

地拉罗司治疗地中海贫血铁过载的快速卫生技术评估[△]

王君萍^{1*}, 张梅¹, 汪国玉¹, 吴正宇¹, 周鹏¹, 张家佳², 宁丽娟³, 高杉^{1,4#}[1.中国科学院合肥肿瘤医院药学中心, 合肥 230031; 2.安徽省第二人民医院药学部, 合肥 230001; 3.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科, 合肥 230001; 4.安徽医科大学基础医学院药理学教研室, 合肥 230032]

中图分类号 R973⁺.3; R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)01-0090-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.16



摘要 目的 采用快速卫生技术评估的方法评价地拉罗司治疗地中海贫血铁过载的有效性、安全性和经济性, 为临床合理用药提供循证依据。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、NHS EED、CADTH、中国知网、万方数据库等中英文数据库/网站, 收集地拉罗司对比去铁胺/去铁酮治疗地中海贫血铁过载的卫生技术评估(HTA)、系统评价/Meta分析和药物经济学研究, 检索时限均为建库/建站起至2021年6月。在筛选文献、提取资料的基础上, 分别采用 HTA checklist、系统性评价方法学质量评估表、经济评价报告标准量表评价纳入 HTA 报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究的文献质量, 并对有效性、安全性结果进行定量描述, 对经济学评价结果进行定性描述。结果 从 1 569 篇文献中筛选纳入 1 篇 HTA 报告、5 篇系统评价/Meta分析和 5 篇药物经济学研究。纳入 HTA 报告、系统评价/Meta分析、药物经济学研究的质量等级均较高。多数研究报告, 30 mg/(kg·d) 地拉罗司降低血清铁蛋白水平、肝脏铁过载水平的效果优于去铁胺; 地拉罗司组患者的不良反应多为轻度胃肠道刺激症状、皮肤瘙痒、关节痛、转氨酶升高, 一般不影响后续治疗; 去铁胺组与地拉罗司组患者严重不良反应比较, 差异无统计学意义[RR=0.96, 95% CI(0.85, 1.08), P=0.52]; 与去铁胺比较, 地拉罗司的成本-效益较高; 而与去铁酮相比, 地拉罗司不太可能具有成本-效益。结论 地拉罗司治疗地中海贫血铁过载具有良好的有效性和安全性; 与去铁胺相比, 地拉罗司在伊朗、英国等国家有良好的经济学优势。

关键词 地拉罗司; 地中海贫血铁过载; 快速卫生技术评估

Deferasirox for the treatment of iron overload in thalassemia: a rapid health technology assessment

WANG Junping¹, ZHANG Mei¹, WANG Guoyu¹, WU Zhengyu¹, ZHOU Peng¹, ZHANG Jiajia², NING Lijuan³, GAO Shan^{1, 4#}[1. Center of Pharmacy, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China; 2. Dept. of Pharmacy, Anhui Provincial Second People's Hospital, Hefei 230001, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Anhui 230001, China; 4. Dept. of Pharmacology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness, safety and economy of deferasirox for the treatment of iron overload in thalassemia with rapid health technology assessment, and to provide evidence-based basis for rational clinical use. **METHODS** Retrieved from Chinese and English database/website as PubMed, Embase, Cochrane Library, NHS EED, CADTH, CNKI and Wanfang database, health technology assessment (HTA), systematic evaluation/meta-analysis and pharmacological studies about deferasirox versus deferoxamine/deferiprone for the treatment of iron overload in thalassemia were collected from the inception to June 2021. Based on literature screening and data extraction, the quality of literature about HTA reports, systematic evaluation/Meta-analysis and pharmacoeconomic research were evaluated with HTA checklist, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, standard scale of economic evaluation report. The effectiveness and safety results were described quantitatively, and the economic evaluation results were described qualitatively. **RESULTS** One HTA report, five systematic evaluation/meta-analysis and five pharmacoeconomic studies were selected from 1 569 literature. Included HTA reports, systematic evaluation/meta-analysis, pharmacoeconomic studies were high in quality. Most studies reported that 30 mg/(kg·d) deferasirox was better than deferoxamine in reducing the levels of serum

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81873126)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学、医院药事管理。电话:0551-65592637。E-mail:w_junping1108@163.com

通信作者:教授, 博士生导师, 博士。研究方向:药理学。E-mail:aydgs@126.com

ferritin and liver iron overload; ADR induced by deferasirox were mainly gastrointestinal irritation symptoms, skin itching, joint pain, transaminase elevation, etc., which generally did not affect subsequent treatment. There was no statistical significance in severe ADR between deferoxamine group and deferasirox group [RR=0.96, 95% CI(0.85, 1.08), $P=0.52$]. Compared with deferoxamine, deferasirox had higher cost-effectiveness; but deferasirox was less likely to be cost-effective than deferoxamine.

CONCLUSIONS Deferasirox has good effectiveness and safety for iron overload in thalassemia, and has good economic advantages in Britain and Iran, compared with deferoxamine.

KEYWORDS deferasirox; iron overload in thalassemia; rapid health technology assessment

地中海贫血是一种常见的遗传性血红蛋白疾病,该病患者依赖定期输血生存,但长期输血带来的铁过载现象会日益加重,特别是体内重要器官(如心脏、肝脏)出现铁过载后,可能导致心脏、肝脏和内分泌器官等主要器官的功能障碍,从而引起器官损伤甚至导致患者死亡^[1]。患者往往需足量使用铁螯合剂才能避免体内的铁沉积。临床治疗铁沉积的重点是选择合适的铁螯合剂,以减轻患者体内铁的负担,从而延长患者寿命、改善其生活质量^[2]。目前,临床上常用的铁螯合剂有3种:去铁胺、去铁酮和地拉罗司。其中去铁胺为注射剂,去铁酮和地拉罗司为新型口服制剂,后两者明显提高了患者的依从性。具体而言,在这3种药物中,去铁酮引发的不良事件较多,临床应用受到较大限制^[3];去铁胺是一种大分子铁螯合剂,需用静脉或输液泵持续皮下输注,且需在晚上使用,每次输注时间长达8~12 h,且每天要更换注射部位,以助药物吸收,正是这些原因导致患者依从性较低^[4];地拉罗司是一种新型口服铁螯合剂,口服吸收率高、用药方便、半衰期长,且具有与去铁胺相似的除铁效果,同时不良反应发生率较低^[5],是2岁以上患者的一线除铁药物^[6],但也有小样本随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)发现地拉罗司降低肝脏铁的疗效不及去铁胺^[7],因此地拉罗司能否取代传统治疗药物去铁胺仍有争议。在临床选择时,仍需从药物的有效性、安全性和经济性等多方面进行综合评估。

快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)是一种对卫生技术的技术特性、临床安全性、有效性、经济学特性等进行快速、定性的证据评估方法。相比传统卫生技术评估(health technology assessment, HTA)的评估时间为1~2年而言,rHTA能够在短时间(评估时间为1个月)内获取当前最佳证据,更适用于解决需紧急决策的问题^[8]。本研究旨在利用rHTA的方法,全面评估地拉罗司治疗地中海贫血铁过载的有效性、安全性、经济性,旨在为临床药物选择和决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的研究类型包括HTA报告、系统评价/Meta分析、药物经济学研究。

1.1.2 研究对象 本研究的研究对象为输血依赖型、慢性或重度地中海贫血铁过载患者。

1.1.3 干预措施 干预组患者给予地拉罗司单药口服,对照组患者给予去铁胺、去铁酮单药或联合其他常规药物治疗,两组患者用药剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 本研究的有效性指标包括:血清铁蛋白水平、肝脏铁过载水平、心肌铁含量下降水平、有效率。本研究的安全性指标包括:病死率、其他不良事件(轻度胃肠道刺激症状、皮肤瘙痒、关节痛、转氨酶水平等)发生率。本研究的经济性指标包括:质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)、增量-成本效果比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:①会议摘要;②重复发表的文献;③数据缺乏或无法获取全文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、NHS EED (the NHS Economic Evaluation Database)、CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)等英文数据库/网站,以及中国知网、万方数据库等中文数据库。英文数据库 PubMed 和 Embase 以“deferasirox”AND (“systematic review” OR “Meta analysis”) OR (“cost” OR “economic”) 为检索式进行检索;Cochrane Library、NHS EED 和 CADTH 以“deferasirox”为关键词进行检索。中国知网和万方数据库等中文数据库以“地拉罗司”AND (“系统评价” OR “荟萃分析” OR “Meta 分析”) OR (“成本” OR “经济” OR “费用”) 为检索式进行检索。检索时限均为建库/建站起至2021年6月。

1.3 文献筛选与数据提取

由2位评价者独立按照纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧则通过讨论或咨询第3位评价者解决。按照预先设计的资料提取表对纳入文献进行相关数据提取,提取的资料和数据包括第一作者及发表年份、国家、患者人群、干预/对照措施、纳入原始研究类型、纳入原始研究数、纳入原始研究患者总例数、定量分析类型及结局指标等。

1.4 质量评价

采用国际卫生技术评估组织协会制定的 HTA

checklist对纳入HTA报告的质量进行评价^[9]。采用系统性评价方法学质量评估表(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR)对纳入系统评价/Meta分析的质量进行评价^[10]。采用卫生经济评估报告标准量表(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS)对纳入药物经济学研究的质量进行评价^[11]。

1.5 数据分析

对纳入HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学的结果进行描述性分析。纳入的指标以均数差(mean deviation, MD)、加权均数差(weighted mean difference, WMD)、相对危险度(risk ratio, RR)、95%置信区间(confidence interval, CI)等表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照相应检索式进行检索,初检后共获得文献1 569篇,按照筛选流程逐层筛选后,最终纳入文献11篇^[6, 12-21],其中HTA报告1篇^[19]、系统评价/Meta分析5篇^[6, 12-15]、药物经济学研究5篇^[16-18, 20-21]。文献筛选流程及结果见图1。

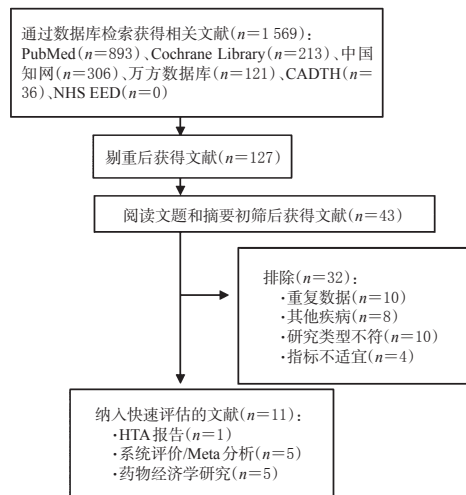


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果

纳入HTA报告的基本特征见表1,质量评价结果见表2。纳入HTA报告基本包含了评估属性,文献质量等级较高。纳入系统评价/Meta分析的基本特征见表3,质量评价结果见表4。16条质量评价项目中,各纳入文献均至少达标10项,5篇系统评价/Meta分析的总体质量等级较高。纳入药物经济学研究的基本特征见表5,质量评价结果见表6(其中文献[19]为HTA报告,包含了药物经济学评价的相关内容,故在本部分纳入了文献[19]中药物经济学评价的相关内容)。纳入药物经济学研究、HTA报告基本包括了24项评估标准,文献质量等级较高。

表1 纳入HTA报告的基本特征

第一作者及发表年份	国家/评估年份	患者人群	干预措施/对照措施	纳入原始研究类型	纳入原始研究数	纳入原始研究患者总例数	定量分析类型
McLeod 2009 ^[8]	英国/2007	地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺或去铁酮	RCT	6	1 480	直接/间接比较

表2 纳入HTA报告的质量评价结果

编号	评价条目	McLeod 2009 ^[8]
1	有适当的可提供进一步信息的联系方式	是
2	准备HTA报告的人是被确认为作者还是以其他方式体现	是
3	有关于利益冲突的声明	是
4	有关于该报告经过外部审查的声明	是
5	有一个简短的总结可供非技术性读者理解	是
6	提到所处理的问题和评估的背景	是
7	指定评估的范围	是
8	对已被评估的卫生技术有了描述	是
9	已经使用的信息来源(提供文献搜索的细节:使用的数据库、涵盖的年份、任何语言限制和关键词等;给出任何成本数据的来源和基础)	是
10	是否提供数据源和文献检索策略提供的具体信息	是
11	有基于解释选定数据的信息	是
12	评估结果是否清楚	是
13	对评估结果有解释	是
14	评估结论对调查结果进行了讨论	是
15	如果与评估相关,是否考虑了医学-法律	否
16	评估的结论是否清楚	是
17	是否有关于采取进一步行动的建议	是
质量等级		较高

表3 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	患者人群	干预措施/对照措施	纳入原始研究类型	纳入原始研究数	纳入原始研究患者例数	结局指标
Xia 2013 ^[6]	地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺	RCT	16	1 194	①②③
许金云 2020 ^[2]	重型地中海贫血患者铁过载	地拉罗司/去铁胺	RCT	10	1 321	①②④⑤⑥
Dou 2019 ^[13]	地中海贫血患者铁过载	地拉罗司/去铁胺	RCT	6	1 102	①②③
Sridharan 2018 ^[14]	地中海贫血	地拉罗司/去铁胺	RCT	8	1 229	①
Maggio 2011 ^[15]	地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺	RCT	16	1 520	①②

①:血清铁蛋白水平;②:肝脏铁过载水平;③:心肌铁含量下降水平;④:有效率;⑤:病死率;⑥:其他不良事件发生率

表4 纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果

评价条目	Xia 2013 ^[6]	许金云 2020 ^[2]	Dou 2019 ^[13]	Sridharan 2018 ^[14]	Maggio 2011 ^[15]
是否基于PICO原则构建	是	是	是	是	是
是否提供前期研究方案	是	是	是	是	是
选择依据是否有解释	是	是	是	是	是
是否全面检索文献	是	是	是	是	是
研究筛选是否具有可重复性	是	是	是	是	是
数据提取是否具有可重复性	是	是	是	是	是
是否提供纳入/排除清单	是	是	是	是	是
是否描述研究基本信息	是	是	是	是	是
偏倚风险评估方法是否合理	是	是	是	是	是
是否提供基金资助信息	是	否	否	否	是
统计学分析方法是否合适	是	是	是	是	是
是否考虑单个研究偏倚风险	是	是	否	否	是
是否提供异质性解释	是	是	是	否	否
是否科学地推导结论	是	是	是	是	是
是否评估发表偏倚	是	是	否	否	是
是否报告利益冲突	是	否	是	是	是
质量等级	高	高	高	中	高

表5 纳入药物经济学研究的基本信息

第一作者及发表年份	国家	研究方法	模型	研究视角	研究时限	患者人群	干预措施/对照措施
Keshkaran 2013 ^[10]	伊朗	成本-效用分析	Markov 模型	社会	终生	输血依赖型地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺
Karnon 2012 ^[7]	英国	成本-效果分析	循环状态转换模型	英国国家卫生服务	50年	慢性铁过载地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺
Luangsanatip 2011 ^[8]	泰国	成本-效果分析	Markov模型	社会	1年	输血依赖型地中海贫血	地拉罗司/去铁胺或去铁酮
McLeod 2009 ^[9]	英国	成本-效益分析	成本-效益模型	社会	2年	地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺或去铁酮
Pepe 2017 ^[20]	意大利	成本-效益分析	Markov模型	医疗保健系统	5年	慢性铁过载地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺或去铁酮
Saiyarsarai 2020 ^[21]	伊朗	成本-效用分析	Markov模型	支付者	终生	重度地中海贫血患者	地拉罗司/去铁胺

2.3 有效性评价结果

2.3.1 血清铁蛋白水平 1篇HTA报告报道了血清铁蛋白水平^[19],结果显示给予30 mg/(kg·d)的地拉罗司降低血清铁蛋白水平的效果优于去铁胺。5篇系统评价/Meta分析报道了血清铁蛋白水平:1篇系统评价/Meta分析对去铁胺皮下注射或静脉注射与地拉罗司口服给药进行了比较,结果差异无统计学意义[MD=296.61, 95% CI(-13.64, 606.86), P=0.06]^[12];1篇系统评价/Meta分析报道,仅大剂量[30 mg/(kg·d)]地拉罗司降低血清铁蛋白水平的效果优于去铁酮[MD=-16.13, 95% CI(-103.91, 71.65), P<0.01]^[13];1篇系统评价/Meta分析报道了在地中海贫血患者中,与去铁酮或水飞蓟素比较,地拉罗司能显著降低患者的血清铁蛋白水平,差异有统计学意义[WMD=-567, 95% CI(-3 064, 5 560), P<0.05]^[14];1篇系统评价/Meta分析结果显示,与去铁酮比较,仅给予地拉罗司20、30 mg/(kg·d)能显著降低患者血清铁蛋白水平[MD=539.03, 95% CI(177.39, 900.68), P=0.003]^[6];另外1篇系统评价/Meta分析结果显示,与去铁胺比较,低剂量[5~10 mg/(kg·d)]地拉罗司可使患者血清铁蛋白水平显著增加,差异有统计学意义[WMD=328, 95% CI(121.65, 534.35), P=0.002],但当地拉罗司剂量增至30 mg/(kg·d)时,这一差异便无统计学意义[WMD=77.00, 95% CI(-311.91, 465.91), P=0.70]^[15]。因此,综合上述研究结果,与去铁胺比较,高剂量地拉罗司降低血清铁蛋白水平的效果更好。

2.3.2 肝脏铁过载水平 1篇HTA报告报道了肝脏铁过载水平,结果显示20 mg/(kg·d)的地拉罗司与去铁胺降低肝脏铁过载水平的效果比较,差异无统计学意义^[19]。4篇系统评价/Meta分析报道了肝脏铁过载水平:1篇系统评价/Meta分析报道了地拉罗司对比去铁胺降低肝脏铁过载水平,差异无统计学意义[RR=0.48, 95% CI(0.09, 2.63), P=0.4]^[12];1篇系统评价/Meta分析报道,仅30 mg/(kg·d)地拉罗司降低肝脏铁过载水平的效果优于去铁胺[MD=2.43, 95% CI(1.75, 3.12), P<0.01],其他剂量的差异则无统计学意义^[13];1篇系统评价/Meta分析报道,在降低肝脏铁过载水平方面,地拉罗司的效果优于去铁胺,差异有统计学意义[WMD=-11.4, 95% CI(-22.6, -0.3), P<0.05]^[14];另外1篇系统评价/Meta分析报道,30 mg/(kg·d)地拉罗司能明显降低患者的肝脏

表6 纳入药物经济学研究的质量评价结果

编号	质量评价项目	Keshkaran 2012 ^[10]	Karnon 2012 ^[7]	Luangsanatip 2011 ^[8]	McLeod 2009 ^[9]	Pepe 2017 ^[20]	Saiyarsarai 2020 ^[21]
1	题目	是	是	是	是	是	是
2	摘要	是	是	是	是	是	是
3	背景与目的	是	是	是	是	是	是
4	目标人群与亚组	是	是	是	是	是	是
5	机构设置与地理位置	是	是	是	是	是	是
6	研究角度	是	是	是	是	是	是
7	对照组	是	是	是	是	是	是
8	研究时限	是	是	是	是	是	是
9	折现率	是	是	是	是	是	是
10	健康结局选择	是	是	是	是	是	是
11	有效性指标	是	是	是	是	是	是
12	基于偏好结局的评估	否	否	是	是	是	否
13	估计成本与资源	是	是	是	是	是	是
14	货币单位与价值时点	是	是	是	是	是	是
15	模型选择	是	是	是	是	是	是
16	假设	是	是	是	是	是	是
17	分析方法	是	是	是	是	是	是
18	研究参数	是	是	是	是	是	是
19	增量成本与结局	是	是	是	是	是	是
20	不确定性的说明	是	是	是	是	是	是
21	异质性的说明	否	否	否	否	否	否
22	研究的发现、局限、适用性及现有情况描述	是	是	是	是	是	是
23	资金来源	否	是	否	是	是	是
24	利益冲突	是	否	是	否	是	是
质量等级		较高	较高	较高	较高	高	高

铁过载水平[MD=2.50, 95% CI(0.54, 4.62), P=0.01],而20 mg/(kg·d)地拉罗司和去铁胺降低肝脏铁过载水平的效果相似^[6]。

2.3.3 心肌铁含量下降水平 1篇系统评价/Meta分析报道了心肌铁含量下降水平,结果显示地拉罗司组心肌铁含量下降水平显著优于去铁酮组,差异有统计学意义[MD=-0.09, 95% CI(-0.26, 0.08), P=0.03];但是在异质性检验时发现了高异质性,可能是样本量较小(n=98)和研究持续时间短(随访时间不超过12个月)等原因导致的^[13]。

2.3.4 有效率 1篇系统评价/Meta分析报道了有效率,结果显示给予地拉罗司10、20 mg/(kg·d)治疗后,有效率均显著高于去铁酮;合并这两个剂量亚组的数据进行Meta分析,其有效率与去铁酮比较差异也有统计学意义[RR=0.80, 95% CI(0.71, 0.90), P<0.01]^[12]。

2.4 安全性评价

2.4.1 病死率 2篇系统评价/Meta分析有死亡病例的

报道。对结果进行合并分析,结果显示地拉罗司组与去铁胺组的病死率比较,差异无统计学意义[RR=0.48, 95%CI(0.09, 2.63), $P=0.4$]^[12-13]。

2.4.2 其他不良事件发生情况 文献报道的地拉罗司不良反应多为轻度胃肠道刺激症状、皮肤瘙痒、关节痛、转氨酶水平升高等,一般不影响后续治疗。有研究报道,与去铁胺比较,地拉罗司治疗过程中出现的严重不良反应(心律失常、脑膜炎和神经感觉性耳聋等)发生率的差异无统计学意义[RR=0.96, 95%CI(0.85, 1.08), $P=0.52$]^[12]。另外1篇文献报道,与去铁胺组相比,地拉罗司组的血清肌酐升高[RR=2.69, 95%CI(1.98, 3.67), $P<0.01$]和丙氨酸转氨酶升高[RR=5.67, 95%CI(1.01, 31.79), $P=0.05$]的不良反应发生率显著升高^[13];然而该结果的异质性较高,且肌酐和丙氨酸转氨酶水平在停药后恢复,可能是因为参与者数量有限、研究时间短导致的假阳性结果。

2.5 经济性评价

共有6篇文献涉及地拉罗司的经济性评价^[16-21],其中包含1篇HTA报告^[19]。

Keshtkaran等^[16]从伊朗社会的角度出发,评价了地拉罗司治疗地中海贫血铁过载患者的治疗效果,结果地拉罗司组和去铁胺组每例患者的平均终生总费用估计分别为47 029、143 522国际美元(\$Int),平均QALYs分别为12.28、7.76,计算得出的ICER表明使用地拉罗司代替去铁胺可以经济有效地治疗地中海贫血。Karnon等^[17]对英国地中海贫血患者调查后发现,接受去铁胺治疗的患者平均终生治疗费用比地拉罗司高出70 000英镑:地拉罗司组患者的药品购买成本增加了100 000英镑,但去铁胺组相关的管理费用却增加了170 000英镑。这是因为去铁胺需要使用注射器,即使使用去铁胺的患者比例从79%降低到25%,获得每个QALY的增量费用仍远低于20 000英镑;而地拉罗司仅需口服给药,患者具有更高的依从性、更少的并发症,结合口服给药对生活质量的改善,估计地拉罗司的平均获益为4.85 QALYs,成本更低,患者获得的QALYs更高,所以地拉罗司较高的购买成本抵消了与去铁胺输液相关的设备成本。在通过口服给药方式获得的健康益处以及改善患者依从性方面与去铁胺相比,地拉罗司可能成为具有成本-效益优势的干预措施。

Luangasanatip等^[18]发现,与去铁胺相比,使用去铁酮更有经济优势,可节省生命周期成本91 117美元。根据每个QALY的成本-效益临界值2 902美元计算,与去铁胺或去铁酮相比,地拉罗司具有成本-效益优势的可能性为0;与去铁酮相比,仅当地拉罗司成本低至每片(250 mg)1.68美元时,其才具有成本-效益优势。因此与去铁胺相比,使用去铁酮可以节省成本;而与去铁胺或

去铁酮相比,地拉罗司不具有成本-效果优势。McLeod等^[19]发现,地拉罗司可能只对幼儿患者具有成本-效益优势;由于地拉罗司和去铁酮之间的价格差异很大,因此对于大多数短期治疗的患者来说,地拉罗司不太可能具有成本-效益优势;而对于年龄较大的儿童和成人而言,去铁酮似乎更节省成本。

Pepe等^[20]通过成本-效益分析发现,在所有模型中,地拉罗司均产生了更高的QALY收益,但总成本更高;去铁酮的使用可能会节省意大利医疗保健系统的成本,是主要的治疗策略,也是最具成本-效益优势的治疗方法。2020年,Saiyarsarai等^[21]通过建立Markov模型,预测3年内使用去铁胺的成本为44 021 478美元,而用地拉罗司替代33%品牌市场份额后的成本为42 452 606美元。这个替代相当于3年内为支付者节省了近1 568 872美元。Saiyarsarai等^[21]从支付者角度评估了地拉罗司与去铁胺的成本-效益,结果表明,地拉罗司是治疗地中海贫血铁过载患者的一种成本-效益更高的选择。

3 讨论

根据《2011年铁过载诊断与治疗的中国专家共识》^[22],除了传统的去铁胺、去铁酮外,新型口服铁螯合剂地拉罗司逐渐被广泛使用,因此本研究对地拉罗司治疗地中海贫血铁过载的临床效果进行了探讨。地中海贫血患者常规输血会导致其体内铁沉积物的积累,特别是在肝脏、心脏和内分泌系统中,铁螯合疗法的目的是去除患者体内多余的铁。本研究通过分析纳入的文献,发现对于地中海贫血铁过载患者来说,与去铁胺、去铁酮相比,地拉罗司在降低心肌铁含量方面有明显优势;血清铁蛋白水平在地拉罗司剂量为30 mg/(kg·d)时有显著降低,在其他剂量时则未见明显改善;但在降低肝脏铁过载水平方面,与去铁胺或水飞蓟素相比,地拉罗司的效果更明显。在安全性方面,经地拉罗司、去铁胺治疗后,患者主要出现胃肠道刺激、皮肤瘙痒、关节痛、转氨酶水平升高等不良反应,不良事件发生情况并没有显著差异,提示该药的有效性和安全性均较好。

本文纳入的6篇经济学研究中,Karnon等^[17]对慢性铁过载的地中海贫血患者调查发现,虽然新型口服制剂地拉罗司的购买成本较高,但去铁胺需采用静脉或输液泵持续皮下输注^[4],地拉罗司的较高购买成本抵消了与去铁胺输液相关的设备成本,结合通过口服给药方式获得的健康益处以及患者依从性的改善情况,表明地拉罗司可能更有益处。同时,Luangasanatip等^[18]发现,与去铁胺相比,使用去铁酮更占优势;而由于地拉罗司和去铁酮之间的价格差异很大,因此去铁酮似乎更节省成本。

本研究为rHTA,对纳入研究仅作定性的描述性分析,且检索纳入文献的语言仅限于中文和英文,结果具

有一定的局限性。现有的研究观察时间多在几年内,需要更为长期的RCT来评价地拉罗司治疗地中海贫血铁过载的远期有效性、安全性及经济性;由于地拉罗司与去铁胺给药途径不同,很难对观察对象实施盲法,可能导致偏倚,也可能导致异质性的产生;而不同研究之间所用的有效率评估标准不同,也可能影响结论的稳定性。

参考文献

[1] TAHER A T, SALIBA A N. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1):265-271.

[2] LAL A, WONG T E, ANDREWS J, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia[J]. Transfusion, 2018, 58(12):2826-2835.

[3] 仇世伟.去铁胺联合去铁酮治疗重型 β 地中海贫血铁过载疗效观察[J].安徽医学, 2016, 37(5):595-597.

[4] BORGNA-PIGNATTI C, CAPPELLINI M D, DE STEFANO P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major[J]. Blood, 2006, 107(9):3733-3737.

[5] 中华医学会儿科学分会血液学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南:2017年版[J].中华儿科杂志, 2018, 56(10):724-729.

[6] XIA S J, ZHANG W D, HUANG L T, et al. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e82662.

[7] 陈娟娟,陈光福,高红英.不同铁螯合剂治疗重型 β 地中海贫血铁过载的临床研究[J].中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(4):185-189, 222.

[8] 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.

[9] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1):1-7.

[10] 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.

[11] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. Value Health, 2013, 16(2):e1-e5.

[12] 许金云,王勇,冯雪连,等.地拉罗司对比去铁胺治疗重型地中海贫血患者铁过载的Meta分析[J].医药导报, 2020, 39(3):400-404.

[13] DOU H H, QIN Y H, CHEN G L, et al. Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis[J]. Acta Haematol, 2019, 141(1):32-42.

[14] SRIDHARAN K, SIVARAMAKRISHNAN G. Efficacy and safety of iron chelators in thalassemia and sickle cell disease: a multiple treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(6):641-650.

[15] MAGGIO A, FILOSA A, VITRANO A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1 520 patients included on randomized clinical trials[J]. Blood Cells Mol Dis, 2011, 47(3):166-175.

[16] KESHTKARAN A, JAVANBAKHT M, SALAVATI S, et al. Cost-utility analysis of oral deferasirox versus intravenous deferoxamine in transfusion-dependent β -thalassaemia patients[J]. Transfusion, 2013, 53(8):1722-1729.

[17] KARNON J, TOLLEY K, VIEIRA J, et al. Lifetime cost-utility analyses of deferasirox in beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective[J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(12):805-815.

[18] LUANGASANATIP N, CHAIYAKUNAPRUK N, UPAKDEE N, et al. Iron-chelating therapies in a transfusion-dependent thalassaemia population in Thailand: a cost-effectiveness study[J]. Clin Drug Investig, 2011, 31(7):493-505.

[19] MCLEOD C, FLEEMAN N, KIRKHAM J, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2009, 13(1): III-IV, IX-XI, 1-121.

[20] PEPE A, ROSSI G, BENTLEY A, et al. Cost-utility analysis of three iron chelators used in monotherapy for the treatment of chronic iron overload in β -thalassaemia major patients: an Italian perspective[J]. Clin Drug Investig, 2017, 37(5):453-464.

[21] SAIYARSARAI P, KHORASANI E, PHOTOGERAPHY H, et al. Cost-utility of new film-coated tablet formulation of deferasirox vs deferoxamine among major beta-thalassaemia patients in Iran[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(28):e20949.

[22] 中华医学会儿科学分会,中国医师协会血液科医师分会.铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J].中华血液学杂志, 2011, 32(8):572-574.

(收稿日期:2021-06-25 修回日期:2021-11-11)

(编辑:刘明伟)