

重组人血小板生成素注射液和艾曲泊帕乙醇胺片二线治疗原发性免疫性血小板减少症的成本-效用分析

经天宇*, 刘海娇, 刘朝一(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R956;R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)09-1109-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.14



摘要 目的 评估重组人血小板生成素注射液(简称“rhTPO”)对比艾曲泊帕乙醇胺片(简称“艾曲泊帕”)在中国原发性免疫性血小板减少症(ITP)成人患者二线治疗中的经济性。方法 基于嵌入决策树的马尔可夫模型,以4周为循环周期,从卫生体系角度对患者使用2种药物后的出血事件、不良事件等有关成本和效用进行测算和比较。研究时限为12周,不对成本和健康产出贴现。结果 rhTPO较艾曲泊帕提高了0.002 5质量调整生命年,并减少了成本1 824.36元,为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果显示,维持期rhTPO、艾曲泊帕用量对结果的影响较大,但多数情况下rhTPO较艾曲泊帕更具有经济性;概率敏感性分析结果显示,当意愿支付阈值在0~25万元间变动时,rhTPO具有经济性的概率为99.90%~100%。结论 在现有证据下,rhTPO相较艾曲泊帕用于二线治疗ITP在短期内更具有经济性。

关键词 重组人血小板生成素注射液;艾曲泊帕乙醇胺片;原发性免疫性血小板减少症;成本-效用分析

Cost-utility analysis of Recombinant human thrombopoietin injection and Etrapopa ethanolamine tablets in the second-line treatment of primary immune thrombocytopenia

JING Tianyu, LIU Haijiao, LIU Chaoyi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the economical efficiency of Recombinant human thrombopoietin injection (called “rhTPO” for short) versus Etrapopa ethanolamine tablets (called “Etrapopa” for short) in the second-line treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) in the Chinese adult patients. **METHODS** Based on the decision tree-embedded Markov model with a 4-week cycle, the cost and utility related to bleeding events and adverse events after the use of the two drugs were measured and compared from the perspective of Chinese health system. The horizon was 12 weeks, and the cost and health outcome were not discounted. **RESULTS** Compared with Etrapopa, rhTPO improved the quality adjusted life year by 0.002 5 and reduced the cost by 1 824.36 yuan, which was the absolute advantage scheme. Univariate sensitivity analysis showed that the base results were greatly affected by the dosage of rhTPO and Etrapopa during maintenance period. In most cases, rhTPO was economical. Probability sensitivity analysis showed that when willingness-to-pay threshold varied between 0 yuan and 250 000 yuan, the probability about that rhTPO was economical ranges from 99.90% to 100%. **CONCLUSIONS** Based on the available evidence, rhTPO is more economical in the short term than Etrapopa in the second-line treatment of ITP.

KEYWORDS Recombinant human thrombopoietin injection; Etrapopa ethanolamine tablet; primary immune thrombocytopenia; cost-utility analysis

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)为临床最常见的出血性疾病^[1],与出血风险有一定相关性^[2],易产生乏力症状^[3],且治疗后不良反应发生率高。ITP本身及其治疗均会对患者的健康相关生存质量(health related quality of life, HRQoL)产生较大影响^[4],并带来严重的经济负担。ITP患者的HRQoL与糖尿病患者相似,较癌症患者更低^[5]。在美国,每年有近20 000名儿童和成人被新诊断为ITP,在首次诊断为ITP后12个月内的直接医疗花费总计超过4亿美元(2016年),约为美国当年卫生总支出的0.12%^[6]。

ITP疾病进展复杂,若一线治疗无效或不耐受则需

采用二线治疗方案。促血小板生成药物为二线治疗ITP的首选药^[7],目前已在我国上市的有重组人血小板生成素注射液(Recombinant human thrombopoietin injection,简称“rhTPO”,商品名:特比澳)和艾曲泊帕乙醇胺片(简称“艾曲泊帕”,商品名:瑞弗兰)2种。在各自的对照试验中,两者均显示出了较好的疗效^[8-9]。为更好地比较2种药物的临床获益,2020年Mei等^[10]开展了1项随机、双盲、多中心临床试验,发现在14 d的随访时间中,rhTPO较艾曲泊帕显示出更优的疗效。rhTPO于2020年国家医保谈判后进一步降价,而降价后两者的经济性如何尚不可知。因此,本研究基于该临床试验,通过嵌入决策树的马尔可夫模型对2种药物治疗ITP的有关成本和健康产出进行比较,以期临床决策提供参考。

* 硕士研究生。研究方向:医疗保险、药物政策、药物经济学。电话:025-86185036。E-mail:jty_work@163.com

1 资料来源与研究方法

1.1 主要数据来源

本研究所用数据及重要假设主要来源于药物临床试验、公开数据库及专家访谈。关键的临床数据“有效率”[即血小板(PLT)≥50×10⁹个/L的人数占比]来源于2019—2020年华东科技大学同济医学院附属协和医院等7个中心开展的随机、双盲、多中心临床试验^[10]。该试验结果显示, rhTPO组的有效率(75.00%)显著高于艾曲泊帕组(43.75%), 两者有效率差值达31.25% [95% CI (12.62%, 49.88%)], 差异有统计学意义($P=0.0037$)。在专家访谈中, 本研究根据我国经济发展水平和地域分布, 在我国东、中、西部地区分别选择了2~4个典型城市, 并在每个城市抽取1~2家三级甲等医疗机构, 共计访谈了20名在血液科工作、具有丰富ITP治疗经验、职称为副主任医师及以上的医学专家, 充分了解并获取了ITP疾病转归情况及有关资源消耗数据。

1.2 模型基本结构

1.2.1 研究对象 本研究的研究对象为一线治疗失败的脾切除或未切除的中国成年(18~75岁)慢性ITP患者, ITP确诊时间大于6个月且入组前PLT<30×10⁹个/L。

1.2.2 研究角度 为更好地为卫生行政部门决策及药物临床选择提供依据, 本研究从卫生体系角度展开分析。

1.2.3 研究所用模型 根据专家访谈, 随着用药时间的延长, rhTPO组和艾曲泊帕组的用药情况和不良事件发生率会有所不同, 而目前尚无中国人群长期使用上述2种药物“头对头”比较或间接比较的有效性数据, 现有证据难以支持构建长期马尔可夫模型。因此, 综合现有证据, 本研究以12周为研究时限, 以4周为循环周期, 采用嵌入决策树的马尔可夫模型对两者成本和健康效用进行测算。

1.2.4 疾病状态及主要事件 由于研究时限较短, 本研究假定研究期间内无患者死亡, 模型中仅设置有效和无效2种健康状态, 考量的主要事件为出血事件和药物不良事件, 如图1所示。根据有效率(PLT≥50×10⁹个/L的人数占比)的不同, 患者治疗后PLT会有所差异, 从而导致出血事件发生率不同。出血事件分为轻微出血事件和严重出血事件: 前者指仅需门诊治疗的鼻出血、牙龈出血等出血事件; 后者指需要入院治疗的出血事件, 进一步分为颅内出血事件及胃肠道等脏器出血事件。本研究假定治疗后PLT<50×10⁹个/L的患者可能发生颅内出血。

对于治疗有效的患者, 其在下一周期进入PLT≥50×10⁹个/L状态, 并继续使用原药物治疗; 对于治疗无效的患者, 其在下一周期进入PLT<50×10⁹个/L状态, 并换用其他治疗药物。根据专家访谈和《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)》^[7], 在初

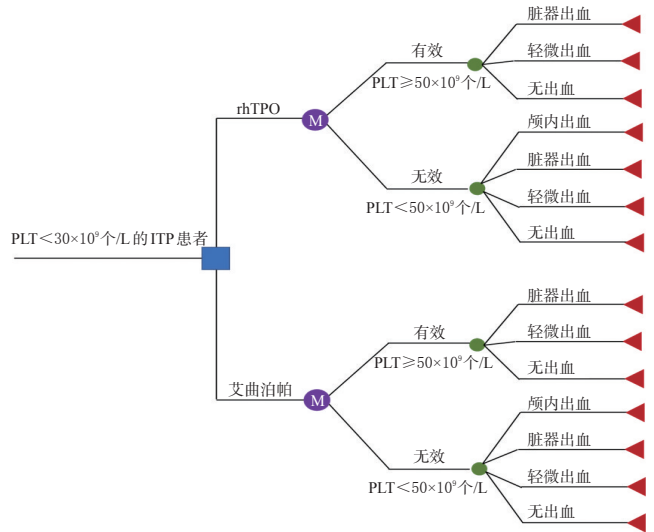


图1 rhTPO对比艾曲泊帕治疗ITP的经济性评价模型结构

始治疗有效或无效后, 多会根据患者PLT情况进行个性化给药。本研究假定 rhTPO组和艾曲泊帕组的患者在治疗无效后首先分别交换药物治疗; 若仍无效, 则依次采用利妥昔单抗、利妥昔单抗联合 rhTPO 治疗。

1.3 健康产出

1.3.1 有效率 各治疗方案的有效率如表1所示。其中, rhTPO或艾曲泊帕的初始治疗有效率来自于两者“头对头”比较试验^[10]。因该临床试验仅观察了两者治疗14d后的有效率, 故 rhTPO维持治疗期间的有效率选择蔡华聪等^[11]的研究数据; 而对于艾曲泊帕, 由于缺乏中国患者的长期临床研究, 故本研究假定其维持治疗期间的有效率与 rhTPO 相同。

表1 各治疗方案的有效率及数据来源

治疗方案	有效率/%	数据来源
rhTPO		
初始治疗	75.00	文献[10]
维持治疗		
第1周期	79.22	文献[11]
第2周期	78.69	文献[11]
第3周期	79.17	文献[11]
艾曲泊帕		
初始治疗	43.75	文献[10]
维持治疗	同rhTPO	研究假定
利妥昔单抗	57.00	文献[12]
利妥昔单抗联合rhTPO	75.80	文献[13]

1.3.2 出血相关事件 出血事件的有效预防和治疗是ITP治疗的重要目标。有研究表明, 患者PLT越低, 出血风险越高, 出血程度相对越严重^[14]。同时, 目前尚未有试验研究 rhTPO和艾曲泊帕治疗ITP的出血事件发生情况, 因此本研究假定患者治疗后的出血风险与治疗方案的无直接关系, 仅和PLT有关, 并通过出血相关事件来衡量其出血风险。不同PLT出血相关事件的发生率如表2所示。

表2 不同PLT出血相关事件的发生率及数据来源

类别	发生率/%	数据来源
PLT≥50×10 ⁹ /L		
轻微出血事件	12.64	文献[15-17]
严重出血事件	0.30	文献[15-17]
其他脏器出血	0.30	文献[15-17]
PLT<50×10 ⁹ /L		
轻微出血事件	40.77	文献[15-17]
严重出血事件	3.69	文献[15-17]
颅内出血	0.70	文献[15-17]
胃肠道等脏器出血	2.99	文献[15-17]

1.3.3 不良事件 根据各药物的临床试验及专家访谈结果可知, rhTPO 不良事件的发生率较低, 且多为肌肉酸痛、皮疹等轻微不良事件; 艾曲泊帕引起的严重不良事件包括肝功能损伤和血栓事件; 利妥昔单抗(或联合 rhTPO)常见的不良事件为感染。因此, 本研究仅考虑使用艾曲泊帕、利妥昔单抗(或联合 rhTPO)后的不良事件。

1.3.4 健康效用 目前尚未开展有关中国人群在 ITP 不同状态下的效用值测量研究, 因而本研究所用健康效用值均来自于国外研究, 如表3所示。此外, 本研究假定患者在各个状态下的效用值与治疗方式无关。

表3 模型中效用值数值及数据来源

状态	效用值	数据来源
PLT≥50×10 ⁹ /L, 无出血	0.86	文献[18]
PLT≥50×10 ⁹ /L, 轻微出血	0.73	文献[18]
PLT<50×10 ⁹ /L, 无出血	0.84	文献[18]
PLT<50×10 ⁹ /L, 轻微出血	0.73	文献[18]
颅内出血	0.04	文献[18]
胃肠道等脏器出血事件	0.45	文献[19]
其余不良事件负效用	0.10	文献[20]

1.4 成本

1.4.1 药品成本 药品成本包括购药成本和注射成本(测算过程如表4所示)。其中, 利妥昔单抗(联合 rhTPO)仅在初始治疗中使用, 故仅计算其第1周期药品成本; rhTPO 和艾曲泊帕的药效不能长期维持, 需要根据 PLT 水平调整给药方案, 故其用药方案分为初始治疗方案和维持治疗方案。由于两者的维持治疗方案在患者个体间差异较大^[10], 故本研究通过各用药方案及其比例计算每周药品成本。艾曲泊帕初始用药方案来源于 Yang 等^[9]的随机对照试验, 为平均每天 42.1 mg; 利妥昔单抗用药方案来源于专家访谈, 采用小剂量方案给药, 每次 100 mg, 使用 4 周。其他用药方案及比例均来源于专家访谈; 肌内注射成本来自于各省份医疗服务价格手册; 药品单位价格来源于 2019 年 9 月—2020 年 9 月米内网 (<https://www.menet.com.cn>) 中的平均中标价, 并转换为最常用规格。本研究所有表格中的参数及计算结果仅显示到小数点后 2 位, 因而部分结果与使用表中参数直接计算的结果可能存在一定误差, 但不影响结果准确性。

1.4.2 常规检查成本 患者使用 2 种药物过程中均需每周检查血常规, 艾曲泊帕组患者还需每 2 周检查 1 次肝功能。常规检查成本来自于各省份医疗服务价格手册。结果如表5所示。

表4 每周药品成本统计

治疗方案(该用法用量占比)	每周用量(测算过程)	单位价格(含注射成本)/元	每周药品成本/元
rhTPO		792.30	
初始治疗	每次 15 000 U(1支)×8次=8支		6 338.40
维持治疗			
1周4支, 用2周停2周(30%)	每次 15 000 U(1支)×8次=8支		
2周1支(20%)	每次 15 000 U(1支)×2次=2支		
1周1支(20%)	每次 15 000 U(1支)×4次=4支		
1周2支(20%)	每次 15 000 U(1支)×8次=8支		
2天1次(10%)	每次 15 000 U(1支)×14次=14支		
加权平均值	每次 15 000U(1支)×6.6次=6.6支		5 229.18
艾曲泊帕		215.49	
初始治疗	每天 42.1 mg(1.68片)×14 d=23.58片		5 080.27
维持治疗			6 787.78
1天1片(50%)	每天 25 mg(1片)×28 d=28片		
1天2片(25%)	每天 50 mg(2片)×28 d=56片		
2天1片(25%)	每天 25 mg(1片)×14 d=14片		
加权平均值	28片×50%+56片×25%+14片×25%=31.50片		
利妥昔单抗	每次 100 mg(1支)×4次=4支	1 490.94 ^a	5 963.76
利妥昔单抗联合 rhTPO	利妥昔单抗: 每次 100 mg(1支)×4次=4支 rhTPO: 每次 15 000 U(1支)×8次=8支	1 490.94 ^a 792.30	12 302.16

a: 利妥昔单抗的单位价格为原研药(商品名: 美罗华)和仿制药(商品名: 汉利康)按市场份额占比计算的加权平均值

表5 每周常规检查成本、出血事件及不良事件处理成本统计

项目	次数或发生率	次均成本/元	每周成本/元
常规检查			
艾曲泊帕组: 血常规+肝功能检查	4次血常规+2次肝功能检查	32.50+56.00	242.00
rhTPO组: 血常规检查	4次	32.50	130.00
出血事件处理成本			
PLT≥50×10 ⁹ /L			90.25
轻微出血	12.64%	180.00	22.75
严重(脏器)出血	0.30%	22 500.00	67.50
严重(颅内)出血	0	30 500.00	0
PLT<50×10 ⁹ /L			959.72
轻微出血	40.77%	180.00	73.39
严重(脏器)出血	2.99%	22 500.00	672.50
严重(颅内)出血	0.70%	30 500.00	213.84
不良事件处理成本			
肝功能损伤	16.30%	2 937.50	478.81
血栓	1.00%	6 550.00	65.50
感染	3.30%	2 375.00	78.30

1.4.3 出血事件及不良事件处理成本 出血事件及不良事件单次处理成本均来自于专家访谈, 为受访专家提供的单次处理成本均值。各事件单次处理成本与对应发生率之乘积即为各事件处理成本。结果如表5所示。

1.5 敏感性分析

本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来检验基础分析结果的稳健性。

1.5.1 单因素敏感性分析 本研究应用单因素敏感性分析来考察有效率、出血或不良事件发生率、药品成本等参数对基础分析结果的影响, 并以旋风图呈现。单因素敏感性分析变量及其数值如表6所示。

1.5.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析是研究多个不确定因素在各自的概率分布中随机变动时对不同方案经济性影响的不确定性。基础分析优先采用各省份医疗服务价格手册中的值,医疗服务价格手册中未包含的参数则来源于专家访谈均值。在成本数据分布参数的计算中,首先由各专家提供的数据得到各项成本的均值和标准差,再根据其分布分别计算alpha和beta值。在概率敏感性分析的各类参数中,成本参数采用Gamma分布,有效率和效用值参数采用Beta分布,进而通过Monte-

Carlo模拟进行1000次迭代重复计算并得到1000个模型结果,所得结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线呈现。概率敏感性分析参数及赋值如表7所示。

2 结果

2.1 基础分析结果

与使用艾曲泊帕相比,使用rhTPO可提高0.0025质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs),并降低成本1824.36元,由此可得rhTPO为绝对优势方案。结果见表8。

表6 单因素敏感性分析变量及其数值

变量	基础分析	敏感性分析	敏感性分析数据来源
有效率	艾曲泊帕:43.75% rhTPO:75.00%	艾曲泊帕:28.00%~80.00% rhTPO:60.30%~90.00%	文献[21] 文献[8]+专家访谈
肝功能损伤发生率	艾曲泊帕:16.30%	艾曲泊帕:0~20.00%	专家访谈
血栓发生率	艾曲泊帕:1.00%	艾曲泊帕:0~6.70%	文献[22]
药品成本	平均中标价:艾曲泊帕为215.49元	最低~最高中标价:艾曲泊帕为213.14~218.61元	米内网
药品使用量	艾曲泊帕初始期:23.58片;维持期:31.50片 rhTPO初始期:8支;维持期:6.6支	艾曲泊帕初始期:14.62~25.87片;维持期:14.00~56.00片 rhTPO初始期:7~14支;维持期:4~14支	专家访谈+文献[9] 专家访谈
PLT $\geq 50 \times 10^9$ 个/L,无出血效用	0.86	0.85~0.88	文献[15]
PLT $\geq 50 \times 10^9$ 个/L,轻微出血效用	0.73	0.71~0.75	文献[15]
PLT $< 50 \times 10^9$ 个/L,无出血效用	0.84	0.82~0.86	文献[15]
PLT $< 50 \times 10^9$ 个/L,轻微出血效用	0.73	0.71~0.75	文献[15]

表7 概率敏感性分析参数及赋值

类别	参数名称	均值	标准差	分布	alpha	beta	数据来源	
效用值	PLT $\geq 50 \times 10^9$ 个/L							
	无出血	0.86	0.15	Beta	4.10	1.20	文献[18]	
	轻微出血	0.73	0.19	Beta	3.00	1.10	文献[18]	
	PLT $< 50 \times 10^9$ 个/L							
	无出血	0.84	0.19	Beta	4.80	1.20	文献[18]	
	轻微出血	0.73	0.19	Beta	3.50	1.10	文献[18]	
	严重出血	0.45	0.06	Beta	34.94	42.70	文献[19]	
	不良事件负效用	0.10	0.03	Beta	14.30	128.70	文献[20]	
	有效率/发生率	rhTPO初始治疗有效率	75.00%		Beta	36.00	12.00	文献[10]
		艾曲泊帕初始治疗有效率	43.75%		Beta	21.00	27.00	文献[10]
		利妥昔单抗初始治疗有效率	57.00%		Beta	41.04	30.96	文献[12]
		利妥昔单抗联合rhTPO初始治疗有效率	75.80%		Beta	68.98	22.02	文献[13]
		PLT $\geq 50 \times 10^9$ 个/L						
		轻微出血发生率	12.64%		Beta	10.49	72.51	文献[15]
严重出血发生率		0.30%		Beta	0.25	82.75	文献[15]	
PLT $< 50 \times 10^9$ 个/L								
轻微出血发生率		40.77%		Beta	33.84	49.16	文献[15]	
严重出血发生率		3.69%		Beta	3.06	79.94	文献[15]	
成本	肝功能损伤发生率	16.30%		Beta	16.95	87.05	文献[9]	
	血栓发生率	1.00%		Beta	1.04	102.96	文献[10]	
	感染发生率	3.30%		Beta	3.00	88.00	文献[13]	
	艾曲泊帕单价	215.49元	2.70	Gamma	6351.57	0.03	米内网	
	rhTPO检查成本	65.00元	18.57	Gamma	12.25	5.31	专家访谈+医疗服务价格手册	
	艾曲泊帕检查成本	121.00元	63.63	Gamma	3.62	33.46	专家访谈+医疗服务价格手册	
	轻微出血处理成本	180.00元	40.00	Gamma	20.25	8.89	专家访谈	
	严重出血处理成本	22500.00元	7158.91	Gamma	9.88	2277.78	专家访谈	
	颅内出血处理成本	30500.00元	4153.31	Gamma	53.93	565.57	专家访谈	
	肝功能损伤处理成本	2937.50元	598.35	Gamma	24.10	121.88	专家访谈	
	血栓处理成本	6550.00元	593.95	Gamma	121.61	53.86	专家访谈	
	感染处理成本	2375.00元	346.10	Gamma	47.09	50.44	专家访谈	
	rhTPO注射成本	3.30元	1.00	Gamma	10.78	0.31	专家访谈+医疗服务价格手册	

表8 成本和健康产出的基础分析结果

类别	项目	每周期			总计		
		rhTPO	艾曲泊帕	差值	rhTPO	艾曲泊帕	差值
成本/元	药品成本				22 551.38	23 414.61	-863.23
	初始治疗	6 338.40	5 080.27	1 258.13			
	维持治疗	5 229.18	6 787.78	-1 558.60			
	常规检查成本	130.00	242.00	-112.00	609.23	750.36	-141.13
	不良事件处理成本	0	544.31	-544.31	458.03	1 143.94	-685.91
	出血事件处理成本				1 323.79	1 457.88	-134.09
	有效	90.25	90.25	/			
	无效	959.72	959.72	/			
	合计				24 942.43	26 766.79	-1 824.36
	合计				0.252 7	0.250 2	0.002 5
QALYs	不良事件	0	-0.017 3	0.017 3	-0.001 1	-0.002 8	0.001 7
	出血事件				0.253 8	0.253 0	0.000 8
	有效	0.845 5	0.845 5	/			
	无效	0.779 2	0.779 2	/			
	合计				0.252 7	0.250 2	0.002 5

/: 出血事件成本、效用值与有效率有关, 此处比较没有意义, 故未列出; a: 此处为效用值

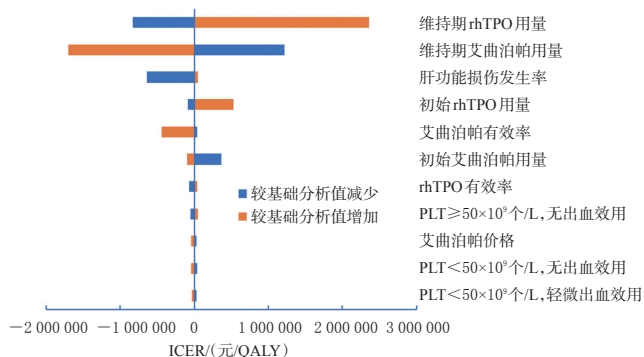
2.1.1 成本差异分析 首先, 关于药品成本, 在初始治疗阶段, rhTPO 的单位价格更高且用量较大, 因此该阶段 rhTPO 组的每周期药品成本较艾曲泊帕组更高 (高出 1 258.13 元); 在维持治疗阶段, rhTPO 的用量减少, 该阶段 rhTPO 组的每周期药品成本较艾曲泊帕组低 1 558.60 元, 使得 rhTPO 组的总药品成本较艾曲泊帕组低 863.23 元。其次, rhTPO 组较少发生不良事件, 不用定期检查肝功能, 且其有效率更高、出血事件发生率更低, 因此 rhTPO 组的常规检查成本、不良事件处理成本及出血事件处理成本分别降低了 141.13、685.91、134.09 元。药品成本和治疗成本的降低使得 rhTPO 组较艾曲泊帕组节约了 1 824.36 元。

2.1.2 健康产出差异分析 首先, rhTPO 用药较为安全, 减少了不良事件对患者生存质量的影响, 可提高 0.001 7 QALYs。其次, rhTPO 组初始治疗有效率更高, 因而出血事件发生率更低, 使得患者的生存质量比艾曲泊帕组提高了 0.000 8 QALYs。基于以上两部分的获益, rhTPO 组可比艾曲泊帕组增加 0.002 5 QALYs。

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, 对本研究结果影响较大的因素依次为维持期 rhTPO 用量、维持期艾曲泊帕用量、肝功能损伤发生率、初始 rhTPO 用量、艾曲泊帕有效率等。

2.2.2 概率敏感性分析结果 《中国药物经济学评价指南 2020(中英双语版)》推荐以 1~3 倍人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 作为意愿支付阈值 (willingness-to-pay, WTP), 故本研究以 1~3 倍 2021 年中国人均 GDP (80 976~242 928 元)^[23] 作为 WTP, 通过 Monte-Carlo 模拟得到成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线, 结果如图 3、图 4 所示。由图 3 可知, 1 000



注: 横轴为各因素不同数值下 ICER 值与基础分析结果的差异, 绝对值越大说明该因素对基础分析结果的影响越大

图2 单因素敏感性分析的旋风图

次模拟中多数情况下 rhTPO 为绝对优势方案。由图 4 可知, 当 WTP 在 0~25 万元间变化时, rhTPO 具有经济性的概率为 99.90%~100%。

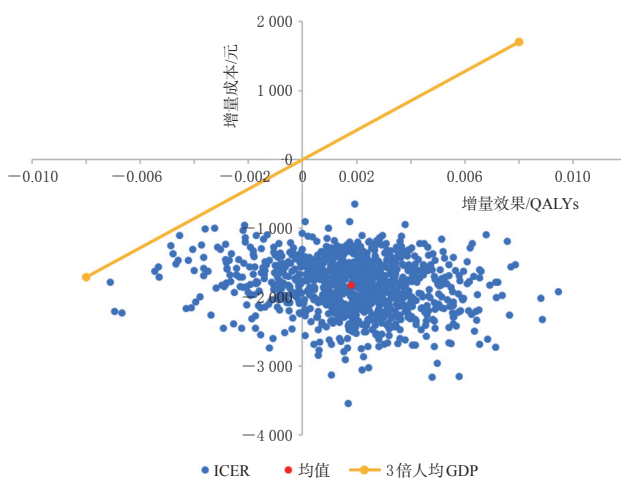


图3 成本-效果平面散点图

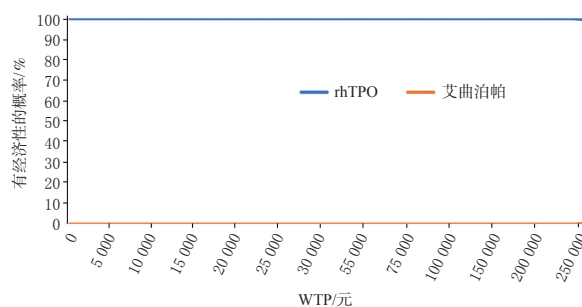


图4 成本-效果可接受曲线

3 讨论

本研究基于 rhTPO 和艾曲泊帕的“头对头”比较临床试验、专家访谈及文献数据, 通过构建嵌入决策树的马尔可夫模型, 首次对 rhTPO 和艾曲泊帕二线治疗 ITP 的经济性进行了比较。结果显示, 在为期 12 周的治疗中, rhTPO 较艾曲泊帕提高了 0.002 5 QALYs, 并减少了成本 1 824.36 元, 因此 rhTPO 为绝对优势方案。敏感性分析结果显示, 多数情况下 rhTPO 为绝对优势方案, 维持期 rhTPO、艾曲泊帕用量对结果的影响较大。由此可

得, rhTPO的有效率更高、不良事件更少,可改善患者的生存质量并减少成本,在多数情况下为二线治疗ITP的绝对优势方案。

本研究有以下局限性:首先,由于受临床试验数据限制,本研究仅测算了rhTPO和艾曲泊帕治疗12周后的成本和健康产出,但ITP为慢性病,疾病进展周期长,使用不同药物后的健康产出和成本优势在短期内难以充分体现,因此上述2种药物的长期经济性有待进一步考量。其次,敏感性分析结果显示rhTPO和艾曲泊帕用量对结果有较大影响,但在临床实际用药过程中,患者多根据PLT水平实施个性化给药方案,本研究中的用药方案可能未反映所有的用药情况,在某些用药方案中两者的经济性比较结果可能存在差异。

综上所述,在现有证据下, rhTPO相较艾曲泊帕用于二线治疗ITP在短期内更具有经济性。待有关数据完善后,未来还应开展进一步研究,以比较两者的长期经济性。

参考文献

[1] 刘新光,侯明.成人原发免疫性血小板减少症研究与诊治国际共识报告更新(2019版)解读[J].中华血液学杂志,2020,41(2):89-92.

[2] COHEN Y C, DJULBEGOVIC B, SHAMAI-LUBOVITZ O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(11):1630-1638.

[3] 侯明,秦平.成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016版)解读[J].临床血液学杂志,2016,29(7):523-527.

[4] MICHEL M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients[J]. Eur J Haematol Suppl, 2009(71):3-7.

[5] MCMILLAN R, BUSSEL J B, GEORGE J N, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2008, 83(2):150-154.

[6] 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.

[7] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.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.

[8] WANG S J, YANG R C, ZOU P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2012, 96(2):222-228.

[9] YANG R C, LI J M, JIN J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2017, 176(1):101-110.

[10] MEI H, XU M, YUAN G L, et al. A multicentre double-

blind, double-dummy, randomised study of recombinant human thrombopoietin versus eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia in Chinese adult patients[J]. Br J Haematol, 2021, 195(5):781-789.

[11] 蔡华聪,王书杰,富玲,等.重组人血小板生成素用于原发免疫性血小板减少症维持治疗的有效性和安全性:多中心临床研究[J].中华血液学杂志,2017,38(5):379-383.

[12] PATEL V L, MAHÉVAS M, LEE S Y, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2012, 119(25):5989-5995.

[13] 刘新光,刘晓帆,孟月生,等.重组人血小板生成素联合小剂量利妥昔单抗治疗激素无效/复发成人ITP的多中心临床研究[J].临床血液学杂志,2015,28(9):778-781.

[14] 李瑾,周泽平,刘琳.成人原发免疫性血小板减少症患者出血的危险因素[J].四川医学,2019,40(12):1276-1280.

[15] WEITZ I, SANZ M A, HENRY D, et al. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(5):789-796.

[16] 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.

[17] ALLEN R, BRYDEN P, GROTZINGER K M, et al. Cost-effectiveness of eltrombopag versus romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in England and Wales[J]. Value Health, 2016, 19(5):614-622.

[18] 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.

[19] LEONTIADIS G I, SREEDHARAN A, DORWARD S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Health Technol Assess, 2007, 11(51): III-IV, 1-164.

[20] JAMALI F, LEMERY S, AYALEW K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura[J]. Oncology (Williston Park), 2009, 23(8):704-709.

[21] BUSSEL J B, CHENG G, SALEH M N, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. N Engl J Med, 2007, 357(22):2237-2247.

[22] 孙慧平,范青叶,游建华,等.艾曲泊帕长期治疗成人慢性免疫性血小板减少症的疗效和安全性[J].临床血液学杂志,2020,33(1):39-43.

[23] 国家统计局.中华人民共和国2021年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. [2022-04-16]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-02/28/content_5676015.htm.

(收稿日期:2021-09-04 修回日期:2022-04-22)
(编辑:胡晓霖)