具,通过简化卫生技术评估、系统评价方法和流程,快速评估药物的有效性、安全性和经济性。由于该方法具有快速可行的特点,日益被关注并用于决策制定(如新药遴选)^[4]。作为新进入市场的沙库巴曲缬沙坦,对其进行 HTA 能够帮助临床和决策者更好地了解它现有的安全性、有效性及经济性证据。

1 资料和方法

1.1 资料

沙库巴曲或沙库巴曲缬沙坦交联复合制剂有效性和安全性评价的 HTA 报告和 meta 分析及各个国家有关沙库巴曲或沙库巴曲缬沙坦与对照药物的药物经济学评价。纳入标准:①研究对象为心力衰竭患者和高血压患者。②干预组为沙库巴曲或沙库巴曲缬沙坦交联复合制剂,剂量和治疗时间不限,对照组为安慰剂或 ACEI 或 ARB 药物。③主要有效性指标为心衰患者全因死亡率,次要指标为心衰患者住院时间变化、血压变化等;主要安全性指标包括低血压、肾功能异常、高钾血症等。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 系统检索 PubMed、Embase 以及 Cochrane Library 等英文文献数据库;中国知网、万方、维普等国内文献数据库,以“LCZ696”、“sacubitril/valsartan”和“沙库巴曲”、“沙库巴曲缬沙坦”为检索词进行检索。在线检索卫生技术评估国际 (HTAi) (<http://www.htai.org>)、国际技术评估协会 (ISTAHC) (<http://www.istahc.org>)、国际卫生技术评估网络 (INAHTA) (<http://www.inahta.org>)、美国卫生保健与质量研究局 (AHRQ) (<http://www.ahrq.gov>)、加拿大药物卫生技术局 (CADTH) (<http://www.cadth.ca>)、澳大利亚健康和福利研究院 (AIHW) (<http://www.aihw.gov.au>)、英国国家卓越研究所 (NICE) (<http://www.nice.org.uk>) 等各大卫生技术评估网站。系统评价 meta 分析检索时间为建库至 2017 年 8 月

31 日,HTA 报告检索时间为 2017 年 9 月 1 日。

1.2.2 文献筛选和质量评价 由 2 名研究员对检索的文献进行筛选,并提取纳入文献的相关数据。我们对纳入的系统评价 meta 分析及经济学评价进行文献的质量评价。评价方式根据“a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR)”量表^[5]进行评价;对经济学研究采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 量表^[6]评价其质量。提取数据内容根据提前设计的数据表中的项目进行提取,提取内容包括研究的基线特征、样本数量、干预措施与对照措施、相关有效性和安全性结局指标及结论。经济学评价还包括研究视角、研究模型、模拟时间等信息。若两名研究者在筛选文献、质量评价及提取数据时出现分歧,则与第三位研究者共同做出决定。

1.2.3 证据合成与分析 根据获取的 HTA 报告及系统评价、经济学研究结果进行评价和分析。在结果描述时主要总结文献的研究目的、研究方法、主要研究结果及研究结论。若此次卫生技术评估无法覆盖本次研究目的,则考虑进一步进行系统评价及经济学研究。

2 结果

2.1 文献检索结果

对数据库检索共纳入 873 篇文献,排除重复和阅读标题和摘要进行初筛,初步筛得文献 499 篇。进一步获取全文进行复筛,最终纳入 HTA 报告 0 篇,系统评价和 meta 分析 3 篇,经济学评价 4 篇。文献流程图见图 1,纳入的文献及评价见表 1。

2.2 有效性指标

2.2.1 死亡率 2 篇 meta 分析对心衰患者全因死亡率进行评价,其中 1 篇 meta 分析将沙库巴曲缬沙坦与常规血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、醛固酮抑制剂 (ARA) 直接肾素抑制剂 (DRI) 以及 ACEI 和 ARB 两药联用的治疗效果进行网络 meta 分析^[7]。分析指出沙库巴曲缬沙坦与安慰剂相比,可明显降低全因死亡率。另 1 篇分析指出沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比全因死亡率明显降低。

2.2.2 心衰住院治疗 2 篇 meta 分析对心衰患者住院治疗时间进行评价,其中 1 篇网络 meta 分析指出,与 ACEI、ARB、DRI、ARA、安慰剂等多种药物

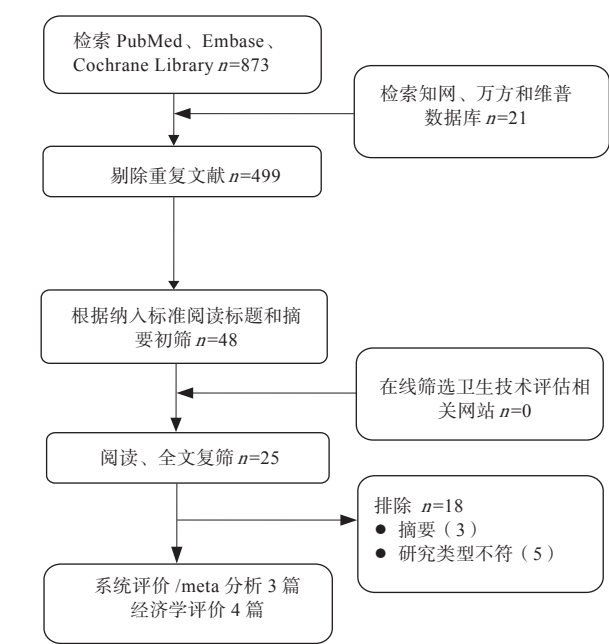


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入系统评价/meta 分析研究特征

研究者 时间	人群	研究数	总例数	干预组	对照组
Xie ^[7] 2015	心力衰竭患者	21	69 229	沙库巴曲	ARB、ACEI 等多种药物
Solomon ^[8] 2016	心力衰竭患者	3	14 542	沙库巴曲	依那普利
Zhao ^[9] 2016	心力衰竭患者	5	3 816	沙库巴曲	缬沙坦、奥美沙坦

相比，沙库巴曲缬沙坦能显著缩短心衰患者住院时间。另 1 篇 meta 分析指出，沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比，可明显缩短患者住院治疗时间，2 篇评价结果显著且一致。此外，有 RCT 研究显示^[10]，给予沙库巴曲治疗的心衰患者，在出院后再住院的间隔时间平均可延长 30 d。

2.2.3 高血压 有一篇 meta 分析针对沙库巴曲与缬沙坦对高血压患者降压效果进行评估。评估结果显示^[9]，与 ARB 相比，沙库巴曲更能有效降低收缩压和舒张压及 24 h 动态收缩压和舒张压，且高剂

量组降压效果高于低剂量组，但分析结果存在较高异质性。并且相关的 RCT 研究显示^[11]：与 ARB 相比，沙库巴曲缬沙坦可明显增加尿钠排泄，并能明显降低动脉血压，且夜间血压降低幅度高于日间血压。

2.3 安全性

沙库巴曲缬沙坦的不良反应主要为低血压、肾功能异常、高钾血症。但 3 篇 meta 分析中皆指出，与对照组药物相比相关不良反应的发生率较低，因不良反应而退出试验的患者数目少于 ARB 组。可见，沙库巴曲缬沙坦安全性较高，不良反应的发生率偏低。

2.4 经济学评价

美国、荷兰的研究者对沙库巴曲缬沙坦进行经济学评价，详见表 2。大部分经济学评价模型为 Markov 模型，研究角度包括社会、医保支付方、医疗部门等方面。4 篇经济学评价均显示沙库巴曲缬沙坦能延长心衰患者生命质量年，并且给出支付意愿阈值。其中一篇经济学评价结果显示，随着患者心衰病情严重程度增加，沙库巴曲缬沙坦平均升高每 0.1QALY 所需要的价格也会相应升高，美国的经济评价显示，10 年的增量成本将会达到 \$91 424，但增量成本效果比没有达到但无现接近美国意愿支付阈值。

虽然沙库巴曲缬沙坦在增量成本效果比未达到意愿支付阈值，具有经济性，但与对照药物相比，沙库巴曲缬沙坦价格明显偏高。荷兰的一篇评价中显示，若沙库巴曲缬沙坦药品价格低于依那普利，才具有明显的成本效用优势。可见，与传统 ACEI 药物相比，沙库巴曲缬沙坦定价较高，这将不利于在患者间进行长期推广使用。

3 讨论

根据本次评估的系统评价结果，沙库巴曲缬沙坦与传统 ACEI、ARB 药物相比，能有效减少心衰

表 2 纳入经济学研究的基本特征

研究者时间	国家	视角	模型	时间范围	患者人群	干预措施	对照措施
King ^[12] 2016	美国	-	Markov	40 年	心衰患者	沙库巴曲缬沙坦	依那普利
Ramos ^[13] 2017	荷兰	社会	UK model	40 年	心衰患者	沙库巴曲缬沙坦	依那普利
Sandhu ^[14] 2016	美国	社会	Markov	Lifetime	心衰患者	沙库巴曲缬沙坦	赖诺普利
Pol ^[15] 2017	荷兰	医疗保健支付者	Markov	30 年	心衰患者	沙库巴曲缬沙坦	依那普利

患者全因死亡率,缩短患者住院时间,延长患者在就诊时间间隔。此外,与缬沙坦相比,沙库巴曲在血压控制上更为有效,夜间血压降低幅度高于日间血压。低血压、肾功能异常、高钾血症是沙库巴曲缬沙坦常见不良反应,临床试验的 meta 分析发现,这些不良反应的发生率及因不良反应使患者退出试验的人数均低于对照组药物,可见,其安全性较高,这对于老年患者高发的心衰疾病的治疗更具有安全性。

纳入的经济学研究中,对心衰患者使用沙库巴曲缬沙坦的增量成本效果比均小于本国意愿支付阈值,但与依那普利相比,并不具有明显的成本优势。这与该药物的定价较高有关,降低该药物的定价将更有利于临床从经济学考虑为患者使用沙库巴曲缬沙坦。此外,本次评价未发现中国发表的经济评价,应考虑进行在中国沙库巴曲缬沙坦的药物经济学研究。

本次研究具有一定的局限性,纳入 meta 分析中 RCT 试验数目较少,相关经济学评价也只有美国和荷兰进行研究,这与该药物目前已完成的临床试验数目较少有关。随着临床试验的不断增多,未来有条件仍需系统检索随机对照研究进行系统回顾和 meta 分析。

综上,根据本研究的评估,沙库巴曲缬沙坦能有效降低心衰患者全因死亡率、患者住院时间,并且安全性较高,而应用于临床的经济性需取决于患者的经济水平。

【参考文献】

- [1] Ambrosy A P, Fonarow G C, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 1123-1133.
- [2] 姜红,葛均波.心力衰竭流行病学特点[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*, 2010, 2(1): 1-5.
- [3] WHO. Health technology assessment[OL/EB].(2017-03-21) [2017-09-03].http://www.who.int/medical_devices/assessment/en/.
- [4] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1-4.
- [5] Shea B J, Grimshaw J M, Wells G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007(7):10.
- [6] Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force [J]. *Value Health*, 2013, 16(2): 231-250.
- [7] Xie W, Zheng F, Song X, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016(205):65-71.
- [8] Solomon S D, Claggett B, McMurray J J, et al. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(10): 1238-1243.
- [9] Zhao Y, Yu H, Zhao X, et al. The Effects of LCZ696 in Patients with Hypertension Compared with Angiotensin Receptor Blockers [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(5): 447-457.
- [10] Desai A S, Claggett B L, Packer M, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3): 241-248.
- [11] Ruilope L M, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study [J]. *The Lancet*, 2010, 375(9722): 1255-1266.
- [12] King J, Bress A, Bellows B. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Patients Who Have Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(8): 606-607.
- [13] Ramos I C, Versteegh M M, de Boer R A, et al. Cost-Effectiveness of the Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan for Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in the Netherlands: A Country Adaptation Analysis Under the Former and Current Dutch Pharmacoeconomic Guidelines [DB/OL]. (2017-04-25)[2017-09-30].[http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30261-9/fulltext](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30261-9/fulltext).
- [14] Sandhu A T, Ollendorf D A, Chapman R H, et al. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(10): 681-689.
- [15] Van der Pol S, Degener F, Postma M J, et al. An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands [J]. *Value Health*, 2017, 20(3): 388-396.