

促性腺激素释放激素类似物联合重组人生长激素治疗中枢性性早熟的成本-效果分析^Δ

杨春松^{1,2,3,4*}, 刘佳宁^{2,3,4,5}, 刘 峥^{2,3,4}, 曾力楠^{2,3,4}, 吴 瑾⁶, 张伶俐^{1,2,3,4,7,8#}(1. 四川大学华西第二医院药理学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3. 国家药品监督管理局药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室, 成都 610041; 4. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 5. 四川大学华西临床医学院, 成都 610041; 6. 四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041; 7. 四川大学转化医学中心分子转化医学实验室, 成都 610041; 8. 四川大学华西医院中国循证医学中心, 成都 610041)

中图分类号 R956;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)01-0079-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.13



摘要 **目的** 比较促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)联合重组人生长激素(rhGH)(联用方案)和GnRHa单药(单用方案)治疗中枢性性早熟(CPP)的长期经济性。**方法** 从全社会角度出发,基于四川大学华西第二医院开展的真实世界研究,以终身高为效果指标,以2022年我国农村及城镇居民人均可支配收入(20 133~49 283元)作为社会意愿支付(WTP)阈值,采用成本-效果分析法比较上述两种药物方案治疗CPP女孩的长期经济性。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果的稳健性,并通过情境分析比较不同长效制剂组合方案的经济性。**结果** 基础分析结果显示,与单用方案相比,采用联用方案每增加CPP女孩1 cm终身高需多花费25 193.49元;联用方案对于农村地区居民不具有经济性,但对于城镇地区居民具有经济性。单因素敏感性分析结果显示,对基础分析结果可能产生影响的不确定因素主要为rhGH价格、联用方案患儿终身高、联用方案rhGH治疗时间、单用方案患儿终身高。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值大于26 010元/cm时,联用方案具有经济性的概率均高于单用方案。情境分析结果显示,当使用GnRHa长效制剂时,每3个月肌肉注射1次的联用方案对于农村地区居民不具有经济性,但对于城镇地区居民具有经济性;当使用rhGH长效制剂时,每周皮下注射1次的联用方案对于农村地区和城镇地区居民均不具有经济性。**结论** 推荐家庭经济负担能力相对较强的CPP患儿在GnRHa治疗的基础上额外联用rhGH来改善终身高;应考虑治疗的获益、风险和可负担性,避免盲目追求身高增长而滥用rhGH。

关键词 中枢性性早熟;促性腺激素释放激素类似物;重组人生长激素;身高;药物经济学;成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of gonadotropin-releasing hormone analogue combined with recombinant human growth hormone in the treatment of central precocious puberty

YANG Chunsong^{1,2,3,4}, LIU Jianing^{2,3,4,5}, LIU Zheng^{2,3,4}, ZENG Linan^{2,3,4}, WU Jin⁶, ZHANG Lingli^{1,2,3,4,7,8}

(1. Dept. of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Key Laboratory of Correlation Technology of Pharmaceutical Preparations *In Vitro* and *In Vivo*, National Medical Products Administration, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 5. West China Clinical Medical College, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 6. Dept. of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 7. Molecular Translational Medicine Laboratory, Translational Medicine Center, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 8. Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

^Δ 基金项目 四川省卫生健康委员会科技项目(No.23LCYJ030); 海峡两岸医药卫生交流协会医院药学专委会青年科研基金项目(No. 2024-05)

* 第一作者 副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药物流行病学、循证药学、儿童用药行为。E-mail: yangchunsong_123@126.com

通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证药学、循证决策与管理。E-mail: zhanglingli@scu.edu.cn

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the long-term cost-effectiveness of gonadotrophin-releasing hormone analogue (GnRHa) combined with recombinant human growth hormone (rhGH) (combination therapy regimen) versus GnRHa

monotherapy (monotherapy regimen) in the treatment of central precocious puberty (CPP). **METHODS** From the societal perspective and based on a real-world study conducted at West China Second Hospital of Sichuan University, the cost-effectiveness analysis was performed to compare the long-term cost-effectiveness of two pharmacotherapy regimens for CPP girls, with final height as outcome indexes, using per capita disposable income of rural residents and urban residents (20 133-49 283 yuan) in 2022 as the social willing-to-pay (WTP) threshold. The robustness of the basic analysis result was verified by using one-way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis, and the cost-effectiveness of different combinations of long-acting preparations was compared using scenario analysis. **RESULTS** The basic analysis result showed that the combination therapy regimen required an additional cost of 25 193.49 yuan for every one-centimeter improvement in the final height of girls with CPP compared with the monotherapy regimen, which was not cost-effective for residents in rural areas, but it was cost-effective for residents in urban areas. One-way sensitivity analysis showed that the uncertain factors with potential impacts on the results were, in order, the price of rhGH, the final height of pediatric patients in the combination therapy regimen group, the course of rhGH in the combination therapy regimen group, and the final height of pediatric patients in the monotherapy regimen group. Probabilistic sensitivity analysis indicated that the probability of the combination therapy regimen being cost-effective was higher than that of the monotherapy regimen when WTP was more than 26 010 yuan/cm. When GnRHa long-acting preparation was used for intramuscular injection every 3 months, the combination therapy regimen was not cost-effective for rural residents, but was cost-effective for urban residents; when rhGH long-acting preparation was injected subcutaneously once a week, the combination therapy regimen was not cost-effective for residents in both rural areas and urban areas. **CONCLUSIONS** The combination of GnRHa and rhGH is only recommended for CPP children with better affordability to improve final height. The benefits, risks, and affordability of treatment should be comprehensively considered before the decisions on pharmacotherapy, to avoid abuse of rhGH due to the blind pursuit of height growth.

KEYWORDS central precocious puberty; gonadotropin-releasing hormone analogue; recombinant human growth hormone; height; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是由于下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动而导致第二性征呈现及内、外生殖器官快速发育的一种儿科内分泌系统疾病。每10万人中有200~410名女孩、10~50名男孩患有CPP,其中女孩发病率为男孩的15~20倍^[1-3];同时,世界各国儿童CPP的发病率呈逐年升高的趋势^[4-5],青春期启动年龄普遍提前,平均每10年下降0.24岁^[6]。调查数据显示,性早熟的就诊人数(尤其是CPP)已位居儿科门诊疾病的首位^[7]。

CPP的标准治疗药物为促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa),该类药物主要通过抑制下丘脑-垂体-性腺轴功能,控制性发育进程,延缓骨龄进展,改善患儿终身高。研究发现, CPP患儿的身高增长速度在接受GnRHa治疗后呈现不同程度的下降,部分患儿甚至出现较为明显的生长减速,其生长速率显著低于正常青春前期水平^[8]。20世纪90年代国外有研究者提出,在GnRHa基础上加用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗CPP, rhGH可通过作用于生长激素-胰岛素样生长因子1轴,协同促进儿童骨骼生长板的发育并改善身高^[8]。但是,在GnRHa治疗成本的基础上引入价格昂贵且用药频次更高的rhGH,可能进一步增加患儿家庭的医疗负担和经济压力。我国相关专家共识提出,联合用药前应反复评估CPP对身高的影响程度、患儿及其家长对身高的接受程度、药物经济学等因素,并与患儿及其

家长进行充分沟通后再行决策^[9]。目前国内仅有一项与CPP药物治疗相关的经济学研究^[9],但该研究仅比较了不同GnRHa品种和剂型的成本差异,尚未涉及rhGH,仍缺乏GnRHa联合rhGH用药与GnRHa单独用药“头对头”比较的药物经济学研究。因此,本研究基于一项前期在四川大学华西第二医院(以下简称“我院”)开展的真实世界研究结果,比较了GnRHa联合rhGH和GnRHa单药治疗CPP女孩的长期经济性,以期为合理选择更具有成本-效果优势的CPP治疗方案提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 研究框架

1.1.1 研究角度

本研究的研究角度为全社会角度。

1.1.2 目标人群

目标人群为确诊为CPP的女孩。纳入标准为:(1)年龄<18岁的女孩;(2)8岁前出现乳房结节或10岁前发生月经初潮,或在界定年龄后出现第二性征但Tanner分期进展时间<6个月;(3)血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)基础值 ≥ 0.83 IU/mL,或基于免疫化学发光法的GnRH激发试验呈阳性,即LH峰值 ≥ 5.0 IU/L且LH峰值/卵泡刺激素峰值 ≥ 0.6 ;(4)盆腔彩超见卵巢容积 ≥ 1 mL,内见多个直径 ≥ 4 mm的卵泡;(5)骨龄超过实际年龄。

排除标准为:(1)有明确病因的继发性CPP,包括中枢神经系统异常(如占位性病变、肿瘤、感染、获得性损

伤等)或其他疾病(如先天性甲状腺功能减退症、先天性肾上腺皮质增生症、纤维性骨营养不良综合征等)引起的CPP;(2)合并其他与性腺功能相关的疾病,如卵巢肿瘤、先天性卵巢发育不全等;(3)合并其他可能影响身高的疾病,如生长激素缺乏症、小于胎龄儿等;(4)药物治疗开始前骨骺已完全闭合者;(5)患有严重全身性感染且处于急性休克期的危重患儿;(6)对GnRHa和rhGH过敏者。

1.1.3 治疗措施

单用方案组患儿采用GnRHa单药治疗。GnRHa采用注射用醋酸亮丙瑞林微球(上海丽珠制药有限公司,国药准字H20093852,规格3.75 mg;日本Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant, 国药准字J20150109,规格3.75 mg)或注射用醋酸曲普瑞林(法国Ipsen Pharma Biotech公司,国药准字HJ20140298,规格3.75 mg),治疗剂量为每次3.75 mg,每4周肌内注射1次。

联用方案组患儿在单用方案组用药基础上联合rhGH治疗。rhGH采用重组人生长激素注射液(长春金赛药业有限责任公司,国药准字S20050025,规格30 IU/瓶)或注射用人生长激素[安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,国药准字S20190029,规格4 IU/支],治疗剂量为每次0.15~0.20 IU/kg,每天睡前皮下注射1次。

鉴于前期我院开展的真实世界研究为队列研究,由医生基于临床经验开具药物处方,因此患儿用药情况有所不同,但前期研究及集采一致性评价结果提示不同药物及不同厂家的同一种药物的有效性及安全性差异无统计学意义。该研究数据收集时间为2013年1月至2018年12月[伦理备案批件号:医学科研2023伦审批第(012)号]。

1.1.4 研究时限

研究时限为患儿确诊CPP至达到终身高阶段,具体分为治疗阶段和停止治疗阶段。其中,治疗阶段为采用不同方案进行药物治疗的时间,停止治疗阶段为停药后至患儿达到终身高的时间,后者不涉及成本支出。

1.2 研究假设

(1)假设患儿使用rhGH的治疗剂量在治疗阶段保持不变;(2)假设患儿依从性较好,均能定期完成药品注射并到医院门诊完成随访检查。

1.3 成本参数

由于我院真实世界研究未收集入组患儿的成本数据,故本研究的成本参数主要来源于已发表文献、网站公开信息和专家咨询等(表1)。成本参数包括直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本。其中,直接医疗成本包括药品费用、诊疗检查费用、rhGH不良事件处置费用等。由于GnRHa的不良反应主要表现为药物注射部

位局部反应,通常短暂、轻微,可在首次用药数天后恢复,其处理成本占整体治疗费用比例较低,故本研究对其忽略不计。直接非医疗成本包括患儿及其监护人的餐饮费、交通费。间接成本主要为患儿监护人因就诊而产生的误工费。

表1 本研究的成本参数

参数名称	基线值	取值范围	分布	来源
直接医疗成本				
药品费用/元				
1M GnRHa(每瓶)	1 179.30	907.13~1 650.00	Gamma	[10]
3M GnRHa(每瓶)	3 925.00	3 925.00~4 699.00	Gamma	[10]
1D rhGH(每IU)	17.42	6.05~66.47	Gamma	[10]
1W rhGH(每IU)	64.81	64.81~103.70	Gamma	[10]
诊疗检查费用/(元/次)				
门诊挂号费	18.20	12.00~23.00	Gamma	[11-15]
护理费——体格测量	13.70	6.48~20.00	Gamma	[11-15]
护理费——药品肌内注射	3.49	1.95~5.00	Gamma	[11-15]
护理费——静脉采血	5.25	3.26~6.00	Gamma	[11-15]
GnRH激发试验	49.30	35.00~83.20	Gamma	[11-15]
留观检查费用	35.00	30.00~45.00	Gamma	[11-15]
头颅磁共振成像	555.80	417.00~672.00	Gamma	[11-15]
性激素水平检查	136.83	115.00~159.16	Gamma	[11-15]
妇科彩超检查	93.00	70.00~120.00	Gamma	[11-15]
骨龄X片检查	69.72	46.00~90.00	Gamma	[11-15]
rhGH用药监测检查费用/(元/次)				
甲状腺功能检查	141.88	91.00~179.40	Gamma	[11-15]
血清IGF-1及IGFBP-3检查	175.08	160.00~200.00	Gamma	[11-15]
空腹血糖及胰岛素检查	21.43	14.00~28.00	Gamma	[11-15]
肝功能检查	61.12	50.50~82.00	Gamma	[11-15]
肾功能检查	32.82	20.00~51.00	Gamma	[11-15]
rhGH不良事件处置费用/(元/次)	937.39	698.81~1 260.14	Gamma	[11-15]
直接非医疗成本				
本地就医患儿比例/%	94.51	—	—	[16]
异地就医患儿比例/%	5.49	—	—	[16]
餐饮费/(元/d)	75.00	51.00~100.00	Gamma	[17]
本地就诊交通费/(元/次)	80.00	40.00~120.00	Gamma	[18]
外地就诊交通费/(元/次)	266.25	185.83~325.75	Gamma	[19]
外地就诊住宿费/(元/次)	186.10	169.30~209.30	Gamma	[20]
间接成本				
患儿陪护者年均误工天数/d	13	—	—	专家咨询
劳动力人口就业率/%	94.50	—	—	[21]
全国平均日工资/元	312.41	147.93~603.88	Gamma	[22]
贴现率/%	0.05	0~0.08	Beta	[23]

1M: 1个月剂型; 3M: 3个月剂型; 1D: 1日剂型; 1W: 1周剂型; GnRH: 促性腺激素释放激素; IGF-1: 胰岛素样生长因子1; IGFBP-3: 胰岛素样生长因子结合蛋白3。

药品费用取自药智数据库(<https://db.yaozh.com/>) 2022年各药品中标价的中位数,以中标最高价和最低价作为取值范围。除药品费用外的其他直接医疗成本取自北京、广东、江苏、四川、湖北5省份政府公开的2022年医疗服务项目费用平均数,以5省份费用最高价和最低价作为取值范围。其余成本参数则来源于国家统计局年鉴、行业调研报告、网站公开信息、专家咨询等。由于研究时限大于1年,故本研究将成本统一贴现至2022年,贴现率为5%。

1.4 效果参数

本研究中的效果参数主要来源于我院开展的真实世界研究结果。该项研究为回顾性队列研究,共纳入CPP女孩134例,其中联用方案组54例、单用方案组80例,以通过多因素分析调整后的终身高结果作为两方案健康产出的效果指标。药物治疗剂量、药物治疗时间、不良事件发生率等参数均取自该项研究结果。具体效果参数见表2。

表2 本研究的效果参数

参数名称	基线值	取值范围	分布	来源
联用方案患儿终身高/cm	162.58	161.68~163.47	Normal	RWS结果
单用方案患儿终身高/cm	160.25	159.56~160.94	Normal	RWS结果
联用方案rhGH治疗剂量/IU	6.50	5.80~7.38	Triangular	RWS结果
联用方案GnRHa治疗时间/年	1.50	1.17~2.15	Triangular	RWS结果
单用方案GnRHa治疗时间/年	1.33	1.06~1.83	Triangular	RWS结果
联用方案rhGH治疗时间/年	1.25	0.85~1.73	Triangular	RWS结果
联用方案组不良事件发生率/%	83.30	74.97~91.63	Beta	RWS结果
单用方案组不良事件发生率/%	15.00	13.50~16.50	Beta	RWS结果

RWS:真实世界研究。

1.5 成本-效果分析

1.5.1 基础分析

采用TreeAge Pro 2011软件对两方案进行成本-效果分析,以两方案间的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)比较联用方案相对于单用方案的经济性。由于我国暂无公认的针对CPP的社会意愿支付(willing-to-pay, WTP)阈值,为便于讨论不同药物治疗方案的经济性及其在我国人群中的可负担性,本研究以2022年我国农村及城镇居民人均可支配收入(20 133~49 283元)作为WTP阈值^[9]。

1.5.2 敏感性分析

采用敏感性分析检验各研究参数的不确定性以验证基础分析结果的稳健性。(1)单因素敏感性分析:调整单一参数的取值范围,控制其他参数不变,以分析不同参数对基础分析结果的影响;当取值范围无法获取时,以基线值±10%作为变动范围。通过绘制旋风图来表示不同参数影响程度的大小,以探讨影响最优方案选择的主要因素。(2)概率敏感性分析:采用蒙特卡罗模拟法随机调整所有参数,其中成本参数选取Gamma分布,概率参数选取Beta分布,并基于前期我院开展的真实世界研究结果确定效果参数分布;当分布参数无法获取时,以基线值的10%作为标准误估计变动范围。通过模拟1 000次随机抽样结果,得到相应成本-效果可接受曲线与成本-效果平面散点图,用以评估所有参数对基础分析结果的综合影响。

1.5.3 情境分析

为提高患儿规范化持续治疗的便利性,本研究假设在临床实践过程中减少用药频率与就诊次数,将所用药品调整为GnRHa长效制剂注射用醋酸亮丙瑞林微球(日本Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant,

国药准字J20150099,规格11.25 mg)每次11.25 mg,每3个月肌内注射1次或(和)rhGH长效制剂聚乙二醇重组人生长激素注射液(长春金赛药业有限责任公司,国药准字S20140001,规格54 IU/瓶)每次0.6 IU/kg,每周皮下注射1次。基于该情境假设,分析与比较使用不同长效制剂组合方案的经济性,包括GnRHa长效制剂+rhGH常规制剂、GnRHa常规制剂+rhGH长效制剂、GnRHa长效制剂+rhGH长效制剂。既往研究结果显示,使用长效制剂与使用常规制剂的患儿终身高差异无统计学意义^[24],故情境分析采用与基础分析一致的效果参数。

2 结果

2.1 基础分析结果

成本-效果分析结果显示,与单用方案相比,联用方案成本更高、效果更优;ICER为25 193.49元/cm,即采用联用方案每增加CPP女孩1 cm终身高需多花费25 193.49元(表3)。本研究设定WTP阈值为20 133~49 283元,当WTP阈值为20 133元/cm时,联用方案不具有经济性;但当WTP阈值为49 283元/cm时,联用方案具有经济性。

表3 两方案治疗CPP的经济学评价

治疗方案	成本/元	效果/cm	增量成本/元	增量效果/cm	ICER/(元/cm)
联用方案	88 289.93	162.58	58 700.84	2.33	25 193.49
单用方案	29 589.09	160.25			

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示,对基础分析结果可能产生影响的不确定因素主要为rhGH价格、联用方案组患儿终身高、联用方案组rhGH治疗时间、单用方案组患儿终身高。结果见图1。

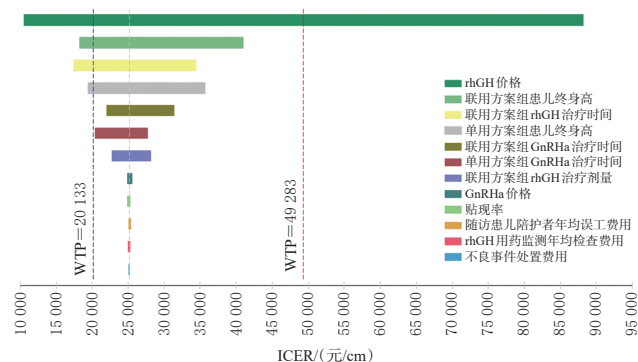


图1 单因素敏感性分析的旋风图

2.2.2 概率敏感性分析结果

由成本-效果可接受曲线(图2)可知,当WTP阈值>260 10元/cm时,联用方案具有经济性的概率均高于单用方案。由成本-效果平面散点图(图3)可知,当WTP阈值为20 133元/cm时,联用方案具有经济性的概率为18.60%;当WTP阈值为49 283元/cm时,联用方案具有经济性的概率为96.90%。

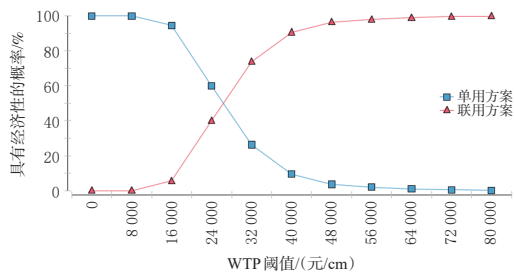


图2 成本-效果可接受曲线

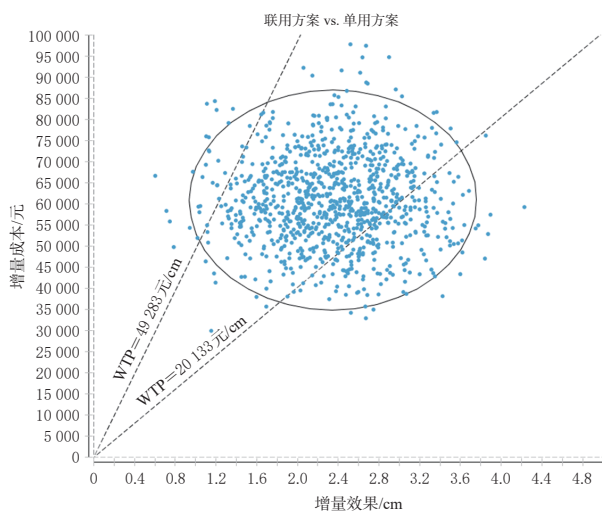


图3 成本-效果平面散点图

2.3 情境分析结果

2.3.1 GnRHa长效制剂+rhGH常规制剂

当使用GnRHa长效制剂+rhGH常规制剂进行治疗时,联用方案组总成本为84 602.00元,效果值为162.58 cm;单用方案组总成本为26 332.83元,效果值为160.25 cm。与单用方案相比,联用方案成本更高、效果更优;ICER为25 008.23元/cm,即使用联用方案每增加CPP女孩1 cm终身高需多花费25 008.23元。当WTP阈值为20 133元/cm时,联用方案不具有经济性;当WTP阈值为49 283元/cm时,联用方案具有经济性。

2.3.2 GnRHa常规制剂+rhGH长效制剂

当使用GnRHa常规制剂+rhGH长效制剂进行治疗时,联用方案组总成本为202 048.41元,效果值为162.58 cm;单用方案组总成本为29 589.09元,效果值为160.25 cm。与单用方案相比,联用方案成本更高、效果更优;ICER为74 016.88元/cm,即使用联用方案每增加CPP女孩1 cm终身高需多花费74 016.88元。WTP阈值不管是20 133元/cm还是49 283元/cm,联用方案均不具有经济性。

2.3.3 GnRHa长效制剂+rhGH长效制剂

当同时使用GnRHa长效制剂和rhGH长效制剂进行治疗时,联用方案组总成本为198 360.49元,效果值为162.58 cm;单用方案组总成本为26 332.83元,效果值为160.25 cm。与单用方案相比,联用方案成本更高、效果

更优;ICER为73 831.61元/cm,即使用联用方案每增加CPP女孩1 cm终身高需多花费73 831.61元。WTP阈值不管是20 133元/cm还是49 283元/cm,联用方案均不具有经济性。

3 讨论

本研究首次从全社会角度比较了GnRHa联用rhGH方案和GnRHa单用方案治疗我国CPP女孩的经济性,成本-效果分析结果显示,相较于单用方案,联用方案每改善CPP女孩1 cm终身高需多花费25 193.49元。在缺乏基于我国疾病调查的WTP阈值的情况下,本研究以我国2022年农村及城镇居民人均可支配收入作为切入点,分别探讨了CPP药物治疗方案面向不同地区人群的经济性。研究结果显示,对于农村地区居民,使用联用方案改善CPP女孩终身高不具有经济性;而对于城镇地区居民,使用联用方案则具有经济性。

通过单因素敏感性分析发现, rhGH价格对研究结果的影响最为突出。当rhGH价格从6.05元/IU增加至66.47元/IU时, ICER值从10 577.03元/cm上升至88 248.66元/cm,该变化区间横跨了本研究设定的2条WTP阈值线,提示调整rhGH价格对提高CPP患儿家庭的可负担性具有重要影响。此外,两方案治疗效果(即终身高)和rhGH治疗时间在其参数波动范围内仅跨过设定的农村地区居民的WTP阈值,说明上述因素潜在影响着农村地区居民对CPP整体诊疗费用的可负担性,而对城镇地区居民的影响较小。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值大于26 010元/cm时,联用方案具有经济性的概率均高于单用方案。基于该结果,决策者可根据不同药物治疗方案的成本消耗、健康获益和自身经济承受力综合选择最佳方案。

本研究还显示,当GnRHa长效剂型与rhGH常规剂型联用时,联用方案对于农村地区居民不具有经济性,而对于城镇地区居民具有经济性,与基础分析结果一致,且其ICER值低于基础分析结果,这提示GnRHa长效剂型能够减缓患儿家庭的总体医疗成本,与秦森等^[9]的研究结论相似。GnRHa无论是常规剂型还是长效剂型,与rhGH长效剂型联用时,联用方案对于农村和城镇地区居民均不具有经济性。这表明将rhGH常规剂型调整为长效剂型虽然在一定程度上改善了患儿用药的便利性,但rhGH长效剂型更高的药品成本可能进一步增加患儿家庭的医疗负担。因此,基于目前长效剂型在我国的市场价格而言,将GnRHa 1个月常规剂型调整为3个月长效剂型可降低患儿的医疗费用支出,提高其用药的便利性和依从性,但将rhGH每日常规剂型调整为每周长效剂型可能并不具有成本-效果优势。此外, rhGH用于治疗CPP属于超说明书用药,在临床使用中,应该基于循证医学证据,并遵循超说明书用药的备案和审批流程。

本研究存在一定的局限性:(1)基于假设条件开展药物经济学评价,可能在一定程度上高估了治疗成本;(2)效果参数主要来源于前期我院开展的一项单中心真实世界研究,结果的适用性和推广性可能存在不足;(3)由于男孩发病率较低,本研究未评估 GnRH_a联合 rhGH 对比 GnRH_a单药治疗 CPP 男孩的长期经济性。

综上所述,考虑到 CPP 药物治疗的高成本和长疗程,目前仅推荐家庭经济负担能力相对较强的患儿额外联用 rhGH 改善终身高。在选择不同治疗方案前仍应综合考虑治疗的获益、风险和可负担性,并严格把握 rhGH 的用药指征,避免盲目追求身高增长而滥用 rhGH。未来建议基于我国 CPP 人群开展调查以确定可适用的 WTP 阈值,为 CPP 相关药物经济学研究提供更具指导性的判断标准,并基于该阈值反向推导出具有经济性的药品价格上限,以促进市场调节 CPP 治疗药物(尤其是 rhGH)的价格,从而进一步提高患儿家庭的可负担性。

参考文献

[1] CHEUICHE A V, DA SILVEIRA L G, DE PAULA L C P, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(10):3073-3087.

[2] TEILMANN G, PEDERSEN C B, JENSEN T K, et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(6):1323-1328.

[3] KIM Y J, KWON A, JUNG M K, et al. Incidence and prevalence of central precocious puberty in Korea: an epidemiologic study based on a national database[J]. *J Pediatr*, 2019, 208:221-228.

[4] BRÄUNER E V, BUSCH A S, ECKERT-LIND C, et al. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10):e2015665.

[5] KANG S, PARK M J, KIM J M, et al. Ongoing increasing trends in central precocious puberty incidence among Korean boys and girls from 2008 to 2020[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3):e0283510.

[6] ECKERT-LIND C, BUSCH A S, PETERSEN J H, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(4):e195881.

[7] LI H M, YU G, DUAN H L, et al. Changes in children's healthcare visits during coronavirus disease-2019 pandemic in Hangzhou, China[J]. *J Pediatr*, 2020, 224:146-149.

[8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识:2022[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(1):16-22.

Chinese Society of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Editorial Committee of Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty: 2022[J]. *Chin J Pediatr*, 2023, 61(1):16-22.

[9] 秦森,曹旺,郑蕾,等. 不同促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟患儿的药物经济学评价[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(11):10-14, 24.

QIN M, CAO W, ZHENG L, et al. Pharmacoeconomic evaluation of different gonadotropin releasing hormone analogs in the treatment of children with central precocious puberty[J]. *China J Pharm Econ*, 2021, 16(11):10-14, 24.

[10] 药智网. 2022年省级药品采购中标价格[EB/OL]. (2022-12-30)[2023-09-01]. <https://db.yaozh.com/>.

Yaozhi Network. 2022 Provincial drug procurement winning prices[EB/OL]. (2022-12-30) [2023-09-01]. <https://db.yaozh.com/>.

[11] 北京市医疗保障局. 北京市医疗保障局、北京市卫生健康委员会、北京市人力资源和社会保障局关于规范调整部分医疗服务价格项目的通知[EB/OL]. (2022-02-21) [2023-09-01]. https://www.beijing.gov.cn/zhengce/zhengcefagui/202202/t20220222_2614060.html.

Beijing Municipal Medical Security Bureau. Beijing Municipal Medical Security Bureau, Beijing Municipal Health Commission, Beijing Municipal Human Resources and Social Security Bureau on the notice of standardizing and adjusting some medical service price items[EB/OL]. (2022-02-21) [2023-09-01]. https://www.beijing.gov.cn/zhengce/zhengcefagui/202202/t20220222_2614060.html.

[12] 广州市医疗保障局. 广州市医疗保障局、广州市财政局、广州市卫生健康委员会关于实施《广东省基本医疗服务价格项目目录(2021年版)》和《广东省市场调节价医疗服务价格项目目录(2021年版)》的通知[EB/OL]. (2021-08-10) [2023-09-01]. https://www.gz.gov.cn/gzybj/gkmlpt/content/7/7623/post_7623885.html#14462.

Guangzhou Municipal Medical Security Bureau. Guangzhou Municipal Medical Security Bureau, Guangzhou Municipal Finance Bureau, Guangzhou Municipal Health Commission on the implementation of *Guangdong Province Basic Medical Service Price Item Catalog (2021 Edition)* and *Guangdong Province Market-Regulated Medical Service Price Item Catalog (2021 Edition)* [EB/OL]. (2021-08-10) [2023-09-01]. https://www.gz.gov.cn/gzybj/gkmlpt/content/7/7623/post_7623885.html#14462.

[13] 江苏省医疗保障局. 关于《江苏省医疗服务价格项目目录(2022版)》的公示[EB/OL]. (2023-01-04) [2023-09-01]. https://ybj.jiangsu.gov.cn/art/2023/1/4/art_73935_10718184.html.

Jiangsu Provincial Medical Security Bureau. Public notice on *Jiangsu Province Medical Service Price Item Catalog*

- (2022 Edition) [EB/OL]. (2023-01-04) [2023-09-01]. https://ybj.jiangsu.gov.cn/art/2023/1/4/art_73935_10718184.html.
- [14] 四川省医疗保障局. 四川省医疗保障局关于公布四川省2021年第一批新增和修订医疗服务价格项目的通知[EB/OL]. (2021-05-18) [2023-09-01]. https://ybj.jiangsu.gov.cn/art/2023/1/4/art_73935_10718184.html.
Sichuan Provincial Medical Security Bureau. Sichuan Provincial Medical Security Bureau on the announcement of the first batch of new and revised medical service price items in Sichuan Province for 2021[EB/OL]. (2021-05-18) [2023-09-01]. https://ybj.jiangsu.gov.cn/art/2023/1/4/art_73935_10718184.html.
- [15] 武汉市医疗保障局. 公立医疗机构医疗服务项目价格[EB/OL]. (2022-10-19) [2023-09-01]. https://ybj.wuhan.gov.cn/bsfw/yyfwjgyzbcg/202210/t20221019_2062445.shtml.
Wuhan Municipal Medical Security Bureau. Public medical institutions medical service project prices[EB/OL]. (2022-10-19) [2023-09-01]. https://ybj.wuhan.gov.cn/bsfw/yyfwjgyzbcg/202210/t20221019_2062445.shtml.
- [16] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于2021年度全国三级公立医院绩效考核国家监测分析情况的通报[EB/OL]. (2022-12-21) [2023-09-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3594q/202212/f40bfe4606eb4b1d8e7c82b1473df9ae.shtml>.
National Health Commission Office. National Health Commission Office on the notification of the national monitoring and analysis of the performance assessment of national tertiary public hospitals in 2021[EB/OL]. (2022-12-21) [2023-09-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3594q/202212/f40bfe4606eb4b1d8e7c82b1473df9ae.shtml>.
- [17] 艾媒餐饮研究院. 2022年中国餐饮行业发展现状及市场调研分析报告[EB/OL]. (2022-04-19) [2023-09-01]. <https://www.iimedia.cn/c400/84947.html>.
iMedia Catering Research Institute. 2022 China catering industry development status and market research analysis report[EB/OL]. (2022-04-19) [2023-09-01]. <https://www.iimedia.cn/c400/84947.html>.
- [18] 财政部. 关于印发《中央和国家机关差旅费管理办法》的通知[EB/OL]. (2013-12-31) [2023-09-01]. https://www.gov.cn/zwgk/2014-01/07/content_2561017.htm.
Ministry of Finance. Notice on issuing *Central and State Organs Travel Expense Management Measures*[EB/OL]. (2013-12-31) [2023-09-01]. https://www.gov.cn/zwgk/2014-01/07/content_2561017.htm.
- [19] 国家统计局. 2022年居民收入和消费支出情况[EB/OL]. (2023-01-17) [2023-09-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901715.html.
National Bureau of Statistics. 2022 resident income and consumption expenditure situation[EB/OL]. (2023-01-17) [2023-09-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901715.html.
- [20] 旅智科技. 2022年度中国住宿业数据发展报告[EB/OL]. (2023-01-17) [2023-09-01]. <https://hub.traveldaily.cn/report/323>.
Lvzhi Technology. 2022 China accommodation industry data development report[EB/OL]. (2023-01-17) [2023-09-01]. <https://hub.traveldaily.cn/report/323>.
- [21] 国家统计局. 中华人民共和国2022年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2023-02-28) [2023-09-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html.
National Bureau of Statistics. The People's Republic of China 2022 national economic and social development statistical bulletin[EB/OL]. (2023-02-28) [2023-09-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html.
- [22] 国家统计局. 2022年城镇非私营单位就业人员年平均工资114 029元[EB/OL]. (2023-05-09) [2023-09-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202305/t20230509_1939290.html.
National Bureau of Statistics. Average annual wages of employees in urban non-private units in 2022 was 114 029 yuan[EB/OL]. (2023-05-09) [2023-09-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202305/t20230509_1939290.html.
- [23] 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: 178-179.
LIU G E. Guidelines for pharmacoeconomic evaluation in China 2020[M]. Beijing: China Market Press, 2020: 178-179.
- [24] CHUNG L Y, KANG E, NAM H K, et al. Efficacy of triptorelin 3-month depot compared to 1-month depot for the treatment of Korean girls with central precocious puberty in single tertiary center[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36 (34): e219.
(收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-11-26)
(编辑: 胡晓霖)