

# 地塞米松联合利妥昔单抗一线治疗成人慢性原发性免疫性血小板减少症的经济性评价<sup>Δ</sup>

王樱澄<sup>1,2\*</sup>, 芮明军<sup>1,2</sup>, 商叶<sup>1,2</sup>, 马爱霞<sup>1,2#</sup>(1.中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2.中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956;R593.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3013-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.12



**摘要** 目的:评价地塞米松(DXM)联合利妥昔单抗(RTX)一线治疗成人慢性原发性免疫性血小板减少症(ITP)的经济性。方法:从我国医疗卫生体系角度出发,以单用DXM方案为对照,构建八状态Markov模型,模型周期为4周,时限为20年,评价DXM联合RTX方案治疗成人慢性ITP的成本-效用,临床疗效、效用值参数来自已发表的文献,成本参数来自米内网、各地卫生健康委以及医保局官网;通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析来考察模型及参数来源的不确定性。结果:DXM+RTX方案的平均治疗费用为51 064美元,DXM方案的平均治疗费用为50 455美元;与单用DXM相比,DXM+RTX方案可以让每位患者平均多获得0.14个质量调整生命年(QALYs),增量成本-效果比(ICER)为4 356美元/QALY,低于2020年我国人均国内生产总值(GDP)这一意愿支付阈值。在单因素敏感性分析中,药品费用是对结果影响最大的参数;在概率敏感性分析中,当支付阈值为1~3倍2020年我国人均GDP时,DXM+RTX方案具有经济性的概率为57.5%~61.0%;情境分析结果表明,DXM+RTX方案可能具有明显的长期获益,效用值对结论的影响较小。结论:DXM+RTX相比单用DXM一线治疗成人慢性ITP具有经济性,但是结果具有一定的不确定性。

**关键词** 药物经济学评价;原发性免疫性血小板减少症;利妥昔单抗;地塞米松;一线治疗

研究[J].时珍国医国药,2018,29(11):2680-2683.

[7] 刘芷,贾英,赵旭,等.五味子的UPLC指纹图谱研究[J].中草药,2014,45(11):1631-1633.

[8] 郭丽,杨志杰,于晓涛,等.南、北五味子药材的HPLC指纹图谱建立及化学模式识别分析[J].中国药房,2020,31(18):2224-2229.

[9] 高慧,张爽,高雁,等.生熟五味子在补益方中补肾作用比较[J].中国现代医学杂志,2016,26(12):21-24.

[10] 王馨雅,高慧,王晓婷,等.五味子不同炮制品对大鼠肾虚的改善作用研究[J].现代药物与临床,2018,33(1):10-14.

[11] 李伟,宋永贵,刘匡一,等. UHPLC-QTOF/MS~E与代谢组学技术对北五味子炮制前后化学成分迁移研究[J].药学学报,2016,51(9):1445-1450.

[12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:489,1477.

[13] 山东省食品药品监督管理局.山东省中药饮片炮制规范:上册[S].济南:山东科学技术出版社,2012:88-90.

[14] 安徽省药品监督管理局.安徽省中药饮片炮制规范:2019年版[M].合肥:安徽科学技术出版社,2019:46-47.

[15] 徐妍,杨华蕊,杨永寿,等.中药指纹图谱研究现状及展望[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(76):91-94.

[16] 贺友安,胡辉,严玲,等.穿心莲配方颗粒的质量标准及指纹图谱研究[J].中国药房,2018,29(21):2925-2930.

[17] 卢森华,甘洋紫,唐莲,等. HPLC特征指纹图谱结合化学计量学评价不同寄主来源的桑寄生药材质量[J].中国药房,2020,31(7):794-799.

[18] 康念欣,袁炎炎,张潇,等.酒黄连HPLC特征图谱的建立及聚类分析和主成分分析[J].世界科学技术(中医药现代化),2020,22(8):2790-2798.

[19] 许金华,苏联麟,王巧晗,等. HPLC法测定五味子不同炮制品中柠檬酸、L-苹果酸和5-羟甲基糠醛的含量[J].西北药学杂志,2017,32(5):548-551.

[20] 王梅,王越欣,武英茹,等. 5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况[J].药物评价研究,2020,43(11):2319-2327.

[21] 张晓荣,傅志丰.食品中5-羟甲基糠醛的控制方法研究进展[J].食品安全导刊,2019(32):18-19.

[22] 王馨雅.酒五味子“入补药熟用”研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.

Δ基金项目:江苏省研究生科研与实践创新计划项目(No. SJCX20\_0219)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:suisui1909@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:aixiama73@126.com

(收稿日期:2021-07-12 修回日期:2021-11-05)

(编辑:陈宏)

# Economic Evaluation of Dexamethasone Combined with Rituximab for the First-line Treatment of Chronic Primary Immune Thrombocytopenia in Adults

WANG Yingcheng<sup>1,2</sup>, RUI Mingjun<sup>1,2</sup>, SHANG Ye<sup>1,2</sup>, MA Aixia<sup>1,2</sup> (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Center for Pharmacoeconomic Evaluation Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the economy performance of dexamethasone (DXM) combined with rituximab (RTX) for the first-line treatment of chronic primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. **METHODS:** From the perspective of China's medical and health system, Markov model for eight states was constructed with a period of 4 weeks and a time limit of 20 years, using DXM regimen as control. The cost-utility of DXM+RTX regimen for the treatment of chronic ITP in adults were evaluated. The parameters of clinical efficacy and utility value were derived from own published literature; cost parameters were from the MENET website and the official websites of local health committees and medical insurance bureaus; one-way sensitivity analysis, probability sensitivity analysis and scenario analysis were performed to observe the uncertainty of model and data source. **RESULTS:** The average cost of DXM+RTX regimen was 51 064 dollars and that of DXM regimen was 50 455 dollars. Compared with DXM regimen, DXM+RTX regimen yielded an additional 0.14 QALYs for each patient; the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 4 356 dollars/QALY, and was lower than the willingness-to-pay threshold of China's per capita gross domestic product (GDP) in 2020. In the one-way sensitivity analysis, the cost of drugs was the main driver in the model. Probability sensitivity analysis demonstrated that DXM+RTX regimen had 57.5%-61.0% probability of being cost-effective at a willingness-to-pay threshold of 1-3 times per capita GDP in 2020. The results of scenario analysis showed that DXM+RTX regimen would have obvious long-term benefits, and the utility value had little impact on the conclusion. **CONCLUSIONS:** DXM + RTX is more economical than DXM in the treatment of chronic ITP in adults, but the results have the uncertainty.

**KEYWORDS** Pharmacoeconomic evaluation; Primary immune thrombocytopenia; Rituximab; Dexamethasone; First-line treatment

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,主要特征为不明原因的外周血小板计数减少,发病原因多与血小板抗体有关<sup>[1]</sup>。ITP患者大多没有明显的临床症状,但是血小板计数越低,其外伤出血或自发性出血的风险越高<sup>[2]</sup>。ITP在儿童中多起病急骤,而在成人中则通常呈慢性发作。目前,关于ITP的系统流行病学调查研究多集中于欧美地区,且尚无确切结果,我国也缺乏该病的流行病学数据。一项美国的研究采用回顾性队列设计分析了2010—2016年两个私人医疗保健索赔数据库的数据,结果显示,成人ITP的年发病率约为6.1/10万,且0~4岁儿童和65岁以上老年人群的发病率相对较高,女性发病率明显高于男性<sup>[3]</sup>。ITP患者的死亡风险约为普通人群的1.5倍<sup>[4]</sup>,同时由于血小板的下降和对出血的恐惧,患者的生活质量也明显受损<sup>[5]</sup>。此外,由于高昂的治疗成本,ITP也给患者和社会带来了一定的经济负担。法国的一项研究报告了57例ITP患者在2005—2006年的疾病负担,所有入组患者的年均费用为7 293欧元,其中病情严重者的年均费用可高达26 581欧元<sup>[6]</sup>。美国的一项研究利用全国住院患者数据库对2006—2012年ITP住院患者的费用进行了统计,结果显示,患者年均治疗费用可达16 594美元,其中用于脾切除术和败血症治疗的花费较高<sup>[7]</sup>。另一项发表于2016年的美国研究也显示,在患者新诊断为ITP的12个月

内,医疗花费可达21 290美元<sup>[8]</sup>。

ITP的治疗主要针对正处于出血状态或有中、重度出血风险的患者,治疗方案以药物治疗为主。目前,有关ITP的药物治疗分为一线、二线和三线治疗,患者因治疗失败或出现不可耐受的不良反应后会转向下一线治疗。一、二线治疗方案包括使用糖皮质激素、利妥昔单抗(rituximab, RTX),或采用脾切除术治疗;三线用药主要包括维A酸联合达那唑和地西他滨等<sup>[9]</sup>。Gudbrandsdottir等<sup>[10]</sup>的研究表明,地塞米松(dexamethasone, DXM)联合RTX一线治疗ITP的疗效较好。虽然目前RTX用于ITP治疗在我国尚属于超适应证用药,但《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)》明确推荐可将其用于成人慢性ITP的治疗<sup>[9]</sup>;美国血液学会(American Society of Hematology, ASH)有关ITP诊断与治疗的指南也推荐将糖皮质激素联合RTX用于成人慢性ITP的一线治疗<sup>[10]</sup>。由于目前尚未见国内有关ITP一线治疗方案的卫生技术评估结果,故本研究从中国医疗卫生体系角度出发,对DXM联合RTX一线治疗成人慢性ITP的经济性进行了评价,以期对相关决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标人群与对照选择

本研究的目标人群为新诊断的成人慢性ITP患者,即血小板计数 $<25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,或血小板计数 $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$

并伴有出血症状;纳入标准与 Gudbrandsdottir 等<sup>[9]</sup>报道的Ⅲ期临床试验一致,所有患者按相应治疗路径(图1)接受治疗:对照组患者接受DXM治疗,用法用量为每日40 mg,连续使用4 d,间隔3 d,以4周为1个周期,最多治疗6个周期。干预组患者在此基础上联用RTX,用法用量为375 mg/m<sup>2</sup>,每周1次,共治疗4周。两组患者若一线治疗失败(血小板计数没有得到有效控制或仍有出血症状),转而进行脾切除术治疗,若手术治疗后复发可接受地西他滨3.5 mg/m<sup>2</sup>治疗,每天1次,以3 d为1个周期,共治疗3个周期,每个周期之间间隔4周。

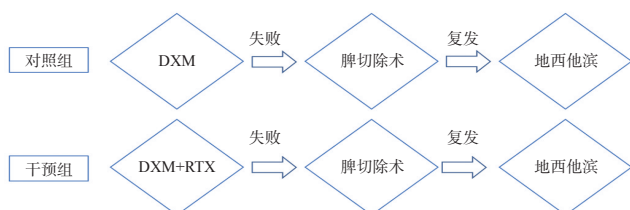


图1 成人慢性ITP的治疗路径

Fig 1 Treatment pathways of chronic ITP in adults

### 1.2 模型设计

采用Markov模型模拟患者的治疗过程。本研究设置模型循环周期与DXM的用药周期一致,即4周。考虑到Gudbrandsdottir等<sup>[9]</sup>研究纳入的患者主要是60岁左右的中老年人,根据2019年中国60岁人群预期寿命(21.06年)<sup>[11]</sup>,本研究设定模型时限为20年,约为终身时限。结局指标选用的是质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)。模型一共包括8个状态,即新诊断ITP、药物治疗后缓解、药物治疗后复发(脾切除术)、手术治疗后缓解、手术治疗后复发(地西他滨)、地西他滨治疗后缓解、观察以及死亡,Markov模型示意图见图2。由图2可见,患者经治疗缓解后则停留在缓解状态,无缓解则转而进行下一步治疗;若患者接受地西他滨治疗后再复发则进入观察状态,此时患者面临较高的出血风险。

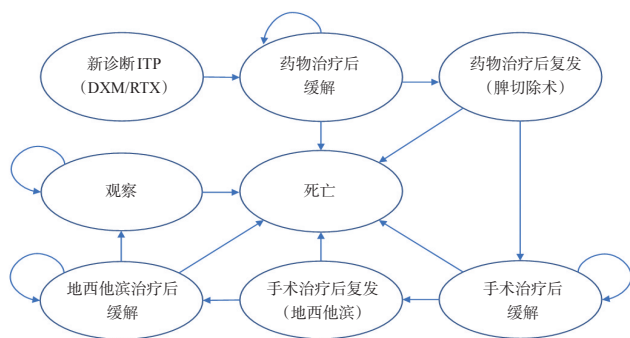


图2 ITP患者的Markov模型示意图

Fig 2 Schematic diagram of Markov model of ITP patients

### 1.3 参数来源

1.3.1 临床效果 模型中涉及的效果参数主要包括缓解率和复发率,均来源于对应的临床试验。RTX+DXM

与DXM治疗后的缓解率及缓解后复发患者的生存曲线来源于Gudbrandsdottir等<sup>[9]</sup>报道的Ⅲ期临床试验数据。由于患者在不同时间点的复发率并不相同,本研究使用标准参数拟合法对采用RTX+DXM或DXM治疗后复发患者的生存曲线进行拟合,通过计算在不同周期下随时间变化的复发率来计算转移概率。脾切除术治疗后患者的平均缓解率和缓解后复发患者的生存曲线来源于Wang等<sup>[12]</sup>在我国开展的单中心临床试验。地西他滨治疗后患者的缓解率来源于Zhou等<sup>[13]</sup>在我国开展的一项多中心前瞻性临床试验。考虑到Markov模型的无记忆性,故为了避免模型过于复杂,本研究使用恒定的转移概率即指数函数拟合的方式对后续治疗后复发患者的生存曲线进行拟合。此外,由于上述临床研究中公布的严重不良反应比例较低(1%~2%),故不良反应的发生未包括在本研究模型的计算中。

对于两组经一线治疗后复发患者的KM曲线,本研究采用参数分布进行拟合,备选的参数分布有指数分布、weibull分布、log-logistics分布、log-normal分布、gompertz分布、广义gamma分布等。本研究首先使用Engauge Digitizer 12.0软件在复发患者的生存曲线上取点,然后使用R 3.6.0软件对其进行重构,最后再根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)和视觉检验的结果选择最优拟合分布。结果显示,log-normal的AIC和BIC值最小,是DXM+RTX组生存曲线的最优分布。对于DXM组生存曲线,虽然gompertz是最优分布,但是由于gompertz在计算时会产生逻辑错误,因此本研究选用拟合优度仅次于gompertz分布且与之相近的log-normal分布。考虑到Markov模型的无记忆性,为避免模型过于复杂,本研究统一采用指数分布对两组患者经后续治疗(包括脾切除术和地西他滨治疗)后复发的生存曲线进行拟合外推。生存曲线最优分布选择及参数取值见表1。

表1 生存曲线最优分布选择及参数取值

Tab 1 Selection of optimal distribution and parameter values of survival curve

生存曲线	最优分布	$\lambda / \mu$	$\gamma / \delta$
DXM	log-normal	2.08	2.10
DXM+RTX	log-normal	2.82	2.18
脾切除术	指数分布	-5.57	
地西他滨	指数分布	-3.27	

1.3.2 死亡率 本模型中采用的死亡率包括全因死亡率和伴有出血风险的死亡率,只有观察状态和复发状态中采用伴有出血风险的死亡率,其余状态中的死亡率均采用全因死亡率。全因死亡率来自2019年中国人群的寿命表<sup>[14]</sup>;伴有出血风险的死亡率根据流行病学调查结果,假设其是全因死亡率的1.5倍<sup>[15]</sup>。

1.3.3 成本 成本的确认需要根据所选择的研究角度

尽可能包括所有应包括的内容,如直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本和隐性成本等。本研究是从中国医疗卫生体系角度出发进行分析,因此主要考虑直接医疗成本。成本数据主要来源于米内网(www.menet.com.cn)、各地卫生健康委以及医保局官网资料中的医疗服务项目价格。治疗药物采用2021年的挂网价格,对于进入带量采购以及专利药谈判的药品使用的是经过谈判后的价格。根据《中国药物经济学评价指南(2020)》,成本和效用的贴现率采用5%<sup>[16]</sup>。Markov模型成本参数的基础值和分布情况详见表2。

表2 Markov模型输入参数设置

Tab 2 Input parameter setting of Markov model

参数	基础值	上限值	下限值	分布( $\alpha, \beta$ )	来源
缓解率,%					
DXM+RTX	58.00			恒定	[9]
RTX	37.00			恒定	[9]
脾切除术	82.60			恒定	[12]
地西他滨	51.11			恒定	[13]
成本,美元					
药品成本(周期成本)					
DXM	631.64	3.80	5 516.82	gamma(0.20,3 131.417)	米内网
RTX	3 860.28	3 592.56	8 599.20	gamma(9.14,422.57)	米内网
地西他滨	1 732.00	85.54	2 490.00	gamma(7.97,217.23)	米内网
其他成本(周期成本)					
脾切除术	288.46	221.76	327.87	gamma(113.57,2.54)	医保数据
药品管理	1.40	1.12	1.68	gamma(3.24,0.43)	医保数据
效用值					
治疗后缓解状态	0.84	0.78	0.86	beta(1.98,0.38)	[17]
需治疗/复发状态	0.79	0.74	0.84	beta(2.49,0.66)	[18]
观察状态	0.54	0.27	1	beta(8.47,7.22)	[19]
贴现率,%	5				[16]

注:1美元=6.403 7元(2021年11月);需治疗/复发状态包括新诊断ITP、药物治疗后复发和手术治疗后复发;治疗后缓解状态包括药物治疗后缓解、手术治疗后缓解和地西他滨治疗后缓解

Note: 1 dollar=6.403 7 yuan (Nov. 2021); the treatment/recurrence status includes newly diagnosed ITP, recurrence after drug treatment and recurrence after surgical treatment; the remission status after treatment includes remission after drug treatment, remission after surgical treatment and remission after decitabine treatment

1.3.4 效用值 模型中所有状态的效用可分为3类,需治疗/复发状态、治疗后缓解状态和观察状态。由于我国并没有ITP患者相关的效用研究,因此本研究采用的是国外人群的效用值。对于需治疗/复发状态、治疗后缓解状态的效用值,本研究采用的是来自两个国际多中心、随机、安慰剂对照的罗米司亭(romiplostim)治疗成人ITP的Ⅲ期临床试验中的欧洲五维健康量表(EQ-5D)数据,并基于美国人群的积分体系计算得到<sup>[17]</sup>。对于观察状态的患者,本研究参考了一项英国有关罗米司亭治疗成人ITP的药物经济学研究,该研究中使用的观察状态效用值来源于有中风史的血管患者的效用值(因为其与观察状态的ITP患者同样具有高出血风险)<sup>[18-19]</sup>。Markov模型效用值的基础值和分布情况详见表2。

## 1.4 敏感性分析

药物经济学评价结果具有不确定性,可能来源于参数不确定性和模型不确定性等,因此需综合敏感性分析的结果才能得出可靠的结论。本研究首先进行了单因素敏感性分析,考察单个变量对结果的影响情况。对于有明确范围来源的参数选取其最大值和最小值;对于没有最大、最小值的参数则选取其95%置信区间;若都无法获得,则选用基础值上下浮动20%作为上下限。本研究还进行了概率敏感性分析,使用5 000次迭代的蒙特卡罗模拟方法对模型中多个参数同时进行变动,以查看参数对模型结果造成的影响。除此之外,为了探索方法学以及模型结构的不确定性,本研究还测试了几种情境下的分析结果。情境1:由于成人ITP是慢性疾病,研究时限会对结果造成较大的影响,因此将研究时限从20年变为10、5、1年分别计算最后的结果。情境2:将效用值改为加拿大的一项免疫球蛋白治疗ITP经济学评价中所使用的效用值,并观察最后结果的变化。该研究设定需要治疗、治疗后缓解、治疗后复发等状态的效用值相同,均为0.80;观察状态的效用值为0.76<sup>[20]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 基础分析结果

由Markov模型计算得到两种方案的成本-效用分析结果如表3所示。DXM+RTX方案的平均治疗费用为51 064美元,DXM方案的平均治疗费用为50 455美元。与单用DXM相比,DXM+RTX可以让每位患者平均多获得0.14 QALYs,ICER值为4 356美元/QALY,低于1~3倍2020年我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP, 11 313~33 940美元,下文同)这一意愿支付阈值。分析结果表明,DXM+RTX方案治疗成人慢性ITP有更好的临床效果,且ICER值小于1倍我国人均GDP,表明DXM+RTX方案具有经济性。

表3 两种方案治疗成人慢性ITP的成本-效用分析结果

Tab 3 Results of cost-utility analysis of two regimens for the treatment of chronic ITP in adults

治疗方案	成本,美元	效用, QALYs	增量成本,美元	增量效用, QALYs	增量成本-效果比(ICER),美元/QALY
DXM	50 455	9.69			
DXM+RTX	51 064	9.83	609	0.14	4 356

### 2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析 单因素敏感性分析结果旋风图见图3。由图3可见,对结果影响较大的两个参数是DXM费用和地西他滨费用。DXM的成本范围较宽,对结果造成较大影响,是因为DXM存在口服和静脉注射两种给药方式,其中注射剂的价格较高,如果患者使用的是DXM注射剂,DXM+RTX的疗法可能不具有经济性。

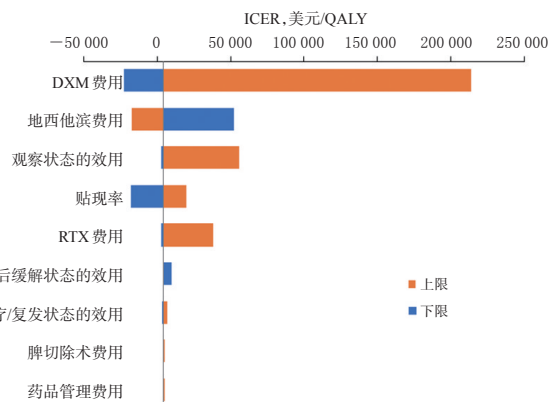


图3 单因素敏感性分析结果旋风图

Fig 3 Tornado diagram for the results of one-way sensitivity analysis

2.2.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析结果以成本-效果可接受曲线呈现,详见图4。由图4可以看出,DXM+RTX疗法更具有经济性,且随着意愿支付阈值的增加,DXM+RTX方案具有经济性的概率也略有上升。当阈值为1倍人均GDP(11 313美元/QALY)时,DXM+RTX方案有57.5%的概率具有经济性;当阈值为2倍人均GDP(22 627美元/QALY)时,DXM+RTX方案有59.1%的概率具有经济性;当阈值达到3倍人均GDP(33 940美元/QALY)时,DXM+RTX方案有61.0%的概率具有经济性。总体来看,DXM+RTX方案具有经济性的概率更高。

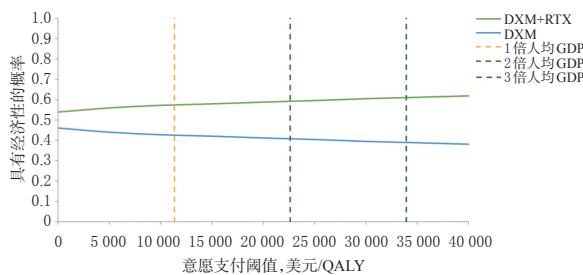


图4 两种方案治疗成人慢性ITP的成本-效果可接受曲线

Fig 4 Cost-effectiveness acceptability curves of two regimens in the treatment of chronic ITP in adults

2.2.3 情境分析结果 情境1:当研究时限缩短至10年时,ICER值为62 100美元/QALY;缩短至5年时,ICER值为181 054美元/QALY;缩短至1年时,ICER值为871 382美元/QALY,即随着研究时限的缩短,ICER值大幅度增加,DXM+RTX方案明显不具有经济性。由此可见,DXM+RTX方案治疗成人慢性ITP可能具有明显的长期获益。情境2:使用加拿大研究的效用值后<sup>[20]</sup>,ICER值达到10 755美元/QALY,表明联用方案仍具有经济性,效用值对结论的影响较小。两种方案治疗成人慢性ITP的情境分析结果见表4。

表4 两种方案治疗成人慢性ITP的情境分析结果

Tab 4 Results of scenario analysis for two regimens in the treatment of chronic ITP in adults

情境	治疗方案	成本, 美元	效用, QALYs	增量成本, 美元	增量效用, QALYs	ICER, 美元/QALY	
情境1	研究时限为1年	DXM	239	0.80			
		DXM+RTX	7 829	0.81	7 589	0.01	871 382
	研究时限为5年	DXM	4 748	3.65			
		DXM+RTX	11 406	3.69	6 658	0.04	181 054
	研究时限为10年	DXM	17 769	6.34			
		DXM+RTX	22 348	6.42	4 579	0.07	62 100
情境2	DXM	50 455	9.78				
	DXM+RTX	51 064	9.83	609	0.06	10 755	

### 3 讨论

患者在ITP发病前期无明显症状,只能通过检测血小板计数来发现;但在疾病后期,随着血小板计数的进一步下降,患者容易出现皮肤黏膜出血、严重内脏出血、致命性颅内出血等。目前,ITP患者的治疗仍面临巨大的挑战,需要引起临床重视。RTX在我国虽未被获批用于治疗成人ITP,但在ASH有关ITP的诊断与治疗指南中,明确了糖皮质激素联合RTX一线治疗成人ITP的疗效<sup>[9-11]</sup>,同时已有临床试验证实了DXM+RTX治疗成人慢性ITP的有效性和安全性,但尚未见我国学者对上述方案治疗成人慢性ITP的经济性进行探讨,故本研究从我国医疗卫生体系角度出发,对DXM+RTX和单用DXM治疗成人慢性ITP进行了成本-效用分析。

在基础分析中,DXM+RTX方案可使患者获得更多的QALYs,同时也增加了治疗成本,但ICER值低于1倍我国人均GDP,因此DXM+RTX方案具有明显的经济性。不过本研究结果存在一定的不确定性,尤其是药品费用对结果的影响较大。此外,由于模型中用到的效用数据来自国外人群,因此上述经济性结果是否适用于我国人群也存在一定的不确定性。因此,本研究建议因ITP导致日常生活和生命质量受到严重损害,或出血风险较高的患者可以结合临床实际考虑使用DXM+RTX方案。

本研究也存在一些不足的地方:(1)在效用值的选取上,本研究未收集到来自我国人群的效用数据,并且忽略了治疗过程中不良反应对效用值的影响。若今后有研究可得到我国成年ITP患者的EQ-5D效用值,或者根据其他量表测量值通过映射的方法得到EQ-5D效用值数据,则可对上述研究结果进行更新。(2)本研究中所用的效用数据来源于已发表的临床试验,但目前的临床试验以单中心居多,需要多中心研究或真实世界证据来进一步验证本研究结果。(3)研究中治疗顺序和剂量的选择都是根据已有中外指南和临床试验而得出的,应用于我国临床时还需要结合专家咨询结果。

综上所述,目前在我国DXM+RTX方案治疗成人慢性ITP的经济性主要体现为长期获益,若是考虑到对于慢性疾病的长期管理,DXM+RTX方案相比单用方案具有经济性。另外,RTX在我国还没有被批准用于ITP的治疗,在将来相关适应证获批上市并进入医保目录后,费用很有可能会进一步降低,届时联用疗法的经济性会更加凸显。

## 参考文献

- [1] PROVAN D, STASI R, NEWLAND A C, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2010, 115(2):168-186.
- [2] KAYAL L, JAYACHANDRAN S, SINGH K. Idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Contemp Clin Dent*, 2014, 5(3):410-414.
- [3] WEYCKER D, HANAU A, HATFIELD M, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis[J]. *J Med Econ*, 2020, 23(2):184-192.
- [4] DANESE M D, LINDQUIST K, GLEESON M, et al. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(10):631-635.
- [5] ZHOU Z, YANG L, CHEN Z, et al. Health-related quality of life measured by the short form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(6):518-523.
- [6] KHELLAF M, LE MOINE J G, POITRINAL P, et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(4):441-446.
- [7] AN R, WANG P P. Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006-2012[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13:15-21.
- [8] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南: 2020年版[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- [9] GUDBRANDSDOTTIR S, BIRGENS H S, FREDERIKSEN H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2013, 121(11):1976-1981.
- [10] NEUNERT C E, COOPER N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1):568-575.
- [11] World Health Organization. The global health observatory[EB/OL]. (2020-12-04) [2021-11-12]. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-(years)).
- [12] WANG T, XU M, JI L, et al. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(5):424-429.
- [13] ZHOU H, QIN P, LIU Q, et al. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(12):1374-1381.
- [14] World Health Organization. The global health observatory[EB/OL]. (2020-12-06) [2021-11-12]. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-ghe-life-tables-by-country>.
- [15] PORTIELJE J E, WESTENDORP R G, KLUIN-NELEMANS H C, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Am Soc Hematol*, 2001, 97(9):2549-2554.
- [16] 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.
- [17] SANZ M A, ALEDORT L, MATHIAS S D, et al. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *Value Health*, 2011, 14(1):90-96.
- [18] LEE D, THORNTON P, HIRST A, et al. Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013, 11(5):457-469.
- [19] MCNAMARA R L, LIMA J A, WHELTON P K, et al. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(9):775-787.
- [20] XIE F, BLACKHOUSE G, ASSASI N, et al. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in Canadian adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(5):1082-1091.

(收稿日期:2020-11-25 修回日期:2021-11-15)

(编辑:孙冰)